



Universität Hamburg

DER FORSCHUNG | DER LEHRE | DER BILDUNG

Formmodifikation und Biofunktionalisierung
von Goldnanorods zur Anwendung in der
plasmonischen Photothermaltherapie

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades
„Doktor der Naturwissenschaften“
(Dr. rer. nat.)

vorgelegt von
M.Sc. Phillip Witthöft

Institut für Physikalische Chemie
Universität Hamburg

2019

Gutachter der Dissertation:

Prof. Dr. Alf Mews
PD Dr. Christian Klinke

Gutachter der Disputation:

Prof. Dr. Alf Mews
JProf. Dr. Simone Mascotto
Dr. Tobias Vossmeier

Datum der Disputation:

26. April 2019

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass die vorliegende Arbeit von mir selbstständig verfasst wurde und ich keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe. Ich versichere, dass die vorliegende Arbeit von mir nicht in einem anderen Prüfungsverfahren eingereicht und ebenso keine weiteren Promotionsversuche unternommen wurden.

Ort, Datum

Phillip Witthöft

Publikationen

Köhler JM; Kuhfuß D; Witthöft P; Hentschel M and Knauer A; Single-Photon-Single-Electron-Transition for Interpretation of Optical Spectra of Non-Spherical Metal Nanoparticles in Aqueous Colloidal Solutions. *Journal of Nanomaterials* **2018**, Article ID: 1781389, doi: 10.1155/2018/1781389

Prisner L¹; Witthöft P¹; Nguyen LVN; Tsangas T; Gefken T; Klaus F; Strelow C; Kipp T; Mews A; Monitoring the Death of Single BaF₃ Cells under Plasmonic Photothermal Heating Induced by Ultrasmall Goldnanorods. *Journal of Materials Chemistry B* **2019** (*zur Veröffentlichung akzeptiert*), doi: 10.1039/c8tb03135e

¹Beide Autoren trugen gleichermaßen zur Veröffentlichung bei

Kurzfassung

Goldnanopartikel besitzen im Vergleich zu makroskopischem Gold veränderte physikalische und chemische Eigenschaften. Dabei ist die Änderung der optischen Eigenschaften auf das Auftreten von lokalisierte Oberflächenplasmonen (kollektive Elektronendichteschwankungen) zurückzuführen. Aufgrund der Abhängigkeit der Plasmonik von der äußeren Form der Nanopartikel lassen sich die optischen und elektronischen Eigenschaften über post-synthetische Formmodifikation direkt manipulieren. So zeigen sphärische Goldnanopartikel (AuNPs) lediglich eine plasmonische Resonanzbande im sichtbaren Spektrum, wohingegen eindimensional elongierte Goldnanorods (AuNRs) eine transversale (t -LSPR) und eine longitudinale lokalisierte Oberflächenplasmonenresonanz (l -LSPR) aufweisen. Die lineare Abhängigkeit der Resonanzwellenlänge der l -LSPR von dem Verhältnis der Länge zum Durchmesser der AuNRs (Aspektverhältnis) ermöglicht vielfältige Anwendungen der AuNRs durch die Möglichkeit der einfachen Manipulation der plasmonischen Resonanzbande im sichtbaren und nahinfraroten Spektralbereich des Extinktionsspektrums.

In dieser Dissertation wurde die annähernd stufenlose Manipulation der Länge der AuNRs bei konstantem Durchmesser untersucht. Diese auf einer milden Oxidationsmethode durch Komproportionierung beruhende Verkürzung ermöglichte den Erhalt der klaren Unterscheidbarkeit der beiden plasmonischen Resonanzbanden bei der Einstellung des Aspektverhältnisses bis auf einen Wert von 1.4 sowie die entsprechende Feinjustierung der l -LSPR-Resonanzwellenlänge bis auf einen Wert von 568 nm im Extinktionsspektrum. Basierend auf empirischen Daten der systematischen Verkürzung sowie einem geometrischen Ansatz wurde ein Modell entwickelt, das für Aspektverhältnisse $AR > 1.4$ vollständige Kontrolle über die Verkürzung der AuNRs und damit die Einstellung des Aspektverhältnisses sowie die Lage der l -LSPR-Resonanzwellenlänge der AuNRs ermöglicht.

Im zweiten Teil dieser Dissertation wurden biofunktionalisierte AuNRs mit einer plasmonischen Resonanzbande im biologischen Transparenzfenster der menschlichen Haut (650 nm bis 900 nm) als Energiekonverter für plasmonische Photothermalthherapie in BaF3-Zellen eingesetzt. Das Verhalten der individuell mit einem LASER bestrahlten Zellen wurde lichtmikroskopisch verfolgt. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Schädigung der Zellmembran durch die lokale Temperaturerhöhung des photothermalen Effekts der AuNRs zeitverzögert zum Anschwellen der Zelle einsetzt. Dieses Verhalten spricht für die primäre Schädigung von inneren Zellkompartimenten und die Störung von essentiellen Zellfunktionen wie der Homöostase und gegen die direkte Schädigung der Zellmembran durch die lokale Temperaturerhöhung. Weiterhin konnte eine signifikante Verbesserung der Effizienz dieser Methode durch die Nutzung von spezifischer Aptamer-Rezeptor-Wechselwirkung erzielt werden.

Abstract

Compared to macroscopic gold, gold nanoparticles (AuNPs) have altered physical and chemical properties. The modified optical properties base on localized surface plasmons (collective oscillation of electron density). Due to the dependence of plasmonics on the external shape of the nanoparticles, it is possible to tune the optical and electronic properties by shape control. Spherical AuNPs, for example, only show one plasmonic peak in the visible spectrum, whereas one-dimensionally elongated goldnanorods (AuNRs) show a transversal (t -LSPR) and a longitudinal localized surface plasmon resonance (l -LSPR). The linear dependence of the l -LSPR wavelength on the ratio between length and diameter of the AuNRs (aspect ratio) allows a wide variety of applications through the possibility of manipulation of the plasmonic resonance band in the absorbance spectrum over the entire visible and near infrared range.

In this thesis, the almost continous variable manipulation of the length of the AuNRs at constant diameter was investigated. The manipulation is based on a mild oxidation method by means of comproportionation and made it possible to reduce the aspect ratio to 1.4 preserving both plasmonic bands distinguishable. In accordance with the aspect ratio, the spectral position of the l -LSPR band was fine-tuned up to 568 nm in the absorbance spectrum. Based on empirical data of the systematic shortening and a geometric approach, a model has been developed that provides full control of the aspect ratio for $AR > 1.4$ and thus the spectral position of the l -LSPR absorbance band of the AuNRs.

In the second part of the thesis, biofunctionalized AuNRs with a plasmonic resonance band in the biological transparency window of the human skin (650 nm to 900 nm) have been used as energy converter for plasmonic photothermal therapy in BaF3 cells. The behaviour of the single cells individually treated with LASER irradiation was tracked via light microscopy. It was shown that the damage of the cell membrane caused by a local temperature increase due to photothermal behaviour

of the AuNRs started delayed compared to the swelling of the cell. This behaviour speaks in favour of the primary damage of inner cell compartments and the disturbance of essential cell functions as homeostasis. Apparently, direct damage to the cell membrane caused by the local temperature increase seems excluded. Furthermore, a significant improvement was achieved in the efficiency of this method through the use of specific aptamer-receptor interaction.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	i
Publikationen	iii
Kurzfassung	v
Abstract	vii
Inhaltsverzeichnis	xi
Abkürzungsverzeichnis	xiii
Abbildungsverzeichnis	xvi
1 Einleitung	1
2 Theoretische Grundlagen	5
2.1 Kolloidale Metall-Nanopartikel	5
2.2 Goldnanorods	6
2.2.1 Aufbau der Kristallstruktur	6
2.2.2 Optische und elektronische Eigenschaften	8
2.2.3 Plasmonik	9
2.2.4 Berechnung des Absorptions- und Streuverhaltens von Goldnanorods	11
2.3 Grundlegende Synthesemethoden	15
2.3.1 Keimvermittelte Syntheseroute	15
2.3.2 Nasschemisches Rodwachstum	17
2.3.3 Ultrakleine Goldnanorods	20
2.3.4 Grundlagen der Formmodifikation	21
2.3.5 Silikaverkapselung	22
2.3.6 Ligandenaustausch	23

2.4	Medizinische Verwendung von Goldnanorods	24
2.4.1	Energieumwandlung und Wärmeerzeugung	28
2.4.2	Suspensionszellen	29
2.4.3	Endozytose	29
2.4.4	Zelltod	30
2.4.5	Spezifische plasmonische Photothermaltherapie	31
3	Material & Methoden	33
3.1	Verwendete Chemikalien & Geräte	33
3.2	Experimentelles Design	34
3.2.1	Synthese von Goldnanorods	34
3.2.2	Silikaverkapselung der AuNRs	37
3.2.3	Ligandenaustausch an AuNRs	37
3.2.4	Inkubation der BaF3 Zellen mit biofunktionalisierten AuNRs	39
3.2.5	Plasmonische Photothermaltherapie	39
3.3	Charakterisierungsmethoden	40
3.3.1	Untersuchung der Morphologie und Farbsättigung einer einzelnen Zelle während der PPTT-Experimente	40
3.3.2	UV-Vis-Spektroskopie	43
3.3.3	Atomabsorptionsspektroskopie	44
3.4	Discrete Dipole Approximation Code	45
4	Formmodifikation von AuNRs zur Manipulation der <i>l</i>-LSPR Bande	47
4.1	Form und optische Eigenschaften der synthetisierten Goldnanorods	48
4.2	Oxidative Formmodifikation der Goldnanorods	49
4.2.1	Systematische Untersuchung der Formmodifikation	49
4.2.2	Nachweise der Komproportionierungsreaktion	54
4.2.3	Vergleich der optischen Ergebnisse mit den Berechnungen aus DDSCAT	56
4.2.4	Modifikation der <i>l</i> -LSPR über den gesamten sichtbaren Spektralbereich	60
4.2.5	Formmodifikation und Optimierung der Größenverteilung der <i>l</i> -LSPR im Spektralbereich um 600 nm	64
4.2.6	Modell zur Nutzung der Formmodifikation für die Feinjustierung der <i>l</i> -LSPR von AuNRs	68

5	Biofunktionalisierte AuNRs als Energiekonverter in der PPTT	73
5.1	Silikaverkapselung der AuNRs	74
5.2	CTAB-Ligandenaustausch und Biofunktionalisierung der AuNRs	77
5.3	Form und optische Eigenschaften der synthetisierten AuNRs	82
5.4	Anwendung der AuNRs als Energiekonverter in der PPTT	83
5.4.1	PPTT Experimente an BaF3 Zellen inkubiert mit biofunktionalisierten AuNRs	84
5.4.2	Verbesserung der PPTT-Effizienz durch die spezifische Interaktion von BaF3-Zellen mit AIR3A-gekoppelten AuNRs	89
6	Zusammenfassung	95
	Literatur	122
	Appendix	123
	Danksagung	123
	Curriculum Vitae	125
	Beiträge zu wissenschaftlichen Konferenzen	126
	Sicherheit & Entsorgung	128

Abkürzungsverzeichnis

AA	Englisch: <i>ascorbic acid</i> - Ascorbinsäure
AAS	Atomabsorptionsspektroskopie
AO	Atomorbital
AR	Englisch: <i>aspect ratio</i> - Aspektverhältnis
BSPP	Bis-(p-sulfonatophenyl)phenylphosphin-dihydrat als Kaliumsalz
CA(PEG)₁₂	Carboxy-(PEG) ₁₂ -amin
CMC	Englisch: <i>critical micelle concentration</i> - kritische Mizellenkonzentration
CPU	Englisch: <i>central processing unit</i> - zentrale Recheneinheit
CTAB	Cetyltrimethylammoniumbromid
CT(PEG)₁₂	Carboxy-(PEG) ₁₂ -thiol
dd min. Wasser	Doppelt demineralisiertes Wasser
DDSCAT	Englisch: <i>discrete dipole approximation code</i> - Software-Paket
DNA	Englisch: <i>deoxyribonucleic acid</i> - Desoxyribonukleinsäure
DTT	Dithiothreitol
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
fcc	Englisch: <i>face-centered cubic</i> - kubisch flächenzentriert
FKS	fetales Kälberserum
FWHM	Englisch: <i>full width half maximum</i> - Halbwertsbreite
IL6	Interleukin-6
IL6R	Interleukin-6-Rezeptor
IR	Infrarot
IUPAC	Englisch: <i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i> - Internationale Union für reine und angewandte Chemie
LASER	Englisch: <i>light amplification by stimulated emission of radiation</i> - Lichtverstärkung durch stimulierte Emission von Strahlung

IR	Infroarot
LB	Leitungsband
<i>l</i>-LSPR	Englisch: <i>longitudinal localized surface plasmon resonance</i> - longitudinale lokalisierte Oberflächenplasmonenresonanz
LSPR	Englisch: <i>localized surface plasmon resonance</i> - lokalisierte Oberflächenplasmonenresonanz
MES	2-(<i>N</i>)-Morpholinoethansulfonsäure
MO	Molekülorbital
NA	Numerische Apertur
NaOL	Natriumoleat
ND:YAG	Neodym-dotiertes Yttrium-Aluminium-Granat
NIR	nahinfrarot
NP	Nanopartikel
NR	Nanorod
PEG	Polyethylenglycol
PBS	Englisch: <i>phosphate buffered saline</i> - Phosphatgepufferte Salzlösung
PPTT	plasmonische Photothermaltherapie
S-NHS	Sulfo- <i>N</i> -Hydroxysuccinimid
SPP	Englisch: <i>surface plasmon polariton</i> - Oberflächenplasmon-Polariton
TEM	Transmissionselektronenmikroskopie
TEOS	Tetraethylorthosilikat
TMOS	Tetramethylorthosilikat
<i>t</i>-LSPR	Englisch: <i>transversal localized surface plasmon resonance</i> - transversale lokalisierte Oberflächenplasmonenresonanz
TPED	<i>N</i> -[3-(Trimethyloxysilyl)propyl]ethylendiamin
Tris-HCl	Tris(hydroxymethyl)-aminomethan, angesäuert mit Salzsäure
UPD	Englisch: <i>underpotential deposition</i> - Unterpotentialabscheidung
USB	Englisch: <i>universal serial bus</i> - serielle Universalschnittstelle
UV	ultraviolett
VB	Valenzband
Vis	Englisch: <i>visible</i> - sichtbar
WL	Wellenlänge

Abbildungsverzeichnis

2.1	(A) fcc-Kristallstruktur (B, C) Übersicht über die Kristallfacetten in achteckigen und <i>penta-twinned</i> AuNRs	6
2.2	Goldnanorods mit verschiedenen Aspektverhältnissen	7
2.3	Lokalisierte vs. nicht-lokalisierte Oberflächenplasmonen	9
2.4	AuNR Extinktionsspektrum und simulierte Nahfeldkarte der <i>l</i> -LSPR eines AuNRs	11
2.5	Brechungsindex und Permittivität von Gold	13
2.6	LAMER-Modell zur Beschreibung des Keimwachstums	16
2.7	Die fünf Phasen des AuNR Wachstums © ACS 2013	19
2.8	(A) Biologisches Transparenzfenster der menschlichen Haut © ACS 2009 (B) Extinktionsspektren von AuNP und AuNRs	26
2.9	Zusammenhang <i>l</i> -LSPR und AR AuNRs	27
2.10	Zeitskala der Wärmeerzeugung in einem AuNR	28
3.1	Optischer Aufbau für PPTT Experimente	40
3.2	Trennung der RGB-Kanäle einer mikroskopischen Aufnahme einer BaF3-Zelle	41
3.3	Schematische Erklärung der Auswertungsmethoden zur Bestimmung der Farbsättigung am Beispiel einer einzelnen BaF3-Zelle inkubiert mit biofunktionalisierten AuNRs	43
4.1	TEM und UV-Vis Daten der synthetisierten AuNRs	48
4.2	Formmodifikation von AuNRs aus der Syntheselösung	50
4.3	<i>l</i> -LSPR Wellenlänge und Intensitätsverhältnis aus <i>l</i> -LSPR und <i>t</i> -LSPR gegen den für eine Formmodifikation notwendigen Au ^{III} -Überschuss	52
4.4	3D-Plot des Extinktionsverlaufes während der Formmodifikation	53
4.5	Zeitaufgelöste Extinktionsmessungen zum Nachweis der Komproportionierungsreaktion	55
4.6	DDSCAT-Extinktionsspektren für AuNRs mit $1 \leq AR \leq 6$	57

Abbildungsverzeichnis

4.7	DDSCAT-Extinktionsspektrenscharen für unterschiedliche Durchmesser bei $3 \leq AR \leq 6$	58
4.8	Vergleich Experiment vs. Theorie (<i>l</i> -LSPR-AR-Abhängigkeit) © ACS 1999	59
4.9	UV-Vis Spektren und TEM-Aufnahmen der Formmodifikation von AuNRs zur Verschiebung der <i>l</i> -LSPR über den gesamten UV- und NIR-Spektralbereich	61
4.10	UV-Vis Spektren und TEM-Aufnahmen des Verkürzungsprozesses von AuNRs zur Einstellung der <i>l</i> -LSPR bei sehr hohen Energien	65
4.11	Grafische Darstellung der Längen und Durchmesser der AuNRs während der Formmodifikation	68
4.12	Schematische Darstellung eines AuNRs vor und nach der Verkürzung durch Komproportionierung	69
4.13	Vergleich der AuNR-Längen TEM vs. Modell	71
5.1	TEM-Aufnahmen von silikaverkapselten AuNRs	74
5.2	Vergleich der Extinktionsspektren mit den DDA-Berechnungen für die spektrale Lage der <i>l</i> -LSPR bei verschiedenen Silikaschalendicken	76
5.3	Zeit-angelöste 3D-Plots der Extinktionsspektren von funktionalisierten AuNRs während der Ätzung mit Kaliumcyanid	78
5.4	Entwicklung der Lage der <i>l</i> -LSPR-Bande und der optischen Dichte von AuNRs mit verschiedenen Funktionalisierungsansätzen während der Ätzung mit Kaliumcyanid	80
5.5	TEM und UV-Vis Daten der synthetisierten ultrakleinen AuNRs	83
5.6	Toxizitätstest der BaF3-Zellen inkubiert mit AuNRs ohne LASER-Be-strahlung	85
5.7	Beobachtung und Auswertung des photothermale Effektes an einer mit biofunktionalisierten AuNRs inkubierten BaF3-Zelle	87
5.8	Vergleich des photothermale Effekts zwischen BaF3-Zellen inkubiert mit unspezifisch und spezifisch bindenden AuNRs	91
5.9	Vergleich der lichtmikroskopische Aufnahmen von spezifischen und unspezifischen AuNRs während der PPTT-Experimente	92

1 Einleitung

Das Metall Gold fasziniert die Menschheit schon seit mehreren tausend Jahren. Archäologische Funde datieren die ersten Versuche der Goldgewinnung auf den Beginn der frühen Kupfersteinzeit, etwa 4600 v. Chr., zurück [1]. Später erlangte diese Epoche der Erdgeschichte ihren Namen durch den Abbau von Kupfererzen und die Metallverarbeitung der drei sogenannten Münzmetalle Kupfer, Silber und Gold in der Kupfergruppe des Periodensystems der Elemente (IUPAC-Gruppe 11). Dabei wurde Gold durch seinen charakteristischen, goldenen Glanz früh zu Schmuck verarbeitet und war Teil spiritueller Zeremonien. Die erste Verwendung als Zahlungsmittel in Form von einheitlich geprägten Münzen erfolgte erst deutlich später. Heutzutage wird makroskopisches Gold an der Börse gehandelt und dient einigen Zentralbanken in Form von Goldbarren als Währungsreserve.

Der charakteristische Glanz von Gold und anderen Metallen ist auf die für Metalle typische, überlappende Bandstruktur zurückzuführen. Durch die Überlappung von Valenz- (VB) und Leitungsband (LB) kann nahezu jede Energie einer elektromagnetischen Welle des ultravioletten (UV), sichtbaren und nahinfraroten (NIR) Spektralbereichs durch ein Elektron an der Oberfläche des Metalls absorbiert und anschließend emittiert werden. Dieser Effekt führt zur Undurchsichtigkeit der metallischen Oberfläche sowie einem Reflektionseffekt, der sich als metallischer Glanz darstellt. Sehr glatte und ebene Metalloberflächen wurden daher schon sehr früh in der Menschheitsgeschichte als Spiegel verwendet.

Die charakteristische gold-gelbe Farbe des Goldes (aus dem Indogermanischen: ghel: *glänzend, gelb*) ist auf seine Elektronenkonfiguration $[\text{Xe}]4f^{14}5d^{10}6s^1$ sowie die daraus resultierende Lanthanoidenkontraktion zurückzuführen [2]. Als Übergangsmetall der 6. Periode sind die 4f-Orbitale des Goldes im Vergleich zu den Übergangsmetallen niedrigerer Perioden voll besetzt. Durch die Größe der f-Orbitale sind deren Elektronen im Vergleich zu den s-, p- und d-Orbitalen nicht so stark lokalisiert, was zu einer geringeren Abschirmung des Kerns bei gleichzeitig

1 Einleitung

höherer Ordnungszahl führt. Eine Verringerung des Atomradius über die Reihe der Lanthanoide ist die Folge. Die hohe Masse des Goldkerns gepaart mit der geringen Abschirmung durch die 4f-Elektronen führt zudem zu einer Erhöhung der Elektronengeschwindigkeit der Kern-nahen Elektronen. Die damit verbundene relativistische Massenzunahme führt zu einer Kontraktion der inneren 6s-Orbitale und entsprechend zu einer Expansion der 5d-Orbitale [3]. Der neue energetische Abstand zwischen den Orbitalen entspricht der Wellenlänge des blauen Lichts, das in Folge der Lanthanoidenkontraktion absorbiert wird. Eine gold-gelbe Farbe der makroskopischen Goldkristalle ist das Resultat. Die komplett gefüllten f- und d-Elektronenschalen führen zudem zu einer stark reduzierten chemischen Reaktivität des Goldes und zur Einstufung als Edelmetall sowie der hohen Korrosionsbeständigkeit. Das chemisch inerte Gold kann somit für Anwendungen genutzt werden, die eine geringe chemische Reaktivität voraussetzen. Dabei sind vor allem langlebige Anwendungen an der Luft oder im menschlichen Körper von chemischem Interesse.

Optische Eigenschaften wie die Farbe oder das Streuverhalten eines Kristalls erfahren drastische Änderungen sobald die Kristallgröße in einer der drei Raumrichtungen einen Wert von 100 nm unterschreitet [4, 5]. In drei Dimensionen nanostrukturierte, sphärische Goldnanopartikel (AuNP) erscheinen nicht länger gold-gelb, sondern absorbieren grünes Licht und scheinen daher in Lösung rötlich [6]. Die Änderung der optischen Eigenschaften lässt sich mit der Plasmonik der Nanopartikel erklären (vgl. Kap. 2.2.3) und wurde schon früh - jedoch ohne tieferes Verständnis - in der Anfertigung von roten Kirchenfenstern angewendet. Zusätzlich ist nanostrukturiertes Gold aufgrund seiner hohen Oberfläche katalytisch aktiv [7–10] und führt beispielsweise in Kirchenfenstern mithilfe der UV-Anteile im Sonnenlicht zur Zersetzung organischer Komponenten in der Luft [11].

Durch die Einführung von anisotropen Goldnanostrukturen verändert sich auch die Plasmonik der Systeme, sodass Licht im nahezu gesamten UV-Vis- und NIR-Spektralbereich absorbiert werden kann. Seit Beginn des 21. Jahrhunderts beinhaltet die Literatur dazu neben sphärischen Goldnanopartikeln vor allem Goldnanostars [12–14], Goldnanoprismen [15–17], Goldnanowires [18–20] und Goldnanorods (AuNRs) [21–23]. Die geringe chemische Reaktivität sowie die Möglichkeit zur Synthese verschiedener Formen und Größen machen die unterschiedlichen Goldnanostrukturen zu einem idealen Material für medizinische *in vivo* Anwendungen im menschlichen Körper. Konkrete Beispiele sind Anwendungen im Bereich des Wirkstofftrans-

ports [24], der Krebsdiagnose [25] oder als Kontrastmittel in bildgebenden Verfahren [26]. Gleichzeitig führen die verschiedenen Formen der Goldnanostrukturen zu unterschiedlichen plasmonischen Moden, die verschiedene Extinktionskoeffizienten ausbilden (vgl. Kap. 3.3.2) und damit Licht im UV-Vis- oder NIR-Spektralbereich verschieden gut absorbieren und streuen können. Dabei sticht der hohe Absorptionskoeffizient der AuNRs im NIR-Spektralbereich heraus [27] und macht diese in Kombination mit der chemischen Inaktivität interessant für photothermale Krebstherapie [28] im biologischen Transparenzfenster der menschlichen Haut (650 nm bis 900 nm). In diesem Bereich ist die Transparenz für elektromagnetische Strahlung besonders hoch, da Hämoglobin und Wasser dort kein Licht absorbieren [29].

Die AuNRs dienen in der photothermalen Krebstherapie als Energiekonverter von elektromagnetischer Strahlung in Wärme (vgl. Kap. 2.4.1). Für die photothermale Anwendung müssen die AuNRs in von Krebs befallene Zellen gebracht und anschließend mit sichtbarem oder NIR-Licht im Transparenzfenster der menschlichen Haut angeregt werden [30]. Der Anstieg der Temperatur innerhalb der befallenen Zellen führt zum Zelltod und zum Absterben des Tumorgewebes [31]. Die Absorption der elektromagnetischen Strahlung durch das Oberflächenplasmon der Goldnanostrukturen verleiht dieser Technik den Namen Plasmonische Photothermaltherapie (PPTT) [32].

Struktur der Arbeit Diese Arbeit teilt sich in zwei Kernbereiche: Zunächst werden verschiedene Synthesemethoden der AuNRs und post-synthetische Formmodifikationen zur Manipulation der plasmonischen Moden diskutiert, mit dem Ziel AuNRs zu erhalten, deren Plasmonenresonanz im Transparenzfenster der menschlichen Haut liegt und die damit für PPTT-Experimente verwendet werden können. Im zweiten Teil folgt eine Übersicht über verschiedene Oberflächenmodifikationen zur Erhöhung der Biokompatibilität der AuNRs, gefolgt von deren Anwendung als Energiekonverter in PPTT-Experimenten.

Aus der Dissertation entstandene Veröffentlichungen Die optischen Daten von sechzehn AuNR-Proben mit unterschiedlichen Aspektverhältnissen und absoluten Größen bilden die Grundlage einer Kooperation mit der Gruppe um KÖHLER von der Technischen Universität Ilmenau, die im August 2018 unter dem Titel „Single-Photon-Single-Electron Transition for Interpretation of Optical Spectra of Non-spherical Metal Nanoparticles in Aqueous Colloidal Solutions“ in einer gemeinsa-

1 Einleitung

men Veröffentlichung im *Journal of Nanomaterials* mündete [33]. Dabei bilden die optischen Daten von nicht-sphärischen Metallnanopartikeln in wässrigen Lösungen die Grundlage für die Interpretation der optischen Spektren.

Die Anwendung der AuNRs als Energiekonverter in der PPTT sowie die entsprechenden Untersuchungen des zugrundeliegenden Mechanismus für die Ursache der zeitverzögerten Einfärbung durch Trypanblau im Vergleich zum frühen Anstieg des Durchmessers nach Ende der LASER-Bestrahlung (vgl. Kap. 5.4) ist unter dem Titel „Monitoring the Death of Single BaF3 Cells under Plasmonic Photothermal Heating Induced by Ultrasmall Goldnanorods“ als geteilte Erstautorschaft mit Lisa PRISNER im *Journal of Materials Chemistry B* zur Veröffentlichung akzeptiert [34].

2 Theoretische Grundlagen

2.1 Kolloidale Metall-Nanopartikel

Kolloidale Metall-Nanopartikel zeigen aufgrund der Absättigung ihrer Oberfläche durch oberflächenaktive Moleküle (Liganden) langfristige Stabilität in Lösung. Die Struktur solcher tensidartigen Liganden ermöglicht den Einschluss von hydrophobem Material in hydrophiler Umgebung. Typischerweise sind Kolloide kleiner als 1 000 nm [35]. Sphärische Goldnanopartikel können anhand ihrer Größe in drei Kategorien eingeteilt werden [36]. AuNP mit einem Durchmesser unterhalb von 2.5 nm zeigen aufgrund der geringen Zahl an delokalisierten Elektronen noch keine Plasmonik und werden Cluster genannt [37]. Sie besitzen hauptsächlich molekulare Eigenschaften [38] und treten in definierten Atomzahlen auf [39–42]. Goldnanopartikel mit einem Durchmesser zwischen 2.5 nm und 10 nm bilden bereits plasmonische Aktivität aus, sind aber vorwiegend wegen ihrer katalytischen Aktivitäten interessant. Sie zeigen kristallinen Charakter mit sehr starker Oberflächenaktivität aufgrund des hohen Oberflächen-zu-Volumen-Verhältnisses. In einem Größenbereich von 10 nm bis 200 nm werden die AuNP als plasmonische Kristalle bezeichnet [43] (vgl. Kap. 2.2.3). Die Anwendung der AuNP in diesem Größenbereich basiert im Vergleich zu den kleineren Varianten vor allem auf den veränderten optischen Eigenschaften.

Zusätzlich zu der Einordnung in verschiedene Größenkategorien erfolgt eine grundlegende Einteilung der unterschiedlichen Nanopartikel nach der Anzahl ihrer nanostrukturierten Dimensionen [4, 5] in die Kategorien 0D, 1D oder 2D. Sphärische Nanopartikel sind in drei Dimensionen räumlich eingeschränkt und werden daher als 0D-Nanostruktur bezeichnet, wohingegen eindimensional elongierte Strukturen, wie Nanorods oder Nanowires in zwei Dimensionen eingeschränkt sind und als 1D-Nanostrukturen bezeichnet werden. Nanoplatelets [44] und Nanosheets [45]

unterschreiten lediglich in ihrer Dicke die 100 nm und fallen daher unter die 2D-Nanostrukturen.

2.2 Goldnanorods

2.2.1 Aufbau der Kristallstruktur

Gold liegt in der Natur in einem kubisch-flächenzentrierten Kristallsystem (fcc) vor [48]. Dabei haben alle Winkel der Elementarzelle einen Wert von $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ (vgl. Abb. 2.1). Die Gitterkonstante des Goldes beträgt 4.065 \AA [49]. Abbildung 2.1 gibt eine Übersicht über die Elementarzelle des Goldes in der kubisch-flächenzentrierten Kristallstruktur (A) und zeigt außerdem zwei Formen von AuNRs mit unterschiedlichen Kristallfacetten (B, C), die durch Synthesevariationen erreicht werden können. Die Elementarzelle (A) beinhaltet vier Gold-Atome, welche sich in den Ecken der Elementarzelle und zentral auf allen sechs Flächen befinden. Der Kristall erstreckt sich in alle drei Raumrichtungen, wobei die Kristallfacetten der fcc-Elementarzelle mithilfe der MILLERSchen Indices $\{hkl\}$ in X, Y

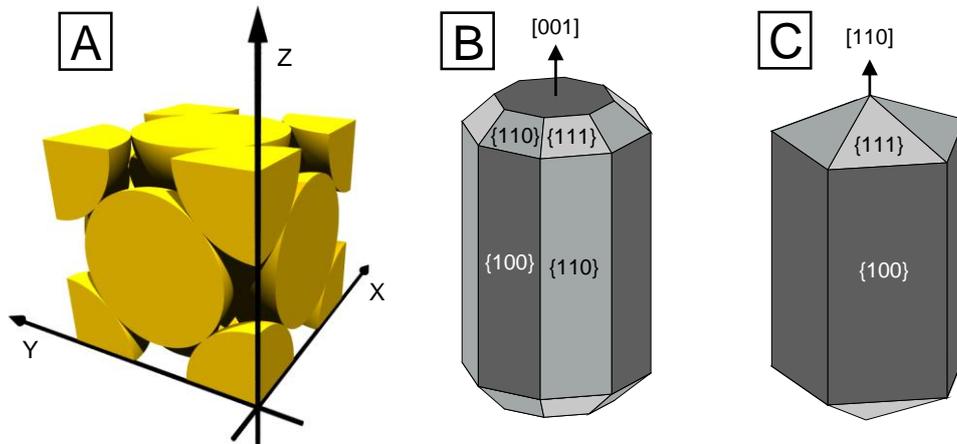


Abbildung 2.1 – (A) Schema einer Elementarzelle eines kubisch-flächenzentrierten Gold-Kristalls. Jeweils acht Goldatome befinden sich in den Ecken der Elementarzelle. Weitere sechs sind in der Mitte der jeweiligen Flächen zentriert. (B) Kristallfacetten eines einkristallinen AuNRs. Der Rod besitzt eine achtschichtige Hauptsymmetrieachse in [001]-Richtung [46]. Die acht lateralen Kristallfacetten teilen sich in vier $\{100\}$ und vier $\{110\}$ Hauptfacetten auf. (C) Kristallfacetten eines fünffach verzwilligten AuNRs. Die Hauptsymmetrieachse liegt bei diesen AuNRs in [110]-Richtung. Alle fünf lateralen Facetten besitzen $\{100\}$ -Charakter [47].

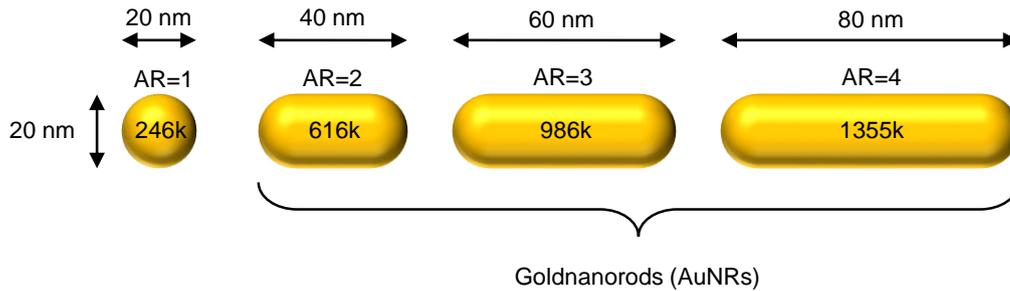


Abbildung 2.2 – Übersicht über Goldnanopartikel mit einem Durchmesser von 20 nm und verschiedenen Aspektverhältnissen (AR). Alle Goldnanostrukturen mit $1 < \text{AR} < 20$ werden als Goldnanorods (AuNRs) bezeichnet [50]. Zusätzlich ist im Inneren der Partikel die jeweilige Atomzahl N_{Atome} angegeben.

und Z systematisch benannt werden können. Der MILLERSche Index h trifft eine Aussage darüber wie oft eine Ebenenschar die X-Achse bei $0 < X \leq 1$ schneidet. Die Kristallfacette $\{100\}$ beispielsweise schneidet die X-Achse innerhalb der Elementarzelle einmal, die Y- und Z-Achse jedoch nicht, weshalb die Ebene der Kristallfacette $\{100\}$ parallel zur Y-Z-Ebene liegt. Richtungen im Kristallgitter werden mithilfe des gleichen Prinzips, jedoch in eckigen Klammern angegeben.

Abbildung 2.1(B) zeigt einen AuNR mit einer achtzähligen Symmetrieachse in $[001]$ -Richtung. Die lateralen Kristalloberflächen bestehen zu gleichen Teilen aus $\{100\}$ - und $\{110\}$ -Facetten [46, 51]. Die AuNRs mit achteckiger Grundform sind das Standardprodukt der chemischen Synthese in der Literatur und können für nahezu alle Anwendungen genutzt werden. Die in (C) gezeigte AuNR-Form wird in der Literatur als „fünffach-verzwillingt“ (englisch: *penta-twinned*) bezeichnet. Sie entsteht, wenn kein Silber in der Synthese verwendet wird. In dieser AuNR-Form besitzen nach übereinstimmenden Literaturberichten alle fünf lateralen Kristallfacetten $\{100\}$ -Charakter [46, 52, 53]. Auch kompliziertere Kristallfacetten sind unter bestimmten Synthesebedingungen möglich [54], jedoch für diese Arbeit nicht relevant.

Die in dieser Arbeit verwendeten Goldnanorods fallen in die Kategorie der 1D-Nanostrukturen und variieren in ihrer Länge zwischen 25 und 150 nm. Ihr Durchmesser beträgt zwischen 5 und 50 nm. Abbildung 2.2 zeigt exemplarisch die Durchmesser und Längen von AuNRs mit verschiedenen Aspektverhältnissen (Verhältnis aus Länge und Breite). Zusätzlich ist die Atomzahl N_{Atome} eines jeden AuNP ange-

2 Theoretische Grundlagen

geben. Diese errechnet sich über die Volumina V_{AuNP} des Nanopartikels und der Gold-Elementarzelle $V_{\text{cell}} = 6.78 \cdot 10^{-2} \text{ nm}^3$ [49, 55].

2.2.2 Optische und elektronische Eigenschaften

In einem Goldkristall existieren abhängig von der Gesamtatomzahl Molekülorbitale (MO), die sich aus der Linearkombination der Atomorbitale (AO) nach den Regeln des LCAO-Modells (englisch: *linear combination of atomic orbitals*) ergeben [56]. In Goldkristallen mit sehr wenigen Atomen sind diese diskreten Energieniveaus der Molekülorbitale noch unterscheidbar, wohingegen bei Goldkristallen mit sehr vielen Molekülorbitalen kontinuierliche Bänder aus nicht unterscheidbaren Energiezuständen entstehen. Das energetisch höchste, voll besetzte Band wird als Valenzband bezeichnet. Das energetisch über dem Valenzband liegende, teilweise besetzte Band, wird als Leitungsband bezeichnet. Schon das Anlegen von sehr kleinen elektrischen Feldstärken führt bei Metallen zu einer Anregung der Valenzelektronen in das Leitungsband. Eine freie Beweglichkeit der Ladungsträger und elektrische Leitfähigkeit sind die Folge und charakteristisch für Metalle. In Goldkristallen überlappt das sp-hybridisierte Leitungsband mit den d-Valenzbändern nahe des Γ -Punktes der ersten Brillouin-Zone im fcc-Gitter [57, 58]. Bei Halbleitern oder Isolatoren gibt es keine Überlappung der Energiebänder, sodass eine energetische Lücke (Bandlücke) entsteht. Um in dem entsprechenden Festkörper elektrische Leitfähigkeit zu erzeugen, müssen Elektronen mithilfe von zusätzlicher Energie aus dem Valenzband in das Leitungsband angehoben werden.

Nanostrukturierte Goldkristalle zeigen im Vergleich zu makroskopischem Gold ein gänzlich unterschiedliches Absorptions- und Streuverhalten. Durch die drastische Reduktion der Größe wird die Oberfläche der Nanokristalle im Verhältnis zum Volumen immer wichtiger für die optischen Eigenschaften. In einem sphärischen Nanokristall mit einem Durchmesser von 20 nm (vgl. Abb. 2.2) befinden sich 12% der Atome auf der Oberfläche des Nanokristalls. Dieses Phänomen führt zu der Ausbildung von lokalisierten Oberflächenplasmonen, die für die Änderung der optischen Eigenschaften verantwortlich sind und im nachfolgenden Kapitel behandelt werden.

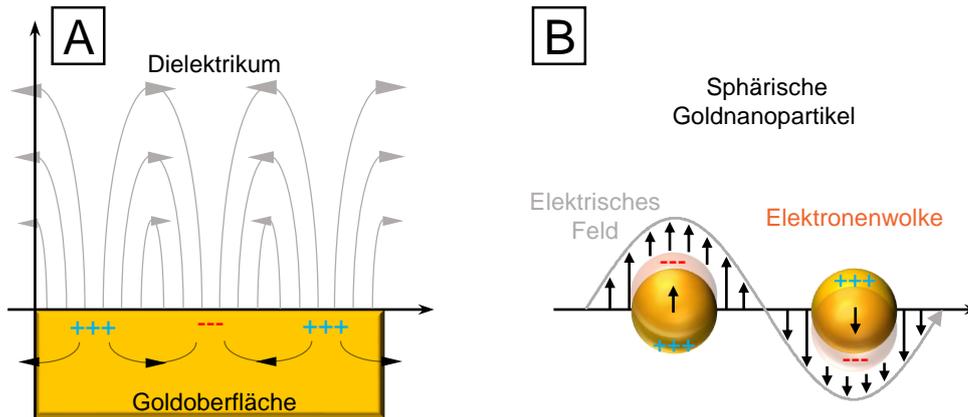


Abbildung 2.3 – Gegenüberstellung der Ladungsträgerdichteschwankung (A) in nicht-lokalisierten Oberflächenplasmonen auf makroskopischen Goldoberflächen und der Oszillation der Elektronenwolke (B) in lokalisierten Oberflächenplasmonen in Goldnanostrukturen. Die delokalisierte Elektronenwolke ist in rot dargestellt.

2.2.3 Plasmonik

Ein Plasmon ist eine kollektive Oszillation von Ladungsträgern in einem Festkörper [59]. Das Wort Plasmon leitet sich dabei von *Plasma* - einem ionisierten Gas - ab, das aus freien Ladungsträgern und Atomen besteht und in der Natur beispielsweise bei Blitzentladungen oder den Polarlichtern beobachtet werden kann. Die an Metalloberflächen oder in Metallnanopartikeln auftretenden Oberflächenplasmonen sind eigentlich Oberflächenplasmon-Polaritonen (SPP). Diese Quasiteilchen entstehen bei der Wechselwirkung eines Photons mit einer dipolaren Ladungsträgerdichteschwankung. Dabei sind zwei Arten von Oberflächenplasmonen-Polaritonen zu unterscheiden: Ist die Metalloberfläche, die mit der elektromagnetischen Welle interagiert, größer als die Wellenlänge des eingestrahnten Lichts, ergibt sich, wie in Abbildung 2.3(A) gezeigt, eine Ladungsträgerdichteschwankung auf der Oberfläche des Metalls [60]. Diese ist aufgrund von Leitungsverlusten an der Oberfläche auf eine bestimmte Ausbreitungslänge limitiert [61]. Bei Gold beträgt die Ausbreitungslänge bis zu einem Abfall der Intensität auf $\frac{1}{e}$ bei einer Anregungswellenlänge von 633 nm etwa $9 \mu\text{m}$ [62].

In Metallnanopartikeln ist der Durchmesser viel kleiner als die Wellenlänge des eingestrahnten Lichts, weshalb sich keine Ladungsträgerdichteschwankung über die Oberfläche ausbreiten kann. Alternativ wird die Ladungsträgerdichteschwankung

2 Theoretische Grundlagen

in den Nanopartikeln lokalisiert. Die delokalisierten Leitungsbandelektronen des Goldes werden als Elektronenwolke betrachtet, die kollektiv durch ein von außen angelegtes elektromagnetisches Feld gegen die positiv geladenen Atomrümpfe ausgerichtet werden kann [59]. Bei Anregung der Elektronenwolke mit der Resonanzwellenlänge kommt es zu einer resonanten Schwingung des Elektronenkollektivs, die lokalisierte Oberflächenplasmonenresonanz (LSPR) genannt wird. Die LSPR tritt bei nahezu allen Metallen auf, ist aber nur für die drei Münzmetalle Kupfer, Silber und Gold, sowie einige wenige Legierungen im sichtbaren Bereich (380 nm bis 780 nm) zu finden. Abbildung 2.3(B) zeigt schematisch die Oszillation der Elektronenwolke eines sphärischen Goldnanopartikels mit der Frequenz eines von außen angelegten elektromagnetischen Feldes. Für sphärische Goldnanopartikel liegt diese Schwingungsfrequenz der LSPR bei etwa 573 THz. Das entspricht einer Energie von 2.37 eV und einer Wellenlänge im optischen Spektrum von 523 nm. Die plasmonische Resonanzschwingung hat eine Lebensdauer von ungefähr 10 fs [63]. Aufgrund der starken Absorption des grünen Lichts in diesem Bereich erscheinen AuNP nicht länger golden, sondern vielmehr rötlich (vgl. Kap. 1). Die LSPR ist bei sphärischen Goldnanopartikeln nahezu unabhängig von der Größe der Partikel und tritt über einen Durchmesserbereich von 2.5 nm [37] bis 200 nm auf [43]. Bei Partikeln mit einem Durchmesser unterhalb von 2.5 nm gibt es nicht genügend Leitungsbandelektronen um diese kollektiv anzuregen und oberhalb der 200 nm können sich bereits nicht-lokalisierte Oberflächenplasmonen ausbilden. Aufgrund der hohen Symmetrie von sphärischen Goldnanopartikeln bilden die Leitungsbandelektronen lediglich eine plasmonische Mode aus.

Anisotrope Goldnanorods zeigen im Gegensatz zu den sphärischen Goldnanopartikeln zwei plasmonische Moden (vgl. Abb. 2.4(A)). Diese ergeben sich aus der Asymmetrie der Elektronenwolke, die bei einem AuNR entlang der longitudinalen oder entlang der transversalen Achse resonant in Schwingung versetzt werden kann. Dabei ist die energetische Lage der transversalen LSPR-Bande (t -LSPR) ähnlich wie bei den sphärischen AuNP nahezu unabhängig von dem Durchmesser der AuNRs (vgl. Kap. 4.2.3) und liegt bei etwa 2.38 eV (520 nm) [64]. Durch die Anregung des Elektronenkollektivs als Dipol mit zirkular polarisiertem Licht, ergibt sich eine isotrope Feldverteilung des transversalen Plasmons [65]. Im Gegensatz dazu ist die Wellenlänge der longitudinalen LSPR-Bande (l -LSPR) linear abhängig von der Länge der AuNRs bei gleichbleibendem Durchmesser [66] und kann für die verschiedenen Anwendungen entsprechend feinjustiert werden. Die Vergrößerung des

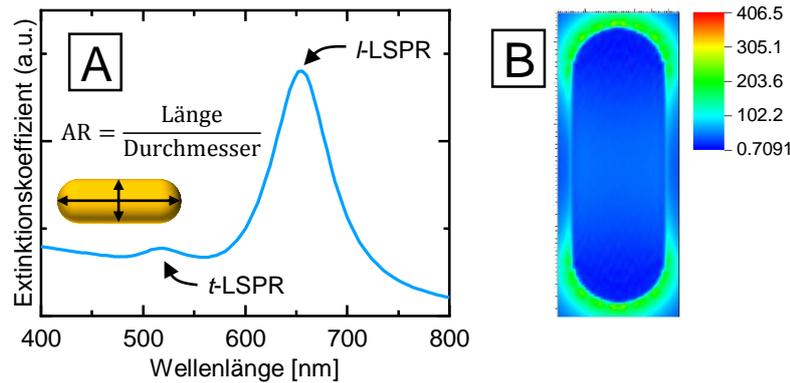


Abbildung 2.4 – (A) Charakteristisches Extinktionsspektrum eines AuNRs mit zwei plasmonischen Resonanzbanden im UV-Vis-Spektralbereich. Die Wellenlänge der *l*-LSPR-Bande ist linear mit dem Aspektverhältnis der AuNRs verknüpft. (B) Simulierte Nahfeldkarte des AuNRs am *l*-LSPR-Maximum.

Resonanzkörpers führt zu einer geringeren Schwingungsfrequenz des Elektronenkollektivs und entsprechend zu einer geringeren Energie. Bezogen auf die spektrale Lage der *t*-LSPR-Bande ist die *l*-LSPR-Bande zu höheren Wellenlängen verschoben. Zudem steigt die Intensität der *l*-LSPR-Bande im Extinktionsspektrum mit steigendem Aspektverhältnis. Dies ist auf die Erhöhung des Absorptions- und Streuquerschnitts zurückzuführen. Mit steigender Partikelgröße nimmt der Streuanteil im Extinktionsspektrum zu, wohingegen die Absorptionseffizienz etwa gleich bleibt [67]. Mit der Variation des Durchmessers der AuNRs verhält sich die Wellenlänge der *l*-LSPR proportional zum Aspektverhältnis der AuNRs [68]. Abbildung 2.4(B) zeigt eine simulierte Nahfeldkarte eines Querschnitts durch die Längsachse eines AuNRs. Diese zeigt eine plasmonische Feldverstärkung an den Spitzen der AuNRs. Diese Beobachtung deckt sich mit der Literatur für elongierte Metallnanopartikel [65, 69]. Durch die direkte Abhängigkeit der optischen Eigenschaften von der äußeren Form der AuNRs ist die spektrale Lage der *l*-LSPR sehr empfindlich gegenüber Änderungen der Synthesebedingungen [70].

2.2.4 Berechnung des Absorptions- und Streuverhaltens von Goldnanorods

Das Software-Paket DDSCAT (Discrete Dipole Approximation Code) bietet die Möglichkeit zur Berechnung des Absorptions- und Streuverhaltens von nanoskaligen Metallsystemen verschiedener Geometrien. Dabei greift die Software auf das DRU-

2 Theoretische Grundlagen

DE-Modell zurück [71]. Dieses beschreibt die Wechselwirkung eines elektromagnetischen Wechselfeldes mit den freien Elektronen in einem Festkörper und erklärte im Jahr 1900 erstmals die abfallende Leitfähigkeit von Metallen bei steigender Temperatur. Im Jahr 1905 wurde es von LORENTZ und SOMMERFELD um quantenmechanische Effekte ergänzt [72].

Innerhalb des DDSCAT-Codes nach DRAINE und FLATAU [73] wird ein nanoskaliges Objekt durch ein dreidimensionales Gitter aus Dipolen beschrieben, das mit einem polarisierten elektromagnetischen Wechselfeld interagiert. Durch die Lösung der MAXWELLSchen Gleichungen für die Interaktion der Lichtwelle mit der Gesamtzahl aller Dipole kann die Dipol-Dipol-Wechselwirkung berücksichtigt und dadurch das Absorptions- und Streuverhalten der Gesamtstruktur abgebildet werden. Für die Voraussage eines Extinktionsspektrums von AuNRs muss dieser Vorgang wellenlängenaufgelöst für verschiedene Orientierungen im Raum durchgeführt werden [74] um trotz der Polarisation des elektromagnetischen Wechselfeldes die verschiedenen plasmonischen Moden abzubilden. Den einzelnen Dipolen werden dabei der Brechungsindex des Metalls und des umgebenden Mediums vorgegeben.

Für die Interaktion einer elektromagnetischen Welle (Licht) mit einem Goldnanopartikel spielen die Brechungsindices \tilde{n} des metallischen Partikels und des umgebenden Mediums eine entscheidende Rolle [75]. An der Schnittstelle zwischen der Metalloberfläche und dem umgebenden Medium wird das einfallende Licht in Abhängigkeit der Lichtgeschwindigkeiten in beiden Materialien gebrochen und sorgt für die spezifische optische Antwort des Systems. Der Brechungsindex ist komplexer Natur und in Gleichung 2.1 dargestellt.

$$\tilde{n} = \underbrace{n}_{real} + i \underbrace{\kappa}_{imag} \quad (2.1)$$

Gleichung 2.2 zeigt den Zusammenhang zwischen dem komplexen Brechungsindex \tilde{n} und der komplexen relativen Permittivität ϵ_r . Die komplexe Natur der Permittivität ist in Gleichung 2.3 dargestellt. Mit Hilfe der Gleichungen 2.4 und 2.5 können der Real- und Imaginärteil des Brechungsindex und der Permittivität ineinander umgerechnet werden.

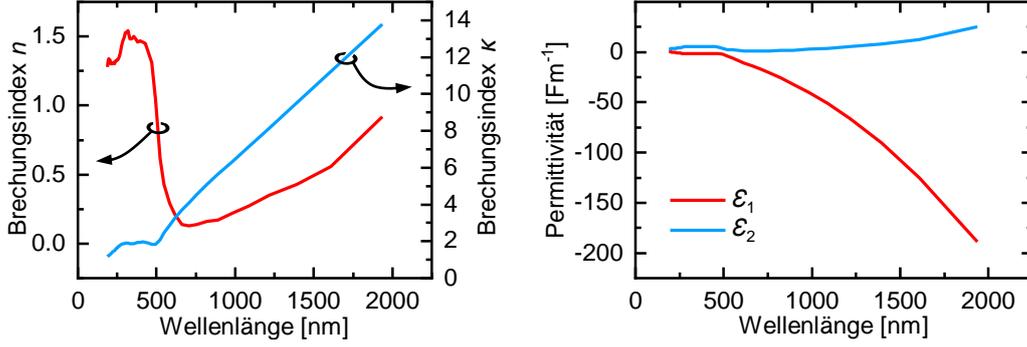


Abbildung 2.5 – Gezeigt sind in (A) wellenlängenabhängige Werte für den Realteil n und Imaginärteil κ des komplexen Brechungsindex, basierend auf den Daten von JOHNSON und CHRISTY [76, 77]. Die wellenlängenabhängigen Werte der komplexen Permittivität ϵ sind in (B) abgebildet und ergeben sich aus den komplexen Brechungsindices nach den Gleichungen 2.4 und 2.5.

$$\tilde{n} = \sqrt{\epsilon_r} \quad (2.2)$$

$$\epsilon_r = \frac{\epsilon}{\epsilon_0} = \underbrace{\epsilon_1}_{\text{real}} + i \underbrace{\epsilon_2}_{\text{imag}} \quad (2.3)$$

$$\epsilon_1 = n^2 - \kappa^2 \quad (2.4)$$

$$\epsilon_2 = 2n \cdot \kappa \quad (2.5)$$

Zusätzlich sind der Brechungsindex und die Permittivität wellenlängenabhängig. In Abbildung 2.5(A) sind der Real- und Imaginärteil des Brechungsindex für makroskopisches Gold im Bereich von 187.9 nm bis 1.937 μm dargestellt [76]. Die aus dem Brechungsindex errechneten Werte der Permittivität ϵ , der Durchlässigkeit eines Materials für äußere *elektrische* Felder, ist in Abbildung 2.5(B) gezeigt. Es zeigt sich der für Metalle typische negative Realteil der Permittivität im sichtbaren Bereich.

Weiterhin ist die relative Permeabilität μ_r , die Durchlässigkeit eines Materials für äußere *magnetische* Felder, in Gleichung 2.6 gegeben. Sie ist ebenfalls komplexer Natur, der Imaginärteil jedoch für alle nicht ferromagnetischen Materialien vernachlässigbar. Die Permeabilität ist daher als Quotient der magnetischen Flussdichte \vec{B} und der magnetischen Feldstärke \vec{H} angegeben.

2 Theoretische Grundlagen

$$\mu_r = \frac{\vec{B}}{\vec{H}} \quad (2.6)$$

In den Materialgleichungen der Elektrodynamik werden die Permittivität des Vakuums ϵ_0 (elektrische Feldkonstante) sowie die Permeabilität des Vakuums μ_0 (magnetische Feldkonstante) genutzt, um zum einen über Gleichung 2.7 die elektrische Feldstärke \vec{E} über die Polarisierung \vec{P} mit der elektrischen Flussdichte \vec{D} und zum anderen in Gleichung 2.8 die magnetische Feldstärke \vec{H} über die Magnetisierung \vec{M} mit der magnetischen Flussdichte \vec{B} zu verknüpfen.

$$\vec{D} = \epsilon_0 \vec{E} + \vec{P} = \epsilon_0 \epsilon_r \vec{E} \quad (2.7)$$

$$\vec{B} = \mu_0 \vec{H} + \vec{M} = \mu_0 \mu_r \vec{H} \quad (2.8)$$

In den Gleichungen 2.9 bis 2.11 sind die Berechnungen der Güte-Faktoren in DDS-CAT für die einzelnen Extinktionskomponenten [78] für jede Wellenlänge dargestellt. Dabei sind C_{abs} und C_{sca} der Absorptions- und Streuquerschnitt des zu berechnenden Objekts. Die Vorgabe der effektiven Größe einer Struktur erfolgt über die Eingabe des effektiven Radius a_{eff} . Dieser repräsentiert den Radius einer Kugel mit dem Volumen der zu berechnenden Struktur.

$$Q_{\text{abs}} \equiv \frac{C_{\text{abs}}}{\pi a_{\text{eff}}^2} \quad (2.9)$$

$$Q_{\text{sca}} \equiv \frac{C_{\text{sca}}}{\pi a_{\text{eff}}^2} \quad (2.10)$$

$$Q_{\text{ext}} \equiv Q_{\text{abs}} + Q_{\text{sca}} \quad (2.11)$$

Die Dämpfungskonstante α für die Ausbreitung des elektromagnetischen Wechselfeldes innerhalb des Materials ist gegeben durch Gleichung 2.12 mit der Dipoldichte n_t .

$$\alpha = n_t Q_{\text{ext}} \pi a_{\text{eff}}^2 \quad (2.12)$$

Der Dipol-Dipol-Abstand d ergibt sich aus der Gesamtzahl der Dipole N und dem effektiven Radius und sollte für eine realistische Berechnung an den Atom-Atom-Abstand angepasst werden. Dieser liegt für Gold bei 4.0782 Å [55].

$$d = \sqrt[3]{\frac{4\pi}{3N}} \cdot a_{\text{eff}} \quad \leftrightarrow \quad N = \frac{4\pi}{3 \cdot \left(\frac{d}{a_{\text{eff}}}\right)^3} \quad (2.13)$$

2.3 Grundlegende Synthesemethoden

„*Know your water.* The quality of the water supply used for the synthesis is one of the main sources of irreproducibility.“ [70]

Die Qualität und Reinheit des verwendeten Wassers ist für die reproduzierbare Synthese von Goldnanorods von essentieller Bedeutung. Neben der möglichen Kontamination, ist vor allem der pH-Wert entscheidend. Alle Synthesen finden aufgrund der Stabilität des verwendeten Liganden Cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB) bei 30 °C statt [79]. Der CTAB-Ligand sättigt bestimmte Kristallfacetten ab und wirkt richtungsdirigierend, wodurch elongierte AuNR-Strukturen synthetisch erzielt werden können.

2.3.1 Keimvermittelte Syntheseroute

Goldnanorods besitzen - wie in Kap. 2.2.1 beschrieben - eine kubisch-flächenzentrierte Kristallstruktur (fcc), die während des Kristallwachstums keine Vorzugsrichtung ausbildet. Folglich stellen AuNRs kein rein thermodynamisch stabiles Produkt dar [80], sondern werden mit Hilfe von kinetischer Reaktionskontrolle synthetisiert. Für die Synthese der AuNRs werden in der Literatur zwei verschiedene Ansätze gewählt: Ältere Syntheseansätze basieren auf einem Reaktionsschritt, der Nukleations- und Wachstumsphase miteinander vereint und ohne Kristallisationskeime auskommt [81, 82]. Diese Syntheserouten haben daher häufig mit hohen Polydispersitäten der AuNRs zu kämpfen, da die Reduktion der Precursor aufgrund der angestrebten kinetischen Reaktionskontrolle der AuNRs deutlich langsamer erfolgen muss [83]. Neuere Methoden basieren in der Regel auf der Verwendung von Kristallisationskeimen und der entsprechenden Trennung von Nukleation und Wachstum [23]. Die Synthesemethode der Keime nach LAMER [84] ermöglicht durch die

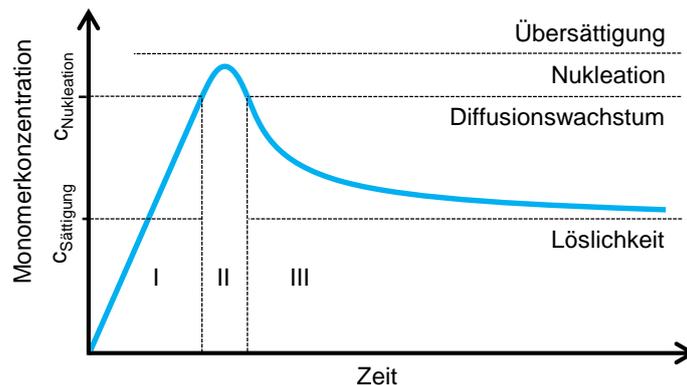


Abbildung 2.6 – Schematische Darstellung des Verlaufs der Monomerkonzentration während der Keimsynthese nach LAMER [84]. Während der Synthese steigt die Konzentration des Au^0 -Monomers nach der Zugabe des Natriumborhydrids nahezu linear an (Phase I). Dabei überschreitet die Au^0 -Konzentration die Sättigungskonzentration und es entsteht eine übersättigte Lösung. Durch die weitere Erhöhung der Monomerkonzentration über die kritische Nukleationskonzentration kommt es zur spontanen Nukleation in Phase II, wodurch die Monomerkonzentration auf einen Wert unterhalb der Nukleationskonzentration fällt (Phase III). Anschließend werden keine weiteren Keime durch Nukleation gebildet. Es kommt zum Aufwachsen der verfügbaren Au^0 -Monomere auf die bereits gebildeten Keime und infolgedessen zu einer engen Größenverteilung der Keime.

schnelle Reduktion der Goldvorläuferverbindungen (im Folgenden: *Precursor*) die Trennung von Nukleations- und Wachstumsphase und führt zu einer geringen Polydispersität der thermodynamisch stabilen Keime. Neue Arbeiten an keim-losen AuNR-Synthesen [85] ermöglichen eine starke Verbesserung dieser Problematik. Dennoch wurden alle in dieser Arbeit verwendeten AuNRs mithilfe von keimvermittelten Syntheserouten synthetisiert.

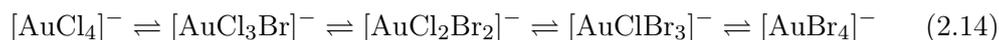
Der Verlauf der Au^0 -Monomerkonzentration im Verlauf der Keimsynthese ist schematisch in Abbildung 2.6 dargestellt. Die Synthese der Keime wird durch die schnelle Reduktion des Au^{III} -Precursors zu Au^0 realisiert (Phase I). Zeitgleich liegt der dirigierende CTAB-Ligand in einer Konzentration oberhalb der kritischen Mizellenkonzentration (CMC) von $1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ vor. Das CTAB ist bei dieser Konzentration in der Lage, elongierte Mizellen zu bilden, die später als Templat für die elongierten AuNRs fungieren. Innerhalb dieser Mizellen entstehen die ersten sphärischen Keime in der Nukleationsphase des LAMER-Modells (Phase II). Durch den sofortigen Verbrauch der Au^0 -Monomere fällt deren Konzentration zum Ende von Phase II unter die kritische Nukleationskonzentration, weshalb es nicht zur Nukleation neuer

Keime kommt. Alle weiteren Au^0 -Monomere wachsen auf die vorhandenen Keime auf. Durch die schnelle Reduktion des Au^{III} -Precursors kann die Nukleationsphase (Phase II) sehr kurz gehalten werden. Durch diesen Effekt kommt es zu einer Trennung der Nukleations- und Wachstumsphase (Phasen II & III) und infolgedessen zu einer schmalen Größenverteilung der Keime.

Die Größe der Keime hat außerdem einen starken Einfluss auf das Aspektverhältnis der AuNRs. Kleinere Keime führen zu einem höheren Aspektverhältnis, wohingegen große Keime AuNRs mit einem niedrigen Aspektverhältnis hervorbringen. Dieser Effekt zeigt sich stärker bei Keimen mit negativ geladenen Liganden [86].

2.3.2 Nasschemisches Rodwachstum

CTAB ist ein tensidartiger, grenzflächenaktiver Ligand, der durch die Bildung von elongierten Doppelschichtmizellen als Templat für das Rodwachstum fungieren kann. Zusätzlich vereint CTAB zwei weitere wichtige synthetische Eigenschaften: Durch die Komplexbildung der quartären Ammoniumgruppe des CTAB mit dem Au^{3+} -Ion in dem typischerweise als Precursor verwendeten Goldsäuretrihydrat ($\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) ist CTAB in der Lage, das Redoxpotential des Goldsalzes zu modifizieren. Zusätzlich stellt es während der Synthese Bromidionen zur Verfügung, die durch den Austausch der Chloridionen im $[\text{AuCl}_4]^-$ -Komplex (Gleichung 2.14) dessen Reaktivität beeinflussen [87].



Ein vollständig ausgetauschter $[\text{AuBr}_4]^-$ -Komplex hat eine deutlich erhöhte Affinität zu dem durch Abgabe des Bromidions gebildeten CTA^+ -Ion und führt zu einem $[\text{AuBr}_4]\text{CTA}$ -Komplex und zu einer Erhöhung des Redoxpotentials [88]. Neben dieser formdirigierenden kinetischen Reaktionskontrolle ist CTAB in der Lage, selektiv die $\{100\}$ - und $\{110\}$ -Facetten der Goldkristalle abzusättigen [89], weshalb CTAB sowohl für die Synthese von einkristallinen, als auch von *penta-twinned* AuNRs verwendet wird. Die Absättigung der Kristallfacetten fällt dabei unter die thermodynamische Reaktionskontrolle. Gleichzeitig binden Halogen-Anionen bevorzugt

2 Theoretische Grundlagen

an die {100}-Facetten der fcc-Kristallstruktur und stabilisieren durch die selektive Absätigung der Kristallfacetten die äußere Kristallform [52, 90, 91].

Gleichung 2.15 zeigt das natürlichen Gleichgewicht der drei Goldspezies in wässriger Lösung. Folglich können Au^{3+} -Ionen und Au^0 -Atome in einer Komproportionierungsreaktion zu Au^+ -Ionen reagieren. Diese Reaktion ermöglicht unter anderem die Oxidation von elementarem Gold in Form von AuNRs durch die Zugabe von Au^{3+} -Ionen [88]. Im umgekehrten Fall basiert die Synthese von AuNRs und anderen Goldnanopartikeln auf der Reduktion von Au^+ -Ionen zu Au^0 .



Anders als während der Synthese der Keime, in der mit Hilfe von Natriumborhydrid Au^{3+} zu Au^0 reduziert wird, findet in dem Wachstumsprozess der AuNRs Ascorbinsäure (AA) als Reduktionsmittel Verwendung. Durch die Anpassung des pH-Wertes kann das Reduktionspotential der Ascorbinsäure so eingestellt werden, dass alle Au^{3+} -Ionen in Lösung zu Au^+ reduziert werden [92]. Dabei nimmt die Reduktionsfähigkeit der Ascorbinsäure mit Abnahme des pH-Wertes ab [93, 94]. Für eine hohe Monodispersität darf es zu keinem zusätzlichen Nukleationsschritt während der Wachstumsphase kommen. Die Einstellung des richtigen pH-Wertes ist elementar und beeinflusst neben der Reduktionsfähigkeit der Ascorbinsäure zudem auch die Form [79] und Bindungsstärke [95] der CTAB-Mizellen. Im Anschluss an die Reduktion des Goldprecursors zu Au^+ kommt es durch Autokatalyse an den Goldoberflächen der Keime zur weiteren Reduktion der Goldionen und zum entsprechenden Wachstum [96].

Während der AuNR-Synthese wird das Wachstum der AuNRs in fünf Phasen aufgeteilt [97] (Abbildung 2.7): In Phase I behält der sphärische Goldnanopartikel seine Form bei und wächst anisotrop. Eine erste Anisotropie ist ab einer Größe von etwa fünf Volumenprozent des finalen Rods erkennbar [98]. Ab diesem Punkt setzt in Phase II das Längenwachstum ein, infolgedessen der AuNR nahezu sein finales Aspektverhältnis bis zu einer Größe von zehn Volumenprozent erreicht [98]. In Phase III beginnt das Dickenwachstum, ausgehend von den Kappen des AuNRs, sodass zwischenzeitlich sogenannte *dog-bone*-Strukturen nachweisbar sind. Diese Strukturen werden in der Literatur auch als finales Produkt eines alternativen Syntheseweges beschrieben und besitzen interessante plasmonische Eigenschaften [93].

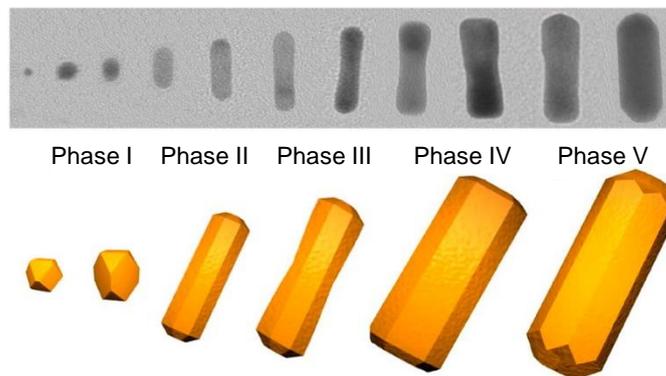


Abbildung 2.7 – Unterteilung des AuNR Wachstumsprozesses in fünf Phasen: Phase I beschreibt das isotrope Wachstum der AuNP bis zu einer Größe von 5 vol-%. In Phase II findet das Längenwachstum statt. Dieses erreicht das finale Aspektverhältnis der AuNRs bei 10 vol-% der Maximalgröße. In Phase III beginnt das Dickenwachstum, das zunächst an den Kappen einsetzt und in einem Zwischenschritt sogenannte *dog bone* Strukturen bildet, um in Phase IV das homogene Dickenwachstum abzuschließen. In Phase V kommt es zur Ausbildung der $\{110\}$ - und $\{111\}$ -Kappenkristallfacetten (vgl. Abb. 2.1), welche die finale Form des AuNR kompletieren. (Adapted with permission from Kyoungweon Park; Lawrence F. Drummy; Robert C. Wadams; Hilmar Koerner; Dhriti Nepal; Laura Fabris; Richard A. Vaia; Chem. Mater. 2013, 25, 555-563., doi: 10.1021/cm303659q) Copyright © 2013 American Chemical Society [97]

In Phase IV kommt es zur Ausbildung eines homogenen Durchmessers und in Phase V zur Ausbildung der Kappenfacetten $\{110\}$ und $\{111\}$ (vgl. Abb. 2.1). Der Wachstumsprozess lässt sich über die Abhängigkeit der l -LSPR von dem Aspektverhältnis optisch gut nachverfolgen und wurde in der Literatur nahezu vollumfänglich untersucht [87, 99].

Neben der Syntheseführung mithilfe von CTAB, der Änderung des pH-Wertes und der Ascorbinsäure, kann über die Zugabe von zusätzlichem Silbernitrat die Kristallinität der AuNRs gesteuert werden. Synthesen mit zusätzlichem Silber erzeugen einkristalline AuNRs, wohingegen Syntheseansätze ohne die Zugabe von Silberionen *penta-twinned* AuNRs erzeugen. Silberionen sättigen während des Wachstumsprozesses selektiv die $\{110\}$ -Kristallfacetten der AuNP ab [89], weshalb nach der Zugabe von Silbernitrat ausschließlich einkristalline AuNRs synthetisiert werden können. Ohne zusätzliches Silber oder die Zugabe von weiteren dirigierenden Liganden, entstehen in jedem Fall *penta-twinned* AuNRs, weshalb alle Standardsyntheseprotokolle die Zugabe von Silbernitrat beinhalten [23, 100, 101]. Die Silberionen unterliegen im Absättigungsprozess der Unterpotentialabscheidung (UPD) [102].

2 Theoretische Grundlagen

Dabei kommt es zur Abscheidung der Silberionen auf den $\{110\}$ -Kristallfacetten des Goldes, da dieses ein weniger negatives Redoxpotential aufweist als die Silberionen und diese folglich unterhalb des Potentials des edleren Metalls abgeschieden werden können [103]. Durch die Verringerung des $[\text{HAuCl}_4]:[\text{AgNO}_3]$ -Verhältnisses und die damit verbundene Absättigung der Kristallfacetten mit Silberionen [104] kommt es weiterhin zur Reduzierung der Reaktionsgeschwindigkeit und zur Limitierung des maximalen Durchmessers der AuNRs. Die geringere Reaktionsgeschwindigkeit reduziert sowohl die Dichte an Fehlstellen auf der AuNR-Oberfläche als auch die Gesamtzahl der sphärischen AuNP in der finalen Probe [89]. Eine höhere Silber-Konzentration führt weiterhin zu einem früheren Bruch der sphärischen Symmetrie [105] und zur Ausbildung von $[\text{CTA-AgBr}]^+$ -Komplexen auf der Oberfläche [106], die als Verbindungsschicht zwischen Gold und der CTAB-Doppelschicht fungiert.

2.3.3 Ultrakleine Goldnanorods

Für die Verwendung der AuNRs als Energiekonverter in der plasmonischen Photothermaltherapie benötigen die AuNRs eine möglichst hohe Absorptionseffizienz im Vergleich zu ihrer Streueffizienz (vgl. Gl. 2.11). Ein hoher Streuquerschnitt, der mit der Größe steigt, verringert die PPTT-Effizienz, da das gestreute Licht nicht in Wärme umgewandelt werden kann. Daher sind kleine AuNRs, deren Durchmesser unterhalb von 10 nm liegt [107], aufgrund ihrer Absorptionsdominanz besonders gut für PPTT-Anwendungen geeignet.

Wie bereits in Kapitel 2.3.2 beschrieben, hängen die finale Größe und das Aspektverhältnis direkt mit der Wahl des Verhältnisses der einzelnen Edukte zusammen. Ein niedriges Verhältnis aus Keimen und Au^{3+} -Ionen führt beispielsweise zu verhältnismäßig großen AuNRs, wohingegen mehr Keime bei gleicher Goldmenge zu kleineren AuNRs führen. Zusätzlich ist es sinnvoll, sehr kleine Keime zu verwenden, da somit die Maximalgröße limitiert werden kann. Ein hohes Ligand-zu-Oberflächen-Verhältnis sättigt frühzeitig die entscheidenden Kristallfacetten ab und hemmt das Dickenwachstum.

2.3.4 Grundlagen der Formmodifikation

Die hohe Zahl an Parametern in der AuNR-Synthese und die Empfindlichkeit der spektralen Lage der *l*-LSPR sind die Hauptgründe für die schlechte Reproduzierbarkeit der Synthese von AuNRs [70]. Da die Lage der *l*-LSPR für die meisten Anwendungen grundlegend ist, sind Methoden zur post-synthetischen Modifikation der *l*-LSPR unabdingbar. Einige dieser Methoden basieren auf der Reduzierung des Aspektverhältnisses bei gleichem Partikelvolumen. Dies wird in der Regel durch Kräfte der Oberflächenspannung in Folge von LASER-induzierten Schmelzprozessen oder Oberflächenumlagerungen erreicht [108, 109]. Durch geschickte Wahl der Anregungswellenlänge kann zudem die Größenverteilung um ein Aspektverhältnis minimiert werden [110].

Zusätzlich können die AuNRs über nasschemische Ätzprozesse formmodifiziert werden. Dabei sind die Kappen der AuNRs durch die dünnere Belegung mit Liganden sowie die höhere Reaktivität durch stärkere Krümmung der Kristallfacetten anfälliger für Ätzprozesse, sodass es in der Regel zu einer Reduzierung der Länge bei konstantem Durchmesser kommt, solange die Nanopartikel ein Aspektverhältnis größer eins aufweisen. Verschiedene Oxidationsmethoden der Au⁰-Atome an den Kappen zu Au^I oder Au^{III} nutzen Sauerstoffgas [111] bei saurem pH-Wert, Wasserstoffperoxid [112, 113] oder Natriumnitrit in Kombination mit Ammoniumbromid und Salzsäure [107]. Aufgrund der sehr starken oxidativen Wirkung insbesondere auf organische Komponenten, kommt es bei der Verwendung von Sauerstoff und Wasserstoffperoxid neben der gewünschten Oxidation des Goldes zusätzlich zur Beschädigung der organischen Komponenten, während die Methode mit Natriumnitrit zu einer Kontamination der AuNRs führt.

Ein Lösungsansatz basiert auf den Arbeiten von HALAS [114] und LIZ-MARZAN [88], in denen die Komproportionierung zwischen Au⁰ und Au^{III} (vgl. Kap. 2.3.2) in Anwesenheit von CTAB an sphärischen AuNP als milde Oxidationsmethode eingesetzt wurde. Die Anwendung der Komproportionierung für die Verkürzung von AuNRs war vielversprechend und zeigte die Abnahme der Länge bei konstantem Durchmesser [115], wurde jedoch nur ansatzweise diskutiert und nicht vollständig umgesetzt.

Diese Dissertation enthält eine detaillierte Studie zur systematischen Manipulation der *l*-LSPR durch schnelle Formmodifikation unter milden Oxidationsbedingungen und diskutiert neben der reproduzierbaren Feinjustierung der *l*-LSPR die

2 Theoretische Grundlagen

Erweiterung des spektralen Anwendungsbereiches. Insbesondere die Herstellung von AuNRs mit einer *l*-LSPR unterhalb von 600 nm mit zwei klar voneinander trennbaren LSPR-Banden stellt eine interessante Möglichkeit dar und ist für viele Anwendungen, wie zum Beispiel die Plasmon-Exziton-Wechselwirkung von Gold mit halbleitenden Nanopartikeln zur Manipulation der Fluoreszenzeigenschaften der Nanomaterialien, interessant.

2.3.5 Silikaverkapselung

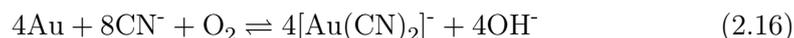
Die Verkapselung von AuNRs mit einer Silikaschale aus polymerisiertem Siliciumdioxid (SiO_2) stellt eine Möglichkeit dar, die effektive Toxizität der CTAB-Liganden auf ein biologisches System auf ein Minimum zu reduzieren und die AuNRs damit für biologische Anwendungen verwendbar zu machen [116–118]. Dabei erfolgt die Verkapselung über die Zugabe von Tetraethylorthosilikat (TEOS) in wässriger Lösung nach der Methode von STÖBER [119]. Zunächst kommt es zur basenkatalysierten Hydrolyse des TEOS und anschließend zur Kondensation des Hydrolyseproduktes zu Polykieselsäure. Durch weitere Kondensationsschritte kann die Polykieselsäure dreidimensional vernetzt werden, weshalb es zur Verkapselung der AuNRs kommt [120]. Mithilfe der AuNR-Konzentration, die aus der Messung der optischen Dichte und der Lage der *l*-LSPR bestimmt werden kann [121, 122], sowie der absoluten Größe der AuNRs ist die Berechnung der Gesamtoberfläche möglich. Die Dicke der Silikaschale kann somit über die Zugabemenge des TEOS berechnet und entsprechend eingestellt werden.

Der in der AuNR-Synthese verwendete CTAB-Ligand dient im Laufe des Verkapselungsprozesses als organisches Templat. Durch den vorherigen Ligandenaustausch von CTAB zu einem Polyethylenglycolderivat (PEG) können die Dichte der Silikaschale erhöht und die Porosität der Oberfläche minimiert werden [123]. Liegt die CTAB-Konzentration während der Verkapselung oberhalb der CMC, kommt es zusätzlich zur Verkapselung der CTAB-Mizellen. Diese sind in einer transmissionselektronischenmikroskopischen Aufnahme als sphärische Silikakugeln sichtbar [123]. Die CMC von CTAB in Wasser liegt bei $0.93 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ [124]. Die Hydroxylgruppen auf der Oberfläche des Silikanetzwerkes ermöglichen im Anschluss an die Verkapselung die einfache Funktionalisierung der Silikaoberfläche durch verbrückende Kondensation.

2.3.6 Ligandenaustausch

Eine weitere Methode zur Erhöhung der Biokompatibilität der AuNRs ist der Ligandenaustausch von CTAB gegen Carboxythiolethylenglycol (CT(PEG)₁₂). Die endständige Thiolgruppe besitzt eine hohe Bindungsaffinität zu Gold und ist daher in der Lage, CTAB als Liganden zu verdrängen [125]. Die Doppelschicht des CTAB verhindert jedoch sterisch den direkten Austausch aller Liganden, weshalb Standardprotokolle zum Ligandenaustausch an AuNRs mindestens 24 h Austauschzeit benötigen [126, 127] und trotzdem keinen vollständigen Austausch gewährleisten [128]. Ein möglicher Lösungsansatz für einen dennoch vollständigen Ligandenaustausch basiert auf den Arbeiten von GOODING [129], in denen das Kaliumsalz von Bis-(p-sulfonatophenyl)phenylphosphindihydrat (BSPP) für einen temporären Ligandenaustausch verwendet wird, da es aufgrund seiner besonderen sterischen Anordnung die Doppelschicht des CTAB durchdringen und assoziativ an die Goldoberfläche binden kann. Aufgrund seiner geringeren sterischen Abschirmung kann BSPP anschließend durch CT(PEG)₁₂ ausgetauscht werden. Die zusätzliche endständige Carboxylgruppe des CT(PEG)₁₂ ermöglicht die weitere Funktionalisierung der PEG-Hülle durch Veresterung.

Die hohe Bindungsstärke der Thiolgruppe zur Goldoberfläche der AuNRs macht das ausgetauschte Produkt unempfindlicher gegen weitere chemische Reaktionen. Der Nachweis für einen erfolgreichen Austausch erfolgt über Ätzversuche mit Kaliumcyanid [130].



Die Cyanidionen sind in der Lage, Goldatome durch die Bildung eines $[\text{Au}(\text{CN})_2]^-$ -Komplexes in wässriger Umgebung in Lösung zu bringen [131]. Die geringe Bindungsstärke der CTAB-Moleküle zur Goldoberfläche vor dem Austausch begünstigt das Auflösen der Goldatome durch die Bildung des Goldcyanid-Komplexes, wohingegen die PEG-Hülle den AuNR deutlich erfolgreicher vor dem Cyanid schützt. Durch die geringere Ligandendichte an den Kappen des AuNR, erfolgt der Beginn des Ätzprozesses vorwiegend dort. Die Beobachtung der verbleibenden AuNR-Konzentration während des Ätzprozesses mit Cyanid erfolgt über die Messung der optischen Dichte der *l*-LSPR. Gleichung 2.16 zeigt die Reaktionsgleichung für die Oxidation der AuNRs.

Alternativ kann der Nachweis des Austauscherfolges über induzierte Aggregation der nicht oder nur unvollständig ausgetauschten AuNRs durch Erhöhung der Salzkonzentration von NaCl oder Dithiothreitol (DTT) erfolgen [132, 133]. In diesem Fall sind AuNRs nach einem erfolgreichen Ligandenaustausch unempfindlicher gegen induzierte Aggregation.

2.4 Medizinische Verwendung von Goldnanorods

AuNRs finden seit Beginn des 21. Jahrhunderts auf verschiedene Weisen in der Medizin Verwendung. Die Detektion von kanzerogenem Gewebe [134, 135] sowie der thermosensitive Arzneimitteltransport [136, 137] in einem sogenannten *drug-carrier*-System sind dabei nur Beispiele der vielfältigen medizinischen Anwendbarkeit. Eine der vielversprechendsten Möglichkeiten stellt jedoch die Verwendung in der plasmonischen Photothermaltherapie (PPTT) dar [30, 138–141], deren Ansätze auf die Hyperthermie - die Erzeugung von lokalen Temperaturmaxima (*hot spots*) - zurückgehen. Dort fungieren die AuNRs als plasmonischer Energiekonverter von elektromagnetischer Strahlung in Wärme und erzeugen einen Temperaturanstieg im betroffenen Gewebe [142], der zum Absterben der Zellen und im besten Fall zum Absterben des Tumorgewebes führt.

Aktuelle medizinische Ansätze für die Therapie von kanzerogenem Gewebe zielen auf die Bekämpfung von Tumorzellen oder die Reduzierung der Teilungshäufigkeit von Krebszellen und damit die Reduzierung der Wachstumsrate ab. Die in der Chemotherapie verwendeten Zytostatika stören beispielsweise die Zellteilung aller Zellen im Körper, was sich besonders stark auf Krebszellen auswirkt, da diese eine hohe Teilungsrate besitzen [143]. Dennoch treten Nebenwirkungen wie Haarausfall oder Durchfall häufig auf, da alle Teile des Körpers mit dem Zytostatikum in Kontakt kommen. Sollte die zu behandelnde Krebsart jedoch Metastasen bilden, die nicht mehr lokal, sondern über den ganzen Körper verteilt auftreten, ist eine unspezifische und delokalisierte Behandlungsmethode wie eine Chemotherapie von Vorteil. Aufgrund der starken chemischen Belastung des Körpers und der starken Nebenwirkungen ist die Chemotherapie häufig der letzte Schritt in einer langen Reihe von medizinischen Therapien [143].

Ist der Tumor an einem bestimmten Organ lokalisiert, wird häufig vor der Erwägung einer Chemotherapie eine Radiotherapie durchgeführt [144]. Dabei kommt

es zu einer lokalen Bestrahlung des kanzerogenen Gewebes mit hochenergetischer Strahlung (Röntgen- oder radioaktive Strahlung), die zu einer Zerstörung des Tumors führen soll. Radioaktive Strahlung wird häufig in der internen Strahlungs-therapie verwendet und bedingt die Internalisierung einer umschlossenen radioaktiven Strahlungsquelle in den Körper. Röntgenstrahlung kann in der externen Strahlungs-therapie mithilfe von medizinischen Teilchenbeschleunigern erzeugt werden. Beide Methoden verursachen schwere Zellschäden im umgebenden Gewebe, weshalb die nötige Strahlungs-dosis häufig durch die Kombination mit einer Form der Hyperthermie reduziert wird [145]. Die Radiotherapie beruht auf der Idee, mit Strahlung in den menschlichen Körper einzudringen und dort - durch die hohe Energie dieser Strahlung - Zellschäden im Tumor hervorzurufen.

Die Möglichkeiten der modernen Chemie, bezogen auf die monodisperse Synthese von Nanostrukturen verschiedener Materialien, ermöglicht die Revolutionierung der Krebstherapie durch den Einsatz von nanoskaligen Energiekonvertern und wird daher auch als Nanothermalthherapie bezeichnet [146]. Nanokristalle aus Eisenoxid oder Gold sind in der Lage, externe Strahlung durch ihre magnetischen und optischen Eigenschaften in Wärme umzuwandeln und somit Wärme dort zu erzeugen, wo es zur Konzentration der Partikel kommt. Die lokale Erhöhung der Temperatur führt zu einer Minimierung der Zellschädigung des umgebenden Gewebes und damit zu weniger Nebenwirkungen. Eisenoxidnanopartikel erzeugen durch Anlegen eines äußeren magnetischen Feldes Wärme [147], während Goldnanokristalle elektromagnetische Strahlung abhängig von ihren plasmonischen Eigenschaften in Wärme umwandeln (vgl. Kap. 2.2.3). Dabei findet keine Schädigung des umgebenden Gewebes statt, in welchem keine Nanopartikel angereichert wurden, da dieses für elektromagnetische Strahlung innerhalb des Transparenzfensters der menschlichen Haut und Magnetfelder nahezu transparent ist. Aufgrund des höheren Redox-Potentials des Goldes, seiner einfachen Funktionalisierbarkeit über Thiolgruppen und der höheren Effizienz bei der Wärmeerzeugung, bieten Goldnanokristalle viele Vorteile gegenüber den ebenfalls in der Forschung verwendeten Eisenoxidpartikeln [148]. In der aktuellen Literatur gibt es zudem Machbarkeitsstudien zu Eisenoxid-Gold-Hybridstrukturen, die durch die Nutzung magnetischer und plasmonischer Wärmeerzeugung eine geringere Partikelkonzentration in der medizinischen Anwendung benötigen [149–151].

Abbildung 2.8(A) zeigt die Extinktionsverläufe von Wasser und Hämoglobin im sichtbaren bis nahinfraroten Spektralbereich. Es zeigt sich im Bereich des biologi-

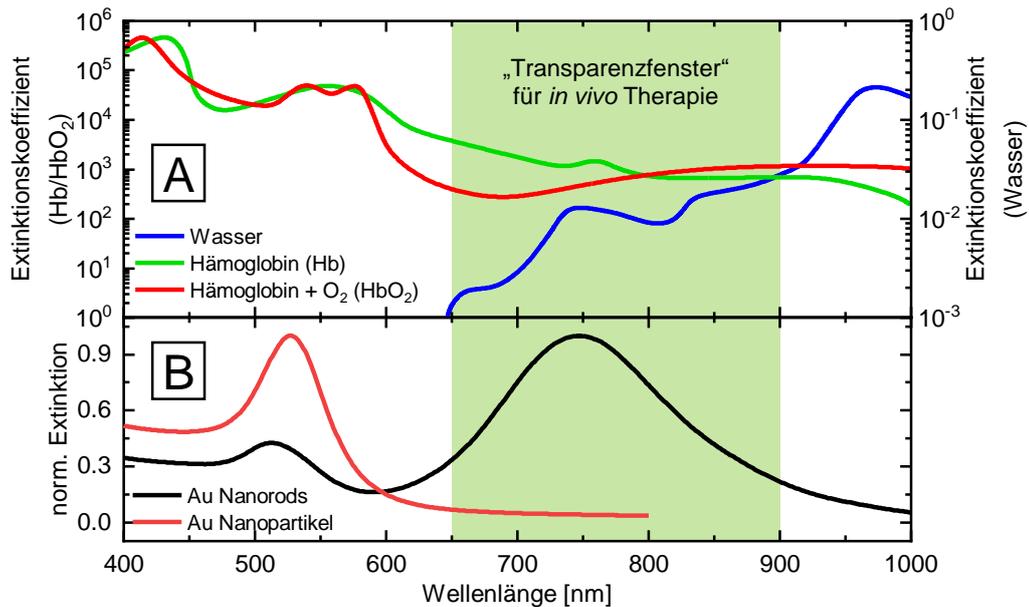


Abbildung 2.8 – (A) Gezeigt ist die logarithmische Auftragung der dispersiven Extinktionskoeffizienten für Wasser und Hämoglobin, mit und ohne gebundenem Sauerstoff. Es ergibt sich ein Minimum der Gesamtextinktion im sogenannten Transparenzfenster der menschlichen Haut zwischen 650 und 900 nm. (B) Gezeigt sind die Extinktionsspektren von sphärischen Goldnanopartikeln (rot) und elongierten Goldnanorods (schwarz). Die LSPR von sphärische Goldnanopartikeln liegt bei etwa 520 nm. Goldnanorods bilden aufgrund ihrer besonderen Geometrie (vgl. Kap. 2.2.3) zwei plasmonische Resonanzen aus. Die longitudinale LSPR kann dabei abhängig von dem Aspektverhältnis der AuNRs in das Transparenzfenster der menschlichen Haut verschoben werden. ((A) Adapted with permission from Hisataka Kobayashi; Mikako Ogawa; Raphael Alford; Peter L. Choyke; Yasuteru Urano; Chem. Rev. 2010, 110, 2620-2640. doi: 10.1021/cr900263j) Copyright © 2009 American Chemical Society [29]

schen Transparenzfensters zwischen 650 nm und 900 nm ein Minimum der Summe der Extinktionskoeffizienten. Dieser Effekt ermöglicht eine besonders hohe Eindringtiefe für elektromagnetische Strahlung. In Abbildung 2.8(B) werden das Extinktionsspektrum eines sphärischen Goldnanopartikels mit dem eines AuNRs verglichen. Durch die unterschiedliche Plasmonik zeigen sphärische Goldnanopartikel ihr Extinktionsmaximum bei etwa 520 nm, wohingegen AuNRs ihr Extinktionsmaximum im niederenergetischen Bereich aufweisen. Die Verwendung von elektromagnetischer Strahlung für plasmonische Photothermaltherapie (PPTT) ist vor allem aufgrund des Transparenzfensters der menschlichen Haut im Bereich von 650 bis 900 nm (grün markiert) besonders effizient [29]. Abbildung 2.9 zeigt den Zusammenhang der *l*-LSPR mit dem Aspektverhältnis (vgl. Kap. 2.2.3) der AuNRs. Da-

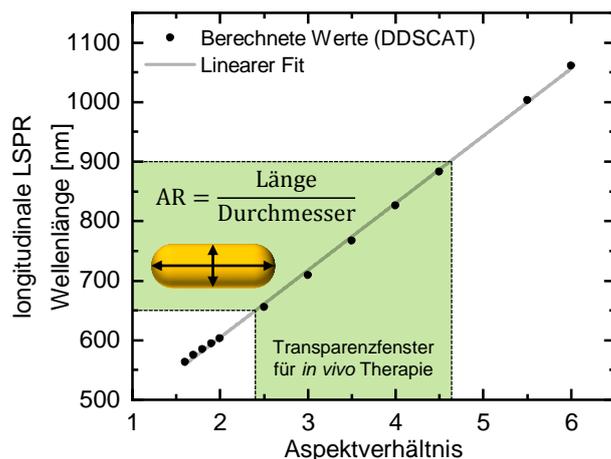


Abbildung 2.9 – Gezeigt ist der lineare Zusammenhang zwischen der Wellenlänge der l -LSPR und dem Aspektverhältnis von AuNRs (schwarze Punkte) berechnet über das Absorptions- und Streuverhalten unterschiedlicher AuNR-Geometrien per DDSCAT sowie die Lage des Transparenzfensters der menschlichen Haut zwischen 650 und 900 nm (vgl. Abb. 2.8).

mit das Extinktionsmaximum der AuNRs im Transparenzfenster der menschlichen Haut liegt, benötigen diese ein Aspektverhältnis zwischen 2.5 und 4.5.

In aktuellen klinischen Studien werden anstelle von AuNRs Silika-Gold- (Kern-Schale-) Strukturen verwendet [152–156], bei denen die plasmonische Resonanz über das Dickenverhältnis der Goldschale zum Silikakern in das Transparenzfenster der menschlichen Haut verschoben wird [157]. Durch den einfachen Syntheseprozess der etwa 150 nm großen Kern-Schale-Partikel, konnten diese einfach monodispers hergestellt [158] und als Grundlage für spätere klinische Studien, entsprechenden Toxizitätstests unterzogen werden [159, 160]. Eine erste Pilotstudie mit dem AuroLase™ System der Firma *Nanospectra Biosciences* war 2009 in den Vereinigten Staaten sehr vielversprechend (*clinicaltrial.gov* Identifier: NCT00848042) und bildete die Grundlage für weitere klinische Studien zur Erforschung der Effizienz des Einsatzes dieser Methode gegen Prostatakrebs [161, 162] (*clinicaltrial.gov* Identifier: NCT02680535).

Prinzipiell sind AuNRs aufgrund ihres hohen Extinktionskoeffizienten der l -LSPR und der damit einhergehenden höheren Effizienz in der Energieumwandlung besser für die medizinische Anwendung in der PPTT geeignet [148, 163]. Ein weiterer Vorteil der AuNRs gegenüber den Silika-Gold Strukturen ist die Möglichkeit, die Größe der Gesamtstruktur weiter zu reduzieren. Dies erhöht die Absorptionseffizienz und

verringert den Streuanteil im Extinktionsspektrum (vgl. Kap. 2.2.3). Gleichzeitig wird die Spezifität der Aufnahme durch Zellen mit abnehmender Gesamtgröße stark erhöht, da die Zell-Aufnahme von kolloidalen Partikeln mit abnehmender Größe stärker durch Diffusion kontrolliert wird [164]. Durch die lange Vorlaufzeit der Toxizitätstests und Unbedenklichkeitsstudien neuer Nanostrukturen für die medizinische Anwendung [165], sowie die aufwändigere Synthese, finden aktuell noch keine klinischen Studien auf Grundlage der Verwendung von AuNRs statt.

2.4.1 Energieumwandlung und Wärmeerzeugung

Die Anregung der AuNRs mit elektromagnetischer Strahlung ist im Detail in Abbildung 2.10 dargestellt. Das oszillierende elektromagnetische Feld regt die Elektronenwolke des AuNRs kollektiv zur Schwingung an. Die Ausbildung des lokalisierten Oberflächenplasmons erfolgt nahezu instantan und hat eine Lebensdauer zwischen 1 und 50 fs [166–168]. Dabei besitzt die Oszillation der Elektronen durch

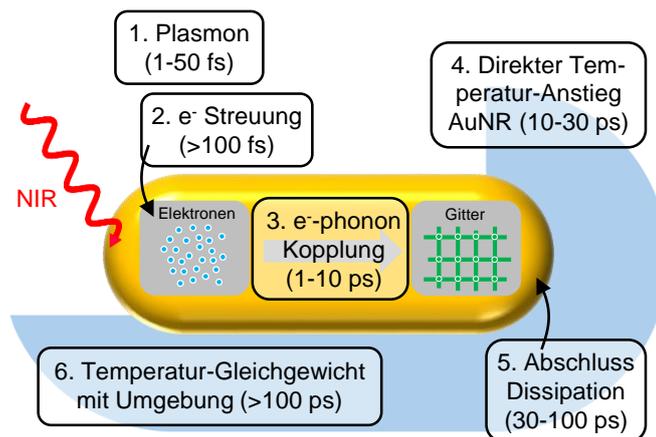


Abbildung 2.10 – Bei der Bestrahlung eines AuNRs mit elektromagnetischer Strahlung kommt es im ersten Schritt zur Ausbildung eines lokalisierten Oberflächenplasmons, also der kollektiven Oszillation der Elektronenwolke. Diese Oszillation hat eine Lebensdauer von 1-50 fs. In Folge der Elektronenoszillation kommt es auf einer Zeitskala von 100 fs zur Wechselwirkung der Elektronen untereinander (Elektronenstreuung) und anschließend im Bereich von einigen Picosekunden zur Kopplung der Elektronen an das Gitter (Elektron-Phonon-Kopplung). Ein erster Temperaturanstieg innerhalb des AuNRs in den ersten 10-30 ps ist die Folge. Die Umwandlung der Schwingungsenergie in Wärme (Dissipation) ist nach 30-100 ps abgeschlossen und führt zu einem Temperaturgleichgewicht des AuNRs mit dem umgebenden Medium nach mehreren 100 ps.

die starke Streuung der Elektronen untereinander eine hohe Dämpfungskonstante. Während der kollektiven Oszillation kommt es auf einer Zeitskala von mehreren 100 fs zur Kollision der Valenzelektronen [169–172], die auch Elektronen-Elektronen-Streuung genannt wird. Auf einer deutlich längeren Zeitskala im Bereich von 1-10 ps [173, 174] koppeln die gestreuten Elektronen an sogenannte Phononen an (Gitterschwingungen des Goldkristalls). Durch die Übertragung der Elektronentemperatur auf das Gitter, kommt es nach 10-30 ps zu einem tatsächlichen Temperaturanstieg [172, 174, 175] und im Anschluss zur kompletten Dissipation (Umwandlung der Oszillationsenergie in Wärme) nach etwa 100 ps [174, 176, 177]. Nach dem Anstieg der Temperatur des AuNRs folgt der Energietransfer auf das umgebende Medium. Ein Gleichgewicht der Temperaturen hat sich nach mehreren 100 ps eingestellt [172].

2.4.2 Suspensionszellen

Bei dem in dieser Arbeit verwendeten murinen Zelltyp BaF3/gp130/IL6R/TNF handelt es sich um Suspensionszellen. Sie gehören zu den prä-B-Zelllinien und wurden sowohl mit der cDNA des humanen Glycoproteins 130 (gp130), dem humanen Interleukin-6-Rezeptor (IL6R) als auch dem Tumornekrosefaktor (TNF) transfiziert. Die spezifische Wechselwirkung des IL6R mit dem Aptamer AIR3A wird durch eine Dissoziationskonstante von $K_d = 19.7 \pm 4.2 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ mittels eines Filterbindungstests charakterisiert. Das Aptamer wurde von der Gruppe um HAHN spezifisch für den IL6-Rezeptor selektiert. [178]. Die hohe Spezifität der Rezeptor-Aptamer-Wechselwirkung macht den Zelltyp interessant für Experimente der spezifischen PPTT.

2.4.3 Endozytose

Die Aufnahme von Nanopartikeln durch die BaF3-Zellen (eukaryotische Zellen) kann auf vier unterschiedliche Arten der Endozytose erfolgen, von denen zwei für die hier beschriebenen Experimente von Relevanz sind. Die unspezifische Aufnahme solcher Partikel erfolgt mittels Phagozytose. Dabei umschließt die Zelle durch Formveränderung den aufzunehmenden Partikeln und verleibt sich diesen ein. Ein Teil der eingestülpten Zellmembran wird abgenabelt und es kommt zur Entstehung eines intrazellulären Vesikels (Endosom), der einen Durchmesser von bis zu

2 Theoretische Grundlagen

750 nm erreichen kann [179]. Diese Art von Vesikelbildung dient der körpereigenen Immunabwehr zur Bekämpfung pathogener Mikroorganismen oder der Verdauung bereits abgestorbener (apoptotischer) Zellen. Im Körper eines erwachsenen Menschen kommt es täglich zur Phagozytose der Überreste von 200 bis 300 Milliarden abgestorbenen Zellen [180].

Durch die Wechselwirkung der Nanopartikel mit einem Rezeptor auf der Oberfläche der BaF3-Zellen kann es zur Clathrin-vermittelten Endozytose kommen. Der Prozess der Einstülpung der Zellmembran durch die spezifische Interaktion eines Rezeptors mit einem entsprechenden Liganden wird durch das Protein Clathrin auf der Innenseite der Zellmembran eingeleitet und verstärkt [181]. Das Protein Clathrin induziert als Reaktion auf Rezeptor-Wechselwirkungen eine Signalkaskade zur Einstülpung der Zellmembran, die ähnlich wie bei der Phagozytose zur Bildung von Endosomen führt. Diese können einen Durchmesser von bis zu 100 nm erreichen [182].

Sowohl bei der Phagozytose als auch der Clathrin-vermittelten Endozytose werden mehrere Endosomen miteinander vereint. Dabei werden Endosomen auch als prälysosomale Vorstufe betrachtet (*frühe* Endosomen). Während der Vereinigung mehrerer Endosomen kommt es zudem zum Absinken des pH-Wertes, das eine Ablösung der an Rezeptoren gebundenen Nanopartikel bewirkt. Die Ablösung ermöglicht den Transport der in den Endosomen befindlichen Rezeptoren zurück an die Oberfläche der Zelle. Durch Vereinigung der bereits miteinander fusionierten Endosomen (*späte* Endosomen) mit einem Lysosom, werden weitere Verdauungsenzyme zur Verfügung gestellt und der pH-Wert weiter abgesenkt. Abschließend kommt es zur Exozytose der in den Lysosomen befindlichen Nanopartikel durch die Verschmelzung mit der Zellmembran und in Folge zum erfolgreichen Stofftransport aus der Zelle heraus.

2.4.4 Zelltod

Der Tod einer Zelle kann auf zwei verschiedenen Mechanismen basieren: Der programmierte Zelltod (Apoptose) wird genetisch gesteuert und setzt ein, sobald Zellschädigungen durch Kontrollmechanismen erkannt werden. Dabei kommt es zum aktiven Abbau der Zelle über die Bildung von Vesikeln, die von Makrophagen verdaut werden können. Charakteristisch ist neben der Bildung von extrazellulären

Vesikeln die Verringerung des Zelldurchmessers. Bei dem Einsetzen des Zelltods aufgrund von äußeren Einflüssen (Nekrose), wie starker Hitze, Strahlenschäden oder Vergiftung, kommt es zum passiven Verlust von essentiellen Zellfunktionen, die beispielsweise für den Ionentransport durch die Zellmembran verantwortlich sind. Durch den gestörten Ionenhaushalt und die entsprechenden osmotischen Folgen, kommt es charakteristischerweise zu einem Anschwellen der Zelle und anschließend zur vollständigen Lyse. Eine gängige Methode zum Nachweis von Nekrose ist die Trypanblaufärbung [183]. Eine intakte Zellmembran verhindert die Diffusion des Trypanblaus in die Zelle. Beim Verlust dieser Fähigkeit durch Nekrose wird die Zelle blau eingefärbt. Die Einfärbung erfolgt im Falle eines spontanen Integritätsverlustes durch die hohe Diffusionsgeschwindigkeit des Trypanblau in einem Zeitrahmen von etwa 2 s [184].

Die starke Erhöhung der Zelltemperatur durch photothermale Effekte führt in der Regel zu einem passiven Kontrollverlust der Zelle und damit zur Nekrose, wohingegen ein milder Temperaturanstieg um wenige Kelvin zum aktiven Abbau der Zelle führen und damit als apoptotisch beschrieben werden kann [185]. Zelltod durch Apoptose vermeidet während der Anwendung durch die leichte Verdauung der apoptotischen Vesikel Entzündungsreaktionen im Körper, kann aber zur Entwicklung von Resistenzen führen [186]. Nekrose löst in jedem Fall Entzündungsreaktionen im Körper aus, da die Zelle nicht vernünftig abgebaut wird. Die Unterscheidung zwischen Nekrose und Apoptose ist mit Hilfe von entsprechenden Nachweismethoden standardisiert, erfolgt jedoch immer in einem extra Analyseschritt. Für ein tiefes Verständnis der Methode und des Zelltods während der Anwendung der PPTT, wäre es von Vorteil das Verhalten der Zelle Schritt für Schritt nachzuvollziehen und zwischen den beiden Arten des Zelltods zu unterscheiden.

2.4.5 Spezifische plasmonische Photothermaltherapie

Der IL6R bindet mit einer hohen Dissoziationskonstante an das Aptamer AIR3A. Dieses ist jedoch nicht in der Lage, den IL6R nachhaltig zu blockieren, sondern wird mit dem Rezeptor internalisiert. Durch das Koppeln des Aptamers an Nanopartikel kann diese Methode für die spezifische Internalisierung von AuNRs verwendet werden.

Die Kopplung des Aptamers AIR3A erfolgt über die Bildung einer Amidbindung durch Kondensation zwischen einer primären Aminogruppe des Aptamers mit der

2 Theoretische Grundlagen

durch PEGylierung entstandenen Carboxylgruppe der biofunktionalisierten AuNRs (vgl. Kap. 2.3.6). Die Kopplung beruht auf der Aktivierung der Carboxylgruppe durch die zweistufige Veresterung mit 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid (EDC) zu O-Acylisoharnstoff und anschließend mit Sulfo-*N*-Hydroxysuccinimid (S-NHS) zu einem NHS-Ester. Im finalen Schritt reagiert die aktivierte Carbonsäure mit dem primären Amin des Aptamers zu einer Amidbindung und führt zur Verbrückung der beiden Edukte.

Durch die Möglichkeit der spezifischen Internalisierung von AuNRs in lebende Zellen kann der Effekt der PPTT für unspezifische und spezifische Systeme verglichen werden. Die spezifische Aufnahme von Energiekonvertern ist aus medizinischer Sicht insofern von großen Interesse, als dass eine spezifische Interaktion zwischen Energiekonvertern und Krebszellen im Organismus langfristig die Behandlung von Metastasen stark vereinfachen kann. Durch die genaue Lokalisierung des Tumors mit bildgebenden Verfahren kann der Tumor biopsiert werden. Beim Auftreten von Metastasen hingegen wäre eine spezifische Wechselwirkung eines Wirkstoffes im Blutkreislauf mit den Krebszellen an unterschiedlichen Stellen im Organismus von großem Vorteil.

Diese Dissertation enthält detaillierte Studien zu dem Verhalten einzelner mit AuNRs inkubierter BaF3-Zellen während der Bestrahlung mit einem LASER. Dabei wurde das Ergebnis der unspezifischen Zellaufnahme mit spezifischer Wechselwirkung in einem Modellsystem verglichen. Beobachtet wurden neben der Veränderung der Zellgröße über die Zeit vor allem die Entwicklung der Farbsättigung mit Trypanblau während des Zelltodprozesses.

3 Material & Methoden

3.1 Verwendete Chemikalien & Geräte

Tabelle 3.1 – Auflistung aller verwendeter Chemikalien sowie deren Hersteller und Reinheiten (Konzentrationen).

Chemikalie	Hersteller	Reinheit (Konzentration)
BSPP	Sigma-Aldrich	97 %
CA(PEG) ₁₂	Thermo Scientific	100 %
CTAB	Acros Organics	99 %
CT(PEG) ₁₂	Thermo Scientific	100 %
DTT	Fluka	>99.99 %
EDC	Thermo Scientific	100 %
Kaliumchlorid	Fluka	>99.95 %
Kaliumcyanid	Merck	>99.9 %
Kaliumdihydrogenphosphat	Grüssing	>99.9 %
L(+)-Ascorbinsäure	J.T Baker	99.5 %
MES	Sigma Aldrich	>99 %
Natriumborhydrid	Merck	96 %
Natriumchlorid	J.T. Baker	>99 %
Natriumhydrogenphosphat	Merck	>99 %
Natriumoleat	TCl	>97 %
Salpetersäure	Sigma-Aldrich	65 %
Salzsäure	Sigma-Aldrich	37 %
Silber(I)nitrat	ACS	99.9 %
S-NHS	Sigma-Aldrich	>98 %
TEOS	Sigma-Aldrich	98 %
TMOS	Merck	42 wt-% in H ₂ O
Tetrachloridogoldsäure-Trihydrat	Alfa Aesar	99.99 %
TPED	Arcos	97 %
Tween20	Sigma-Aldrich	100 %

Tabelle 3.2 – Auflistung aller verwendeter Puffer sowie deren Zusammensetzung

Puffer	Zusammensetzung
MES	0.1 mol·L ⁻¹ MES, pH 5.3
PBS (10x)	1.37 mol·L ⁻¹ NaCl, 27.0 mmol·L ⁻¹ KCl, 100 mmol·L ⁻¹ Na ₂ HPO ₄ , 17.6 mmol·L ⁻¹ KH ₂ PO ₄ , pH 7.4
PBS (10x) (mit reduziertem Salzgehalt)	100 mmol·L ⁻¹ Na ₂ HPO ₄ , 17.6 mmol·L ⁻¹ KH ₂ PO ₄ , pH 7.4
Tris-HCl (Tween 0.05%)	10 mmol·L ⁻¹ Tris-HCl, 0.05 % Tween 20, pH 8.0

Alle TEM-Messungen wurden von Stefan WERNER an einem Philips CM300 mit 300 kV sowie von Jannik REBMANN und Tobias REDDER an einem Jeol JEM-1011 mit 100 kV aufgenommen.

Die Ultrazentrifuge der Arbeitsgruppe TIDOW stammt von der Firma BECKMANN-COULTER mit einem Rotor des Typs JA 25.50.

3.2 Experimentelles Design

3.2.1 Synthese von Goldnanorods

Alle Glasgeräte wurden vor der Verwendung mit *aqua regia*, bestehend aus HCl (37 %) und HNO₃ (65 %) im Verhältnis 3:1 gespült. Das verwendete dd min. Wasser entstammt der Reinstwasseranlage MERCK Millipore Milli-Q. Die Ascorbinsäure- und Silber(I)nitratlösungen wurden jeweils frisch angesetzt, während die CTAB- und Natriumoleatlösungen langzeitstabil sind. Goldsäuretrihydrat in Wasser bleibt unter Lichtausschluss und bei 4 °C laut Literatur etwa 12 Monate stabil [70]. Jeglicher Kontakt der Silberlösung mit Metallinstrumenten ist zu vermeiden.

Die optischen Daten von sechzehn AuNR-Proben mit unterschiedlichen Aspektverhältnissen und absoluten Größen bilden die Grundlage einer Kooperation mit der Gruppe um KÖHLER von der Technischen Universität Ilmenau, die im August

2018 unter dem Titel „Single-Photon-Single-Electron Transition for Interpretation of Optical Spectra of Nonspherical Metal Nanoparticles in Aqueous Colloidal Solutions“ in einer gemeinsamen Veröffentlichung mündete [33]. Dabei bilden die optischen Daten von nicht-sphärischen Metallnanopartikeln in wässrigen Lösungen die Grundlage zur Interpretation der optischen Spektren.

Synthese von AuNRs mit einem Durchmesser > 10 nm

Die Synthese der AuNRs mit einem Durchmesser größer als 10 nm basierte auf den Arbeiten der Gruppe von MURRAY [101]. Dabei wurde die Variation des Aspektverhältnisses über die verschiedenen Konzentrationen und Volumina der Edukte in der Wachstumslösung der AuNR-Synthese erreicht (vgl. Kap. 2.3.2). Tabelle 3.3 zeigt eine Übersicht der eingesetzten Eduktkonzentrationen- und volumina der in dieser Arbeit verwendeten Proben.

Tabelle 3.3 – Auflistung der verwendeten Eduktkonzentrationen und -volumina in der Wachstumslösung für die Synthese von AuNRs mit unterschiedlichen Aspektverhältnissen

AR	$c(\text{CTAB})$	$c(\text{NaOL})$	$V(\text{AgNO}_3)$	$V(\text{HCl})$	$V(\text{AA})$
3.3	$47 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	$8 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	3.00 mL	0.53 mL	0.31 mL
7.7	$18 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	$8 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	6.00 mL	1.25 mL	0.31 mL

Für die Keimlösung wurden 5 mL einer wässrigen Lösung von CTAB ($0.2 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) bei 30°C mit 5 mL einer Lösung von Goldsäuretrihydrat in Wasser ($0.5 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) vermischt. Unter Einsatz des VORTEX wurden anschließend 0.6 mL einer frisch hergestellten Lösung von Natriumborhydrid in Wasser ($0.01 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) bei 3000 rpm zu dem Gemisch gegeben. Nach 2 min unter starkem Rühren auf dem VORTEX ruhte die Lösung anschließend für 30 min bis zur finalen Verwendung.

Die Wachstumslösung bestand aus 62.5 mL einer wässrigen Lösung von CTAB und Natriumoleat (NaOL), die für den Verlauf der Synthese bei 30°C gehalten wurde. Nach Zugabe einer Silber(I)nitratlösung ($4 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) und 62.5 mL einer Lösung von Goldsäuretrihydrat in Wasser ($0.01 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) wies die Wachstumslösung eine gold-gelbe Farbe auf, die über eine Rührzeit von 90 min (700 rpm) verblasste. Anschließend wurden Salzsäure (37 %) und nach weiteren 15 min bei 400 rpm unter Erhöhung der Rührgeschwindigkeit auf 1200 rpm L(+)-Ascorbinsäure ($64 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) zugegeben. Nach weiteren 30 s wurden 200 μL der Keimlösung addiert. Im Anschluss an weiteren 30 s bei 1200 rpm ruhte die fertige Reaktionslösung für 12 h.

3 Material & Methoden

Die Aufreinigung der AuNRs erfolgte basierend auf dem Protokoll von SCALETTI [187] und bestand aus zwei aufeinander folgenden Zentrifugationsschritten. Der erste Schritt fungierten als Reduzierung der CTAB-Konzentration bei einer Rotationsgeschwindigkeit von 6 500 rcf für 30 min bei 30 °C. Die konstante Temperatur führte zu einer maximalen Mizellenstabilität des CTAB [79]. Im zweiten Schritt erfolgte die Separation der AuNRs von sphärischen AuNP bei 30 °C und 6 500 rcf für weitere 30 min. Die AuNP im Niederschlag des zweiten Zentrifugationsschrittes wurden verworfen.

Synthese von AuNRs mit einem Durchmesser < 10 nm

Die Inhalte des nachfolgenden Absatzes wurden im Zuge einer Bachelorarbeit in Kooperation mit Thomas TSANGAS erarbeitet.

Die theoretische Betrachtung der Synthese von kleinen AuNRs ist in Kapitel 2.3.3 beschrieben. Die Synthese basiert auf den Arbeiten der Gruppe von WANG [107] und wurde für die interne Verwendung hochskaliert ($10 \times$). Für die Lage der *l*-LSPR im Transparenzfenster der menschlichen Haut wurde ein Verhältnis aus Keim- zu Wachstumslösung von 3:7 gewählt.

Die Keimlösung bestand aus 29.25 mL wässriger CTAB-Lösung ($0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) und 0.75 mL einer Lösung von Goldsäuretrihydrat in Wasser ($0.01 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$). Das Gemisch wurde unter Verwendung des VORTEX (3000 rpm) mit 1.8 mL einer eisgekühlten Lösung von Natriumborhydrid in Wasser ($0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) versetzt und anschließend weitere 2 min vermischt. Die Lösung ruhte anschließend für 2 h. Die Farbe der Lösung konnte als bräunlich-gelb bezeichnet werden.

Die Herstellung der Wachstumslösung erfolgte durch Vermischen von 67.5 mL einer wässrigen CTAB-Lösung ($0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) mit 3.75 mL einer Lösung von Goldsäuretrihydrat in Wasser ($0.01 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) bei 30 °C. Anschließend wurden 0.75 mL einer Silber(I)nitratlösung ($0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) sowie 1.5 mL Salzsäure ($1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) zum Einstellen des pH-Wertes auf etwa 1.1 hinzugegeben. Nach der Homogenisierung der Lösung wurden unter starkem Rühren 0.6 mL einer Ascorbinsäurelösung ($0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) zugegeben, woraufhin es zum Farbverlust der Lösung durch Reduktion der Au^{3+} - zur Au^+ -Spezies kam (vgl. Kap.2.3.2).

Für die Einleitung des finalen Wachstumsschrittes wurden 30 mL der Keimlösung unter starkem Rühren zu 70 mL der Wachstumslösung gegeben, das Gemisch anschließend für eine weitere Minute gerührt und die Lösung zur Reifung ungerührt

über 17 h ruhen gelassen (30 °C). Die Aufreinigung der AuNRs erfolgte wie bei den größeren AuNRs über zwei Zentrifugationsschritte [187]. Der erste Schritt wurde bei einer Rotationsgeschwindigkeit von 15 000 rcf für 60 min bei 30 °C durchgeführt. Im zweiten Schritt erfolgte die Zentrifugation bei 30 °C und 6 700 rcf für weitere 60 min. Die AuNP im Niederschlag des zweiten Zentrifugationsschritts wurden verworfen.

3.2.2 Silikaverkapselung der AuNRs

Die Silikaverkapselung der AuNRs wurde aufgrund der erhöhten Stabilität der CTAB-Mizellen bei 30 °C durchgeführt. Alle Edukte wurden daher vor der Verwendung auf 30 °C temperiert. Pro Ansatz wurden 14,85 mL CTAB-Lösung mit einer Konzentration von $c = 0.95 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ vorgelegt und 0,15 mL der AuNR-Lösung ($n = 2.65 \cdot 10^{-12} \text{ mol}$) unter Rühren bei 200 rpm zugegeben. Nach der Einstellung des CTAB-Gleichgewichtes über 45 min zwischen den freien Liganden auf der Oberfläche der AuNRs und denen in der Lösung wurden zur Justierung des pH-Wertes 0,282 mL Natronlauge mit einer Konzentration von $c = 0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ bei 500 rpm zugegeben. Die Zugabe an reinem TEOS erfolgte in Abhängigkeit der Zielkonzentration in acht Schritten über einen Zeitraum von 5 min bei einer Rührgeschwindigkeit von 100 rpm.

Die Aufreinigung der silikaverkapselten AuNRs erfolgte für 20 min bei einer Temperatur von 30 °C bei 8 000 rcf.

3.2.3 Ligandenaustausch an AuNRs

Die Inhalte des nachfolgenden Absatzes wurden im Zuge einer Bachelorarbeit in Kooperation mit Tobias GEFKEN erarbeitet.

Funktionalisierung nach Gooding

Die nach der Methode von GOODING [129] zu funktionalisierenden ultrakleinen AuNRs wurden in Tris-HCl-Lösung ($c = 50 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) auf eine Konzentration von $c = 31.8 \text{ pmol}\cdot\text{L}^{-1}$ eingestellt und mit 15 μL BSPP ($c = 100 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) versetzt. Anschließend wurden 12 μL CT(PEG)₁₂-Lösung ($c = 10 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) zugegeben und

3 Material & Methoden

die Gesamtlösung einer guten Durchmischung unterzogen. Nach 10 min ungerührter Lagerung erfolgte die Zugabe von 15 μL Natriumchloridlösung ($c = 5 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$). Die Lösung wurde für 2 min stark gerührt und für 24 h bei 5°C ruhen gelassen.

Funktionalisierung nach Reinhard

Die ultrakleinen AuNRs für die Funktionalisierungsmethode nach REINHARD [126] wurden in 25 μL dd min. Wasser auf eine Konzentration von $c = 42 \text{ pmol}\cdot\text{L}^{-1}$ eingestellt. Im Anschluss wurden 1.132 μL CT(PEG)₁₂-Lösung ($c = 10 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) und 6.25 μL einer 0.05 vol-% Lösung von Tween-20 in Tris-HCl ($c = 50 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) zugegeben und die Lösung nach kurzer Vermischung für 10 min ruhen gelassen. Im Anschluss wurden 0.31 μL einer wässrigen Lösung von Natriumhydrogencarbonat ($c = 1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) zugegeben und die Lösung für 14 h bei 5°C ruhen gelassen.

Funktionalisierung nach Zhang

Die nach der Methode von ZHANG [127] zu funktionalisierenden ultrakleinen AuNRs wurden durch Mischen mit 400 μL Tris-HCl-Lösung ($c = 50 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$, pH=3) und 8 μL CT(PEG)₁₂-Lösung ($c = 10 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) auf eine Konzentration von $c = 16.1 \text{ pmol}\cdot\text{L}^{-1}$ eingestellt. Der Ansatz wurde bei Raumtemperatur für 30 min bei 200 rpm gerührt. Diese sogenannte *fast-loading* Methode benötigte keine nachgelagerte Reaktionszeit.

Aufreinigung der Funktionalisierungen

Alle funktionalisierten AuNR-Proben wurden nach Ende des Ligandenaustauschs bei 3 000 rcf zentrifugiert und im Anschluss in 50 μL 0.05 vol-% Lösung von Tween-20 in Tris-HCl ($c = 50 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) aufgenommen.

Überprüfung des erfolgreichen Ligandenaustauschs

Im Anschluss an den Ligandenaustausch basierend auf den drei im Vorfeld erwähnten Methoden wurden Stabilitätsversuche durch Ätzung der AuNRs mit Kaliumcyanidlösung ($c = 1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) durchgeführt. Dafür wurden die einzelnen Proben in 800 μL dd min. Wasser in einer Extinktionsküvette auf eine Konzentration von $c = 760 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ eingestellt. Im Abstand von 5 min erfolgte anschließend die Zugabe von 100 μL KCN-Lösung über einen Zeitraum von 30 min. Die Verfolgung der Abnahme und Verschiebung der *l*-LSPR-Bande wurde mittels zeitaufgelöster UV-Vis-Spektroskopie erreicht (vgl. Kap. 3.3.2).

Kopplung der AuNRs an das Aptamer AIR3A

Die Kopplung des Aptamers AIR3A erfolgte, wie in Kapitel 2.4.5 beschrieben, über

den EDC-NHS-Mechanismus über die primäre Amingruppe des Aptamers an die carboxylierte Oberfläche der AuNRs. Dabei betrug die Konzentration der Zellen 500 000 pro Milliliter bei einer AuNR-Konzentration vor den Aufreinigungsschritten von $1 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$. Die Konzentration der EDC- und s-NHS-Lösungen betragen $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ und $0.2 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$. Dabei wurde die Ligandenhülle der AuNRs aus CT(PEG)₁₂ nur zu 10 % mit dem Aptamer AIR3A abgesättigt. Die zweite Ligandenhülle wurde durch einen Carboxyamin-PEG-Liganden (CA(PEG)₁₂) komplettiert. Die Kopplung des primären Amin des CA(PEG)₁₂-Liganden erfolgte ebenfalls über den EDC-NHS-Mechanismus. Für einen besseren Vergleich der Aptamer-gekoppelten mit den PEGylierten AuNRs, wurden die PEGylierten AuNRs mit einer zweiten Ligandenhülle aus CA(PEG)₁₂ versehen, die ebenfalls über EDC-NHS-Mechanismus kovalent gebunden wurde.

3.2.4 Inkubation der BaF3 Zellen mit biofunktionalisierten AuNRs

Die inkubierten BaF3-Zellen wurden für alle PPTT-Experimente von Lisa PRISNER zur Verfügung gestellt.

Dabei wurden diese in DULBECCO's modified Eagle Medium bei 37°C und 5 % CO_2 unter Zugabe des Zytokins human-Interleukin-6 kultiviert. Die Inkubation der Zellen erfolgte sowohl mit bereits funktionalisierten als auch mit Aptamer-gekoppelten AuNRs für 30 min unter Bedingungen der Zellkultur. Nach der Inkubation wurde die Zelllösung dreifach durch Zentrifugation aufgereinigt (4 min, 700 rcf, 4°C) und abschließend in PBS-Pufferlösung aufgenommen.

3.2.5 Plasmonische Photothermaltherapie

Die Inhalte des nachfolgenden Absatzes wurden im Zuge einer Bachelorarbeit in Kooperation mit Lan Vi Ngoc NGUYEN erarbeitet.

Für die PPTT-Experimente wurden $10 \mu\text{L}$ der inkubierten Zellsuspension mit $10 \mu\text{L}$ Trypanblau ($c = 0.4\%$) vermischt und in einer NEUBAUER-Zählkammer in den optischen Aufbau integriert. Dieser ist in Abbildung 3.1 schematisch dargestellt. Dabei handelt es sich um ein Auflichtmikroskop mit wechselbaren Objektiven, das über einen dreidimensional verstellbaren Probenstisch verfügt. Das Mikroskop ist über eine USB-Kamera ansteuerbar. Über ein System halbdurchlässiger Spiegel ist

ein LASER in den Strahlengang des Mikroskops eingekoppelt. Dies ermöglicht die LASER-Bestrahlung einer einzelnen Zelle und gleichzeitig die Beobachtung dieser Zelle über den Mikroskopaufbau während einer photothermalen Behandlung der mit AuNRs inkubierten Zelle.

3.3 Charakterisierungsmethoden

3.3.1 Untersuchung der Morphologie und Farbsättigung einer einzelnen Zelle während der PPTT-Experimente

Für die Auswertung der Änderung der Morphologie und der Farbsättigung wurden Aufnahmen des in Abbildung 3.1 schematisch dargestellten Auflichtmikroskops verwendet. Abbildung 3.2(B) zeigt eine solche Aufnahme mit der Abmessung $47 \times 47 \mu\text{m}^2$. Die Aufnahme der Zelle erfolgte mithilfe einer CCD-Kamera, deren einzelne Farbkanäle rot, grün und blau (RGB) in (D)-(F) dargestellt sind. Sie repräsentieren das reflektierte Licht. Abbildung 3.2(A) zeigt ein Schema des

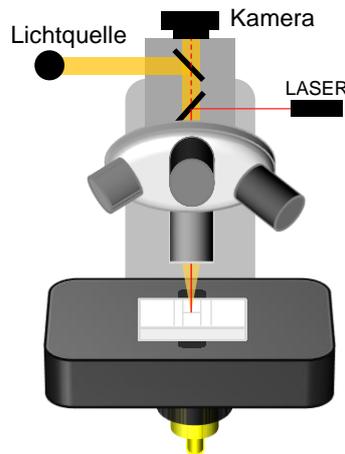


Abbildung 3.1 – Gezeigt ist ein Schema des optischen Aufbaus, in dem alle PPTT-Experimente durchgeführt wurden. Dieser besteht aus einem Auflichtmikroskop mit wechselbaren Objektiven, in das ein LASER eingekoppelt wurde. Der Aufbau ermöglicht die LASER-Bestrahlung von einzelnen Zellen, während die selbe Zelle über die Mikroskopkamera beobachtet werden kann. Die Zellen befinden sich während der Untersuchung in einer NEUBAUER-Zählkammer. Die schematische Grafik wurde im Rahmen einer Bachelorarbeit in Zusammenarbeit mit Lan Vi Ngoc NGUYEN erarbeitet.

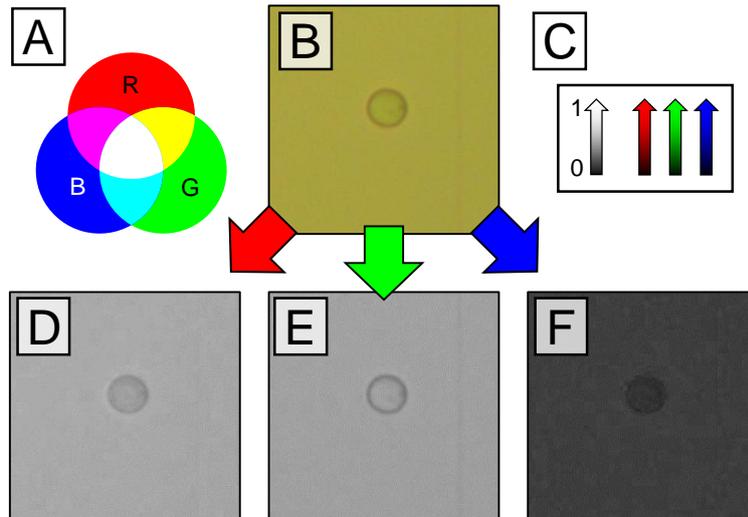


Abbildung 3.2 – (A) RGB-Farbrad der additiven Farbmischung. (B) Lichtmikroskopische Aufnahme ($47 \times 47 \mu\text{m}^2$) einer einzelnen BaF3-Zelle. (C) Darstellung der Zuordnung der verschiedenen Graustufen zu den Intensitäten der einzelnen Farbkanäle. (D)-(F) Auftrennung der lichtmikroskopischen Aufnahme aus (B) in die RGB-Kanäle rot (C), grün (D) und blau (E).

additiven RGB-Farbsystems. In (C) ist die Zuordnung der Graustufen zu den Intensitäten der einzelnen Farbkanäle dargestellt. Aufgrund der Anfärbung der Zellen mit dem Farbstoff Trypanblau wird das rote Licht im weißen Farbspektrum absorbiert [183], weshalb der Rotwert (RW), dargestellt in (D), den höchsten Kontrast aufweist und für die weitere Auswertung der Einfärbung sowie zur Auswertung der Zellmorphologie genutzt wurde.

Helle Stellen der Rotkanaldarstellung stehen für Bereiche niedriger Absorption im spektralen Bereich des Farbstoffes und hoher Rotwerte. Dunkle Stellen können einer hohen Absorption und einem niedrigen Rotwert zugeordnet werden. Die Auswertung der Zunahme der Farbsättigung durch Diffusion des Trypanblaus in die Zelle basiert auf der grafischen Auswertung der entsprechenden Regionen auf den lichtmikroskopischen Aufnahmen. Dabei erfolgt die Bestimmung eines Extinktionswertes für die Farbsättigung der Zelle typischerweise auf der Aufnahme der Transmission, kann aber aufgrund der Ähnlichkeit der Prozesse auch auf der Aufnahme der Reflektion basieren. Bedingt durch die Verwendung eines Auflichtmikroskops wurden Reflektionsintensitäten aufgenommen und analog zur Messung der Transmission mit Hilfe des Lambert-Beer'schen Gesetzes (Gleichung 3.1) in Extinktionswerte umgerechnet [188]. Um Schwankungen in der Intensität der Mi-

3 Material & Methoden

kroskoplampe auszugleichen, wurde zusätzlich zur Farbauswertung einer Region innerhalb der Zelle, eine Region in der gleichen Aufnahme außerhalb der Zelle ausgewertet und als Referenz genutzt. Durch diese Korrektur können Aufnahmen einer Zelle über die Zeit - bezogen auf ihre Farbsättigung - miteinander verglichen werden. Für den Vergleich der Aufnahmen verschiedener Zellen miteinander wurde die korrigierte Aufnahme der jeweiligen Zelle vor der Bestrahlung als Basislinie verwendet. Durch Umstellung des Lambert-Beer'schen Gesetzes in Gleichung 3.1 nach der Extinktion E ergibt sich Gleichung 3.2.

$$I = I_0 \cdot 10^{-E} \quad (3.1)$$

$$E = \log\left(\frac{I_0}{I}\right) \quad (3.2)$$

Dabei sind I_0 die Referenz- und I die gemessene Intensität der roten Farbsättigung. Die Anwendung der oben beschriebenen Korrekturen zum Ausgleich der Lampenintensität sowie die Berücksichtigung der Farbsättigung der Zelle vor der Bestrahlung wurden in Gleichung 3.3 zusammengefasst.

$$E = \log\left(\frac{RW_0^{nB}}{RW^{nB}}\right) - \log\left(\frac{RW_0^{vB}}{RW^{vB}}\right). \quad (3.3)$$

Die in Gleichung 3.3 genannten Parameter wurden zum besseren Verständnis in Abbildung 3.3 grafisch dargestellt. Dabei ist die Zelle vor der Bestrahlung (vB) in (A) dargestellt. Ihr Rotwert RW^{vB} wurde über den inneren Bereich der Zelle gemittelt (blauer Kreis). Als Referenz zur Korrektur der Schwankung der Lampenintensität diene der in rot dargestellte Bereich, dessen mittlerer Rotwert RW_0^{vB} auch zur Bestimmung der Basislinie für den späteren Vergleich verschiedener Zellen essentiell ist. Die Mikroskopaufnahmen in Abbildung 3.3(B)-(F) zeigen die selbe Zelle zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach der Bestrahlung (nB) durch einen LASER der Wellenlänge 690 nm für 60 s. Zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Bestrahlung fand die Bestimmung des Rotwertes RW^{nB} durch Mittelwertbildung innerhalb des Zelldurchmessers statt. Als Referenz zur Reduzierung von Intensitätsschwankungen diene der mittlere Rotwert RW_0^{nB} , bestimmt innerhalb eines Bereichs außerhalb der Zelle. Nach Gleichung 3.3 konnte abschließend für jede lichtmikroskopische Aufnahme die Extinktion E bestimmt werden.

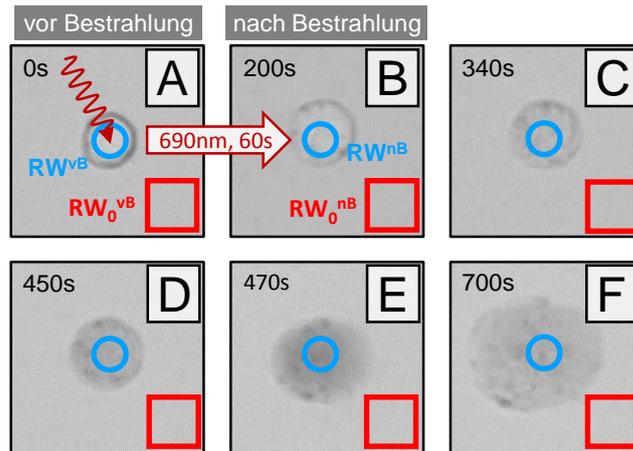


Abbildung 3.3 – Gezeigt sind typische lichtmikroskopische Aufnahmen derselben Zelle nach der Inkubation mit biofunktionalisierten AuNRs, angefärbt mit Trypanblau, vor (vB) und zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Bestrahlung (nB) mit einem LASER mit einer Wellenlänge von 690 nm für 60 s. Neben der Veränderung der Zellmorphologie, kommt es aufgrund des Integritätsverlustes der Zellmembran während des Zellsterbens zum Einfärben der Zelle durch den Viabilitätsfarbstoff Trypanblau, das zeitlich aufgelöst werden soll. Die blauen Kreise markieren die Stellen, an denen der Rotwert (RW) der Zelle ausgelesen wird. Die roten Quadrate dienen als Aufnahme eines Referenzwertes (RW_0).

Die Bestimmung des Zelldurchmessers erfolgte durch Anpassung eines Kreises mit variablem Durchmesser an den äußeren Umriss der Zelle. Die Auswertung erfolgte mit Hilfe der Software *ImageJ*.

3.3.2 UV-Vis-Spektroskopie

Die UV-Vis-Spektroskopie wurde in dieser Arbeit zur Aufnahme von Extinktionsspektren verwendet und an einem Cary 5000 Spektrophotometer durchgeführt. Die Extinktion ergibt sich beim Durchleuchten einer Küvette mit monochromatischem Licht aus dem Verhältnis der Hintergrundintensität I_0 und der nach der Küvette gemessenen Intensität I nach dem Lambert-Beer'schen Gesetz (Gleichung 3.4). Dabei sind d die Schichtdicke der Küvette und c die Konzentration der Nanorodlösung. Der Extinktionskoeffizient ϵ ist eine dispersive Größe, die für Goldnanorods in Abhängigkeit der Lage der l -LSPR in der Literatur tabelliert ist [121, 122].

$$I = I_0 \cdot 10^{-\epsilon cd} \quad (3.4)$$

3 Material & Methoden

Durch Umstellung der Gleichung 3.4 nach der Extinktion ergibt sich Gleichung 3.5. Diese berücksichtigt Intensitätsverluste durch Absorption, Streuung, Reflektion und Beugung, wobei die beiden Letzteren eine untergeordnete Rolle einnehmen. Der Zusammenhang wird durch die antiproportionale Abhängigkeit der Transmission T deutlich.

$$\log_{10} \left(\frac{I_0}{I} \right) = \log_{10} \left(\frac{1}{T} \right) = \epsilon cd = E \quad (3.5)$$

Für die Messungen der zeitaufgelösten UV-Vis-Spektren wurde kein Monochromator vor die Probe geschaltet, sondern diese mit einer Weißlichtquelle bestrahlt. Die Aufspaltung der einzelnen Wellenlängen erfolgt im Anschluss an die Messung mithilfe eines Prismas auf ein HAMAMATSU-Linienspektrometer. Die Methode der Messung von Extinktionsspektren erlaubt eine deutlich erhöhte Messfrequenz, die einzig durch die Auslesezeit des Linienspektrometers limitiert ist. Die Kombination des Linienspektrometers mit der Weißlichtquelle ermöglicht einen Messbereich von 400 - 1000 nm mit einer Zeitauflösung im Millisekundenbereich.

Die Konzentrationsbestimmung von AuNRs erfolgte über eine Korrelation der Lage der l -LSPR gegen den Extinktionskoeffizienten, welche in der Literatur empirisch ermittelt wurde. Diese verhält sich für Aspektverhältnisse zwischen zwei und sechs annähernd linear, sofern der Durchmesser der AuNRs im Bereich von 5 nm bis 20 nm liegt [121].

3.3.3 Atomabsorptionsspektroskopie

Die Atomabsorptionsspektroskopie (AAS) ist eine Methode zur qualitativen und quantitativen Bestimmung von halbleitenden und metallischen Elementen. Über die Messung eines Referenzspektrums von bekannten Konzentrationen kann mithilfe des Linienspektrums der Probe die Natur der enthaltenen Elemente identifiziert und über eine Eichgerade mit hoher Genauigkeit auf die Konzentration rückgeschlossen werden. Für die Ionisierung von wässrigen Proben wird häufig die elektrothermische Aufheizung mittels eines Graphitrohres verwendet. Die Unter-methode der Spektroskopie wird auch Graphitrohr-AAS genannt.

3.4 Discrete Dipole Approximation Code

Die DDSCAT-Rechnungen waren nicht parallelisiert, sondern liefen nacheinander auf demselben Rechnerkern ab, wohingegen mehrere Rechnungen auf einer CPU gleichzeitig durchgeführt werden konnten. Vor dem Start der Rechnungen werden alle frei wählbaren Parameter in einer Parameter-Datei festgehalten. Diese beinhalteten die Form und Größe sowie Dipoldichte und Orientierung im Raum der zu berechnenden Struktur. Zusätzlich wurden Brechungsindices aller Materialien und Fehlertoleranzen vorgegeben. Der folgende Absatz behandelt die von den Standardeinstellungen abweichenden Parameter zur Berechnung der Streu- und Absorptionsspektren von AuNRs [78]. Der Brechungsindex für das umgebende Medium Wasser wurde auf 1.3325 festgesetzt [189].

Geometrie und Komposition der Zielstruktur

Während der DDSCAT-Rechnungen wurden die AuNRs als ein mit zwei Halbkugeln verkappter Zylinder betrachtet. Die entsprechende Geometrie (CYLNDRCAP) wurde durch zwei Formparameter beschrieben (SHPAR). Parameter 1 entsprach der Länge des Zylinders (ohne die Endkappen), geteilt durch den Dipol-Dipol-Abstand des Systems, während Parameter 2 dem Durchmesser des Zylinders, geteilt durch den Dipol-Dipol-Abstand entsprach. Die beiden Parameter ergaben sich nach der Wahl der absoluten Größen der zu untersuchenden Struktur.

Der Dipol-Dipol-Abstand soll in diesem Beispiel 0.5 nm betragen, während der AuNR 15 nm im Durchmesser und 40 nm in der Länge aufweist. Es ergeben sich die beiden Formparameter als $\text{SHPAR}_1 = 50$ und $\text{SHPAR}_2 = 30$. Die Zahl der verwendeten Materialkomponenten liegt im Fall eines AuNR ohne Ligandenschicht bei $\text{NCOMP} = 1$. Zusätzlich muss der dispersive Brechungsindex für Gold im entsprechenden Wellenlängenbereich angegeben werden. Dieser ist bei nanostrukturierten Materialien von dem Durchmesser der Struktur abhängig. Der Satz an Brechungsindices wurde ursprünglich für die Berechnung des Streu- und Absorptionsverhaltens von sphärischen AuNPs verwendet und freundlicherweise von Hoan VU bereitgestellt.

Anfängliche Speicherzuweisung

Der 3D-Parameter der Speicherzuweisung limitierten die Maximalgröße der Zielstruktur im dreidimensionalen Gitter, das als Grundlage für die Berechnungen

diente. Jede einzelne Dimension musste größer sein als der Formparameter. Gleichzeitig wurde ein Koordinatensystem im Gitter der Berechnung aufgespannt, dessen Ursprung im Zentrum der Zielstruktur lag. Die Hauptsymmetrieachse der Zylindergeometrie wurde als a_1 bezeichnet und lag im Normalfall auf der X-Achse.

Wellenlängenbereich [μm]

Der Parameter für den Wellenlängenbereich benötigte die minimale und die maximale Wellenlänge sowie einen Wert für die Zahl der Wellenlängenschritte. Gleichzeitig konnte ein linearer, invertierter oder logarithmischer Funktionsverlauf der Schritte gewählt werden.

Effektiver Radius [μm]

Der effektive Radius a_{eff} beschrieb den Radius einer Kugel mit dem Volumen der Zielstruktur und traf damit eine Aussage über deren absolute Größe. Das Volumen des Rods mit einer Länge von 40 nm und einem Durchmesser von 15 nm lag bei einer idealisierten, verkappten Zylinderform bei 6185 nm^3 . Es ergab sich ein effektiver Radius von 11.39 nm. Über den effektiven Radius und den festgelegten Dipol-Dipol-Abstand ließ sich nach Gleichung 2.13 die Gesamtzahl der Dipole berechnen, die als Grundlage der Berechnung des Absorptions- und Streuverhaltens diente. Der effektive Radius konnte in mehreren Schritten automatisiert variiert werden, sodass die Berechnung mehrerer Strukturen mit unterschiedlichen Radien nacheinander erfolgen konnte.

Polarisation des Lichts & Rotation der Zielstruktur

Die planare Lichtwelle, die während der Berechnung mit jedem Dipol der Zielstruktur interagierte, war standardmäßig in Y-Richtung polarisiert. Die Ausbreitungsrichtung des Lichts entsprach der X-Richtung. Aufgrund der anisotropen Form der Zielstruktur musste diese während eines Berechnungsdurchlaufs im Raum rotiert werden, um die berechneten Spektren mit Ensemblesmessungen vergleichen zu können. Dies erfolgte in drei Schritten: Zunächst erfolgte die Rotation der Zielstruktur um den Winkel β , der diese um a_1 drehte. Da die Rotation isotrop war, entfiel für eindimensional elongierte Strukturen der erste Rotationsschritt. Im zweiten Schritt erfolgte die Rotation um den Winkel θ , der die Zielstruktur um die Z-Achse rotierte. Im dritten und letzten Rotationsschritt wurde die Zielstruktur um den Winkel Φ gedreht, der die Zielstruktur wiederum um die X-Achse rotieren ließ.

4 Formmodifikation von AuNRs zur Manipulation der *l*-LSPR Bande

Die optischen Eigenschaften der Goldnanorods hängen, wie in Kapitel 2.2.3 beschrieben, stark von ihrer äußeren Form ab. Durch die gezielte Manipulation der Form lässt sich die plasmonische Resonanzfrequenz der AuNRs für verschiedene Anwendungen modifizieren. Wie in Kapitel 2.3.4 beschrieben erfolgt diese Manipulation häufig durch die Anwendung von post-synthetischen Modifikationsmethoden, da die komplexen Einflüsse der verschiedenen Parameter während der direkten Synthese eine genaue Reproduzierbarkeit der optischen Eigenschaften erschweren.

Im Folgenden werden Formmodifikationsexperimente an zwei verschiedenen AuNR-Proben beschrieben. Die systematische Untersuchung der Form und der optischen Eigenschaften der formmodifizierten Strukturen erfolgte mittels spektroskopischer und elementaranalytischer Methoden. Der Fokus liegt dabei auf der Untersuchung des in der Literatur beschriebenen Reaktionsverlaufes der Komproportionierung für die Anwendung einer milden Oxidationsmethode der Formmodifikation sowie auf der Erstellung eines Modells für die Voraussage der Änderung der optischen Eigenschaften durch die Formmodifikation. Das daraus gewonnene Wissen kann anschließend für die gezielte Synthese von AuNRs mit einer plasmonischen Resonanzfrequenz im Bereich von 560 nm bis 600 nm genutzt werden und stellt aufgrund des besonders geringen Aspektverhältnisses eine Erweiterung des plasmonischen Spektrums für AuNRs dar.

Die Angabe der Größenverteilung jeder Probe erfolgt nach Auszählung von mindestens 200 Partikeln aus TEM-Aufnahmen gleicher Vergrößerung. Die Angabe der Standardabweichung entspricht dem Wahrscheinlichkeitsbereich 1σ . Die Aufnahme der experimentellen Daten erfolgte in enger Zusammenarbeit mit und im Rahmen zweier Forschungspraktika von Inga L. SCHMIDTKE.

4.1 Form und optische Eigenschaften der synthetisierten Goldnanorods

Die Synthese der AuNRs, die während der beiden finalen Formmodifikationen verwendet wurden (siehe Kapitel 4.2.4 und 4.2.5), basieren auf den Arbeiten von MURRAY [101] und wurden im Kapitel 3.2.1 ausführlich beschrieben. Die Bestimmung der Konzentration einer AuNR-Probe erfolgt über optische Messungen. Die entsprechenden Details sind in Kapitel 3.3.2 erläutert. Die Bestimmung der Länge und des Durchmessers der AuNRs erfolgte manuell über die Auszählung von mindestens 200 Partikeln aus TEM-Aufnahmen gleicher Vergrößerung.

Abbildung 4.1 zeigt die Extinktionsspektren und TEM-Daten der beiden AuNR-Proben, die in dieser Dissertation exemplarisch für die Formmodifikationsexperimente verwendet wurden. Dabei fällt beim Vergleich der beiden Extinktionsspek-

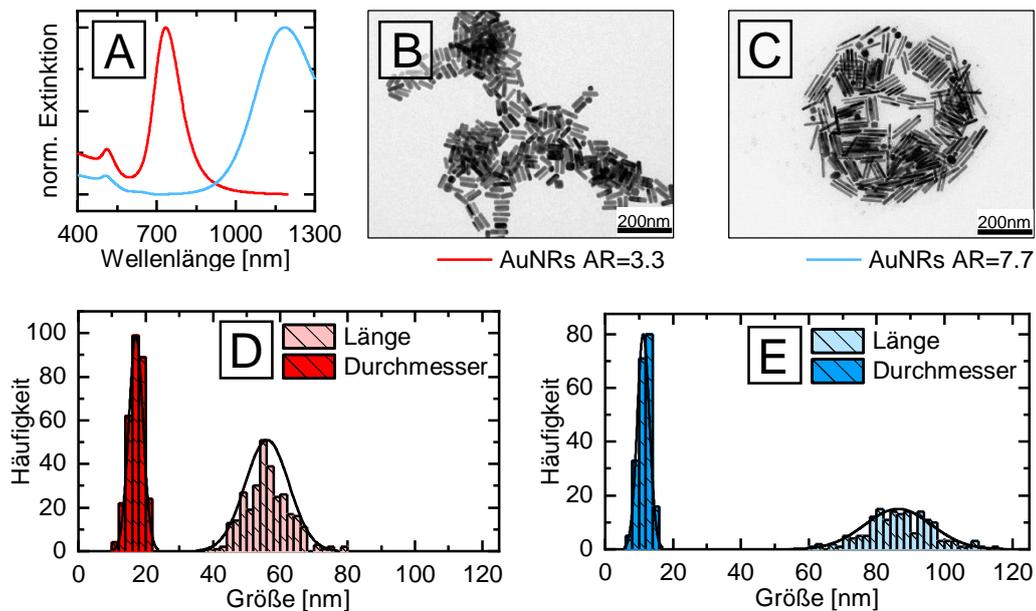


Abbildung 4.1 – (A) Extinktionsspektren der verwendeten AuNRs im spektralen Bereich von 400 bis 1300 nm. Die Aufnahme der optischen Daten im Bereich niedrigerer Energie ist aufgrund der starken Absorption des Wassers nicht möglich. TEM-Aufnahmen (B) und Daten der Größenverteilung von Länge und Durchmesser (D) von AuNRs mit einem mittleren Aspektverhältnis von 3.3. Diese AuNRs sind 56.1 ± 6.5 nm lang und haben einen Durchmesser von 17.1 ± 2.1 nm. In (C) und (E) sind TEM-Aufnahmen und Daten zur Größenverteilung der AuNR-Probe mit einem mittleren Aspektverhältnis von 7.7 gezeigt. Dabei betragen Länge und Durchmesser 86.3 ± 9.9 nm, bzw. 11.2 ± 1.8 nm.

4.2 Oxidative Formmodifikation der Goldnanorods

tren in (A) die unterschiedliche Lage der plasmonischen Resonanzbanden auf. Das in rot gezeigte Extinktionsspektrum weist zwei plasmonische Resonanzfrequenzen auf, die der *t*-LSPR (511 nm) und der *l*-LSPR (729 nm) zugeordnet werden können. Die *t*-LSPR des blauen Spektrums liegt bei 506 nm, wohingegen die *l*-LSPR bei 1 183 nm lokalisiert ist. Abbildung 4.1(B) zeigt eine TEM-Aufnahme der AuNRs, deren Extinktionsspektrum in rot dargestellt ist. Diese haben eine absolute Länge von 56.1 ± 6.5 nm ($\pm 12\%$) und einen Durchmesser von 17.1 ± 2.1 nm ($\pm 12\%$). Es ergibt sich ein mittleres Aspektverhältnis von 3.3, weswegen die AuNRs im Folgenden als Probe AuNR_{3.3} bezeichnet werden. Die zugehörige Größenverteilung für Länge und Durchmesser ist in (D) dargestellt. Abbildung 4.1(C) zeigt die TEM-Aufnahme der AuNRs, deren Extinktionsspektrum in (A) in blau dargestellt ist. Diese besitzen eine Länge von 86.3 ± 9.9 nm ($\pm 11\%$) und einen Durchmesser von 11.2 ± 1.8 nm ($\pm 16\%$). Es ergibt sich ein mittleres Aspektverhältnis von 7.7. Die Probe wird im Folgenden als AuNR_{7.7} bezeichnet. Die Formmodifikation der beiden exemplarischen AuNR-Proben ist in den Kapiteln 4.2.4 und 4.2.5 diskutiert.

4.2 Oxidative Formmodifikation der Goldnanorods

4.2.1 Systematische Untersuchung der Formmodifikation

Die ersten Experimente der Formmodifikation wurden mit AuNRs durchgeführt, die eine Länge von 54.8 ± 7.1 nm ($\pm 13\%$) und einen Durchmesser von 16.5 ± 2.4 nm ($\pm 15\%$) besitzen. Das mittlere Aspektverhältnis betrug vor der Formmodifikation 3.3. Die *l*-LSPR-Bande lag im Extinktionsspektrum bei 749 nm mit einer optischen Dichte von 2.839. Formmodifikation wird basierend auf der Arbeit von RODRÍGUEZ-FERNÁNDEZ [88] durch Komproportionierung der Au⁰- und der Au³⁺-Spezies in Anwesenheit von CTAB nach Gleichung 4.1 erreicht (vgl. Kap. 2.3.4). Dabei erfolgt die Zugabe der Au³⁺-Spezies als Goldsäuretrihydrat in wässriger Lösung. In diesem konkreten Fall betrug die Konzentration der Goldsäuretrihydratlösung $c = 6.20$ μmol·L⁻¹.



4 Formmodifikation von AuNRs zur Manipulation der *l*-LSPR Bande

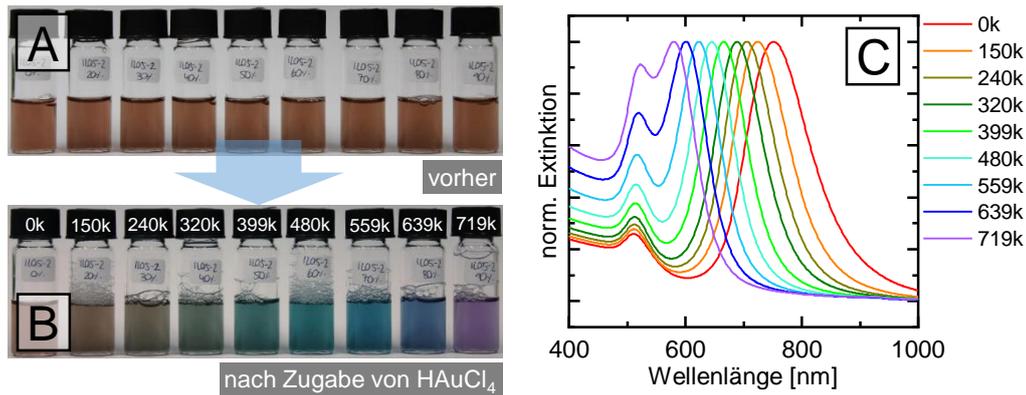


Abbildung 4.2 – Die verwendeten AuNRs hatten vor der Formmodifikation eine Länge von 54.8 ± 7.1 nm ($\pm 13\%$) und einen Durchmesser von 16.5 ± 2.4 nm ($\pm 15\%$). Das mittlere Aspektverhältnis betrug 3.3. (A) Gezeigt ist ein Foto von neun Probenfläschchen mit jeweils 2 mL der entsprechenden AuNR-Probe ($\epsilon = 4.22 \cdot 10^9$ L \cdot mol $^{-1}$ cm $^{-1}$, $c = 2.15 \cdot 10^{-10}$ mol \cdot L $^{-1}$) vor der Formmodifikation. (B) Foto der selben AuNR-Proben 90 min nach Zugabe von definierten Mengen an Goldsäuretrihydratlösung. (C) Gezeigt sind normierte Extinktionsspektren der AuNR-Probe vor und nach verschiedenen Formmodifikationen. Die 0k-Probe (rot) entspricht der unmodifizierten Probe. Die *l*-LSPR-Bande lag im unmodifizierten Zustand bei 719 nm. Die zugegebenen Mengen an Goldsäuretrihydratlösung und der daraus berechnete Überschuss sind in Tabelle 4.1 dargestellt. Jeder Lösung ist ein Extinktionsspektrum in (A) zugeordnet. Es zeigt sich eine Verschiebung der *l*-LSPR-Bande mit steigender Zugabemenge an Goldsäuretrihydrat.

Aufgrund der in Kapitel 2.3.4 beschriebenen Vorteile einer milden Oxidation der Komproportionierung ohne den Zusatz von stark oxidativen Chemikalien oder anderen Verunreinigungen, wurde die Formmodifikation in der Originalsyntheselösung der AuNRs durchgeführt. Ein Zeitraum von 24 h musste dabei zwischen der Synthese und der Modifikation liegen, um die Reduktion der Goldsäure durch Reste des Reduktionsmittels zu verhindern [93]. Die Konzentration an CTAB lag nach der Originalsynthese bei $c = 47$ mmol \cdot L $^{-1}$.

Die nötige Zugabemenge an Goldsäuretrihydrat für eine erfolgreiche Formmodifikation wurde empirisch bestimmt. Die Stoffmenge der zugegebenen Goldsäure entspricht dabei der Stoffmenge an Au³⁺-Ionen, die für die Reaktion mit den AuNRs in der Lösung zur Verfügung stehen. Die Anzahl der AuNRs in der Lösung kann mithilfe der AuNR-Konzentration und dem Probenvolumen berechnet werden. Abbildung 4.2 zeigt die ersten systematischen Formmodifikationsexperimente an den oben beschriebenen AuNRs. In (A) ist ein Foto mit neun Probenfläschchen gezeigt, die jeweils 2 mL der gleichen AuNR-Lösung enthalten.

Tabelle 4.1 – Übersicht über die Zugabemengen an Goldsäuretrihydrat und das Verhältnis der zugegebenen Moleküle bezogen auf einen AuNR (Überschuss der Au^{III}-Spezies) des Formmodifikationsexperiments in Abbildung 4.2. Zudem sind die Wellenlängen und Intensitäten der beiden plasmonischen Resonanzfrequenzen im UV-Vis-Spektralbereich aufgelistet.

V(Goldsäuretrihydrat) [μL]	Verhältnis Goldsäuretrihydrat-Moleküle pro AuNR	<i>l</i> -LSPR		<i>t</i> -LSPR	
		λ [nm]	OD	λ [nm]	OD
0.0	0	749	2.893	511	0.780
27.1	160k	724	2.538	511	0.717
40.7	240k	705	2.268	512	0.680
54.3	320k	689	1.965	512	0.642
67.8	399k	666	1.578	514	0.596
81.4	480k	646	1.207	515	0.543
94.9	559k	623	0.909	517	0.512
108.5	639k	601	0.653	520	0.473
122.1	719k	580	0.483	522	0.440

Durch optische Messungen konnte der Extinktionskoeffizient auf einen Wert von $\epsilon = 4.22 \cdot 10^9 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ bestimmt werden. Es ergab sich eine Konzentration von $c = 2.15 \cdot 10^{-10} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$. Durch Zugabe unterschiedlicher Volumina einer wässrigen Lösung von Goldsäuretrihydrat kam es zu unterschiedlichen Überschüssen der Au^{III}-Spezies und im Folgenden zur Formmodifikation der AuNRs, die zu einer Verschiebung der *l*-LSPR-Bande führte. Der Überschuss der Au^{III}-Spezies wird in dieser Dissertation als Verhältnis der Goldsäuretrihydratmoleküle pro AuNR in der Lösung angegeben. In (B) ist ein Foto 90 min nach der Zugabe der unterschiedlichen Zugabemengen gezeigt. Dort ist zu erkennen, dass die AuNR-Proben nun Licht unterschiedlicher Wellenlänge absorbieren und folglich eine unterschiedliche plasmonische Resonanzfrequenz aufweisen müssen. Die Extinktionsspektren der Proben sind in (C) gezeigt. Dort ist zu erkennen, dass diese Annahme zutrifft und die *l*-LSPR-Bande mit steigender Zugabe von Goldsäuretrihydrat zu höheren Energien verschiebt. Die Zugabemengen und die errechneten Überschüsse sowie die Wellenlängen λ und optischen Dichten der beiden plasmonischen Resonanzfrequenzen sind in Tabelle 4.1 aufgeführt.

Die Daten aus Tabelle 4.1 sind in Abbildung 4.3 grafisch aufgearbeitet. Dabei ist in (A) die Lage der *l*-LSPR-Wellenlänge gegen den Überschuss der Au^{III}-Spezies

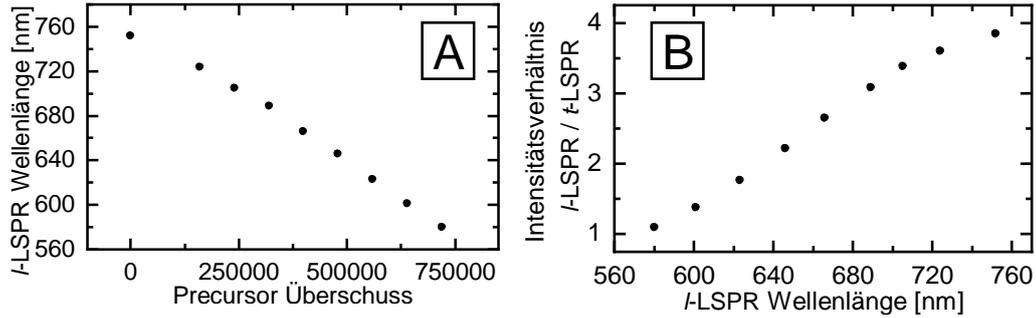


Abbildung 4.3 – Darstellung der Extinktionsdaten aus Tabelle 4.1. (A) Auftragung der *l*-LSPR-Wellenlänge gegen den verwendeten Precursorüberschuss pro AuNR. (B) Darstellung des Intensitätsverhältnisses aus *l*-LSPR und *t*-LSPR gegen die *l*-LSPR-Wellenlänge.

(bezogen auf einen AuNR) aufgetragen. Es zeigt sich, wie bereits in Abbildung 4.2 zu sehen, die Verschiebung der Wellenlänge der plasmonischen Resonanzfrequenz mit dem Anstieg des Überschusses zu höheren Energien. Dabei folgt der Verlauf der Resonanzwellenlänge gegen den Precursor-Überschuss annähernd einem linearen Trend. Abbildung 4.3(B) zeigt die Auftragung des Intensitätsverhältnisses aus *l*-LSPR und *t*-LSPR gegen die *l*-LSPR-Wellenlänge. Mit steigendem Überschuss an Au^{III}-Spezies gegenüber jedem AuNR in Lösung kommt es zur Verschiebung der *l*-LSPR-Wellenlänge zu höheren Energien und zur Reduzierung des Intensitätsverhältnisses aus *l*-LSPR und *t*-LSPR. Dieses fällt bei einer *l*-LSPR-Wellenlänge von 580 nm auf einen Wert von 1.10. Bei einem entsprechenden Überschuss von 719k ist in Abbildung 4.3(A) zudem erkennbar, dass die *l*-LSPR auf einen Wert von 580 nm fällt und dennoch beide plasmonischen Resonanzfrequenzen eindeutig voneinander unterscheidbar sind (vgl. Abbildung 4.2). Die Unterschreitung der *l*-LSPR-Wellenlänge von 600 nm stellt eine Besonderheit dar, da dieser Grenzwert bei voneinander unterscheidbaren Banden im Extinktionsspektrum nicht mehr durch Syntheseprotokolle erreicht wurde [101, 190], sondern einer post-synthetischen Modifikation bedarf.

Zur weiteren Untersuchung des Formmodifikationsprozesses wurde die in Kapitel 4.1 beschriebene Probe AuNR_{3.3} während der Formmodifikation einer zeitaufgelösten Extinktionsmessung unterzogen. Die Art der optischen Messung ist in Kapitel 3.3.2 beschrieben. Dabei erfolgte die Aufnahme eines einzelnen Extinktionsspektrums mit einer Integrationszeit von 500 ms. Für die Darstellung der zeitaufgelösten Extinktionsspektren in Abbildung 4.4 wurden jeweils zehn Spektren zu einem ge-

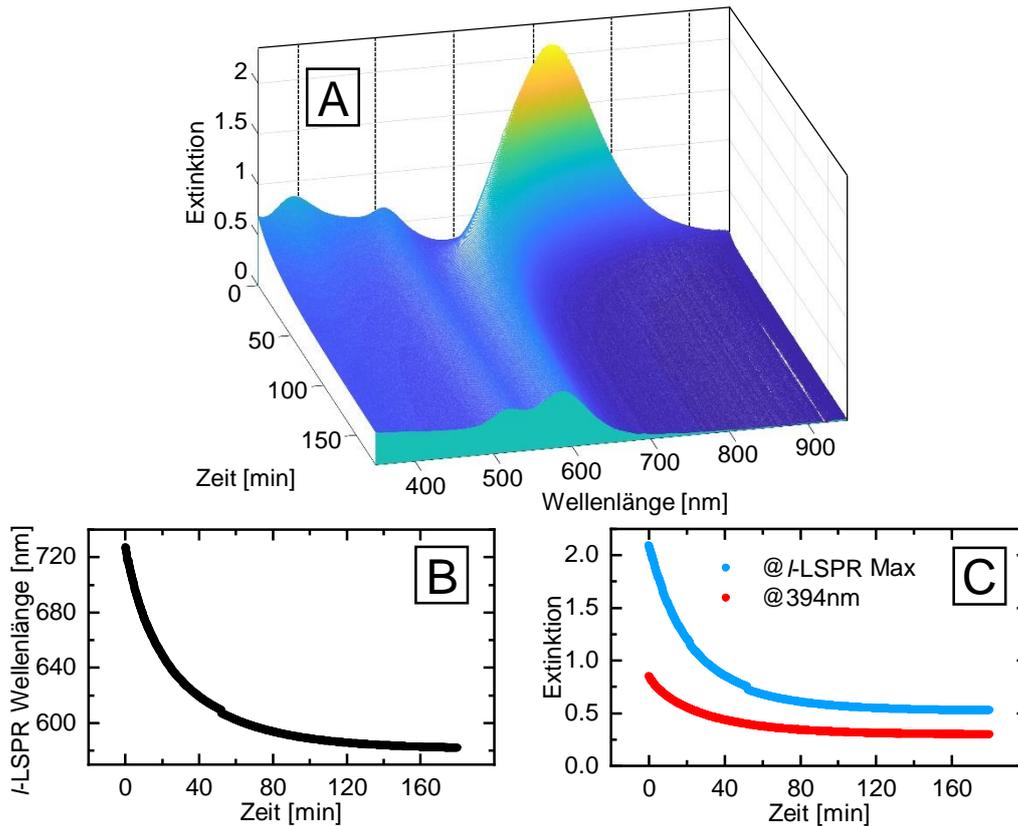


Abbildung 4.4 – (A) 3D-Darstellung von 2160 Extinktionsspektren einer AuNR-Probe während eines Formmodifikationsprozesses im Bereich von 350 nm bis 950 nm. Jedes Spektrum stellt den Mittelwert aus zehn Spektren mit einer jeweiligen Belichtungszeit von 500 ms dar. Das Experiment wurde über einen Zeitraum von 180 min aufgenommen. Zu erkennen sind die Verschiebung der *l*-LSPR-Bande, verbunden mit dem entsprechenden Intensitätsverlust. (B) Darstellung der *l*-LSPR-Wellenlänge über die Zeit. (C) Gezeigt sind die optische Dichte am *l*-LSPR-Maximum (blau) und die optische Dichte bei 394 nm (rot) über die Reaktionszeit.

mittelt, weshalb die Zeitauflösung des Plots bei 5 s liegt. Insgesamt wurden 2160 Spektren über einen Zeitraum von 180 min aufgenommen. Abbildung 4.4(B) zeigt die Lage der *l*-LSPR-Wellenlänge über die Zeit. Nach einem Startwert von 729 nm (vgl. Kap. 4.1) wird nach 180 min ein *l*-LSPR-Wert von 582 nm erreicht. Währenddessen gleicht der Verlauf der *l*-LSPR-Wellenlänge über die Zeit stark dem Verlauf einer Exponentialfunktion mit negativem Exponenten.

Ähnlich verhält sich der Verlauf der optischen Dichte am *l*-LSPR-Maximum, der in Abbildung 4.4(C) in blau dargestellt ist. Auch hier ist der Verlauf einer Exponentialfunktion erkennbar. Der Startwert der optischen Dichte lag bei 2.10 und fiel

4 Formmodifikation von AuNRs zur Manipulation der *l*-LSPR Bande

über 180 min auf knapp 25 % und einen Wert von 0.52 ab. Der Intensitätsverlust der *l*-LSPR-Bande ist bedingt durch die stärkere Kopplung der beiden plasmonischen Banden (vgl. Kap. 2.2.3). Beide Abbildungen zeigen, dass die Formmodifikation nach 60 min bereits zu über 80 % fortgeschritten ist. Zu diesem Zeitpunkt liegt die *l*-LSPR-Bande bei einem Wert von 602 nm und verschiebt in den anschließenden 120 min lediglich noch um weitere 20 nm ($\hat{=}$ 14 %). In den zeitaufgelösten Spektren in (A) ist zudem sehr gut der nahezu konstante Verlauf der Intensität und der Wellenlänge des Maximums der *t*-LSPR-Bande der AuNRs zu erkennen. Dieser verschiebt über 180 min um insgesamt nur 5 nm und ist daher im Verhältnis zur Verschiebung der *l*-LSPR-Bande zu vernachlässigen. Die optische Dichte der *t*-LSPR steigt im Zuge der plasmonischen Kopplung lediglich minimal an.

Interessant ist zusätzlich zu den Verschiebungen der *t*-LSPR- und *l*-LSPR-Banden auch die Bande bei 394 nm in Abbildung 4.4. Dieser trifft eine Aussage über die Konzentration der restlichen Au^{III}-Spezies in Lösung und ist daher relevant für die Verfolgung der Komproportionierungsreaktion. Abbildung 4.4(C) zeigt den Verlauf der optischen Dichte bei 394 nm über die Zeit (rot). Die optische Dichte nähert sich dabei der Grundstreuung der AuNRs, deren Wert mit höheren Energien steigt.

4.2.2 Nachweise der Komproportionierungsreaktion

Um die Komproportionierungsreaktion aus Gleichung 4.1 nachzuweisen, wurde während der Komproportionierungsreaktion eine Spektrenreihe aufgenommen, die den spektralen Bereich von 200 nm bis 800 nm umfasst. Diese Erweiterung des spektralen Bereichs im Vergleich zu den Daten in Abbildung 4.4 ermöglichte die zusätzliche Untersuchung von optischen Signalen im Bereich von 200 nm bis 400 nm. Die verwendete Probe AuNR_{3,3} wurde in Kapitel 4.1 im Detail beschrieben. Die *l*-LSPR-Bande war vor der Formmodifikation bei einer Wellenlänge von 729 nm lokalisiert.

Wie im normierten Extinktionsspektrum in Abbildung 4.5(A) gezeigt, besitzt eine Lösung von Goldsäuretrihydrat in Wasser zwei optische Banden im untersuchten Bereich (schwarz). Diese liegen bei 219 nm und 288 nm. Eine reine Lösung des CTAB-Liganden in Wasser zeigt keine Banden, sättigt jedoch das Extinktionsspektrum bei knapp 214 nm aufgrund des Detektionslimits des Spektrometers ab (rot). Bei der Mischung der beiden Komponenten im molaren Verhältnis 1:1 zeigt der gebildete CTA-AuCl₄-Komplex zwei optische Signale bei 258 nm und 394 nm (blau).

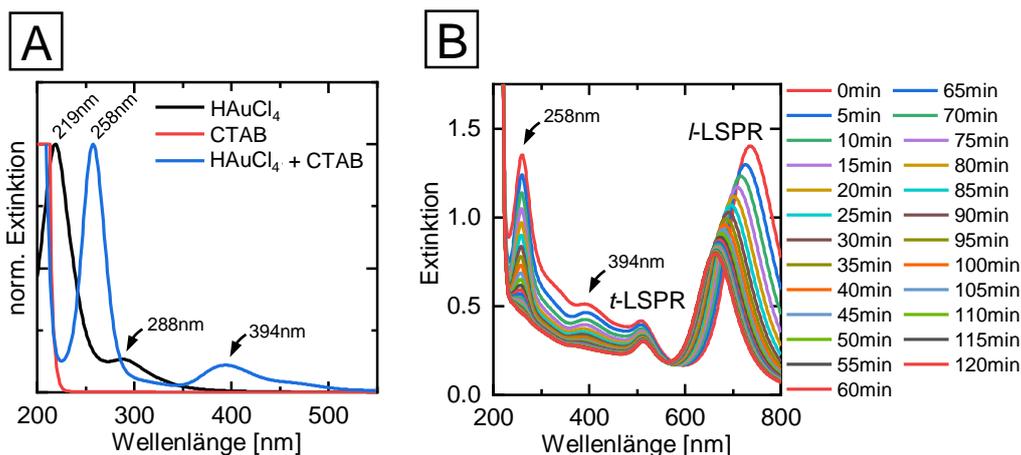


Abbildung 4.5 – (A) Normierte Extinktionsspektren von HAuCl_4 (schwarz), CTAB (rot) und einem Gemisch aus beiden Chemikalien (blau) im molaren Verhältnis 1:1. (B) Zeitaufgelöste Spektrenreihe an Extinktionsspektren während der Formmodifikation von AuNRs durch die Zugabe von Goldsäuretrihydrat mit einer zeitlichen Auflösung von 5 min. Die Banden des CTA- AuCl_4 -Komplexes aus (A) sind bei 258 nm und 394 nm zu erkennen.

In Abbildung 4.5(B) ist die zeitaufgelöste Spektrenreihe einer Formmodifikation von AuNRs, induziert durch die Zugabe von Goldsäuretrihydrat, gezeigt. Dort ist zu erkennen, dass direkt beim Beginn des Formmodifikationsexperiments beide CTA- AuCl_4 -Komplex-Banden bei 258 nm und 394 nm deutlich zu erkennen sind. Mit Ablauf der Formmodifikation verschiebt die *l*-LSPR der AuNRs zu höheren Energien und verliert gleichzeitig an Intensität, ähnlich der Beschreibung der Formmodifikation in Kapitel 4.2.1. Gleichzeitig kommt es zum Intensitätsverlust der CTA- AuCl_4 -Komplex-Banden, die nach Abschluss der Formmodifikation bei 120 min nicht mehr vom Streuhintergrund der AuNRs unterscheidbar sind. Folglich scheint der CTA- AuCl_4 -Komplex bei einer überschüssigen Anwesenheit von CTAB während der Reaktion verbraucht zu werden. Unter Annahme einer Komproportionierung würden Au^{3+} -Ionen mit elementaren Au^0 -Atomen an der Oberfläche der AuNRs zu Au^+ reagieren. Durch die fehlende optische Aktivität des Au^+ wird diese These zunächst unterstützt.

Der Nachweis der Au^+ -Ionen erfolgte elementaranalytisch mittels Graphitrohr-AAS (vgl. Kap. 3.3.3). Zur Vorbereitung der Elementaranalyse wurde die AuNR-Lösung nach der Formmodifikation durch Ultrazentrifugation (40 000 g) von sämtlichen Au^0 -Spezies getrennt und der Erfolg der Zentrifugation durch den Mangel an plasmonischem Signal (nur für plasmonische Goldnanostrukturen > 2 nm) im Ex-

4 Formmodifikation von AuNRs zur Manipulation der *t*-LSPR Bande

tinktionsspektrum bestätigt. Durch das Fehlen der CTA-AuCl₄-Komplex-Banden in Anwesenheit von ausreichend CTAB konnte zudem mithilfe der Elementaranalytik sämtliches Restgold in der Lösung der Au⁺-Spezies zugeordnet werden.

Die Proben der Elementaranalytik enthielten vor der Zentrifugation AuNRs mit einer Konzentration von $c = 3.54 \cdot 10^{-10} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$. Nach Zugabe von 1.78 mmol Goldsäuretrihydrat zu der Reaktionslösung und der anschließenden Komproportionierung hätte die Konzentration an Au⁺-Ionen nach Abschluss der Formmodifikation im untersuchten Probenvolumen bei $16.7 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ liegen sollen. Die Vierfachbestimmung der Elementaranalytik ergab eine Konzentration von $13.1 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ mit einer Standardabweichung der Mittelwerte von $\sigma = 0.2 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ und bestätigt damit die Komproportionierung von Au³⁺ und Au⁰ zu Au⁺ in wässriger CTAB-Lösung.

4.2.3 Vergleich der optischen Ergebnisse mit den Berechnungen aus DDSCAT

Für den Vergleich der optischen Ergebnisse der Formmodifikation aus Kapitel 4.2.1 wurden mit Hilfe von DDSCAT Berechnungen von Extinktionsspektren für verschiedene AuNR-Geometrien durchgeführt. Die theoretische und praktische Funktionsweise von DDSCAT ist in den Kapiteln 2.2.4 und 3.4 näher erläutert. Alle im Folgenden verwendeten AuNR-Geometrien besitzen einen Dipol-Dipol-Abstand von $d = 0.37 \text{ nm}$. Die Gesamtzahl der Dipole lag pro Geometrie bei jeweils mindestens 100 000.

Für ein tieferes Verständnis der Entstehung der plasmonischen Resonanzfrequenzen für unterschiedliche Aspektverhältnisse, wurde dieses von 1.0 bis 6.0 variiert und die entsprechenden Extinktionsspektren miteinander verglichen. Abbildung 4.6 zeigt Extinktionsspektren von AuNR-Geometrien mit einem konstanten Durchmesser von 15 nm. Dabei wurde lediglich die Länge und folglich das Aspektverhältnis variiert. Abbildung 4.6(A) zeigt die Variation des Aspektverhältnisses von 1.0 bis 1.9 in Schritten von 0.1. Dabei wird die plasmonische Bande im Extinktionsspektrum bei Erhöhung des Aspektverhältnisses zunächst breiter und steigt in ihrer Intensität. Ab einem Aspektverhältnis von 1.6 (oliv) bildet sich eine deutlich erkennbare zweite plasmonische Resonanzbande aus, die bei 563 nm lokalisiert ist. Mit weiter steigendem Aspektverhältnis sinkt der Extinktionswert der *t*-LSPR wieder ab, da die Überlagerung der plasmonischen Extinktionsbanden abnimmt.

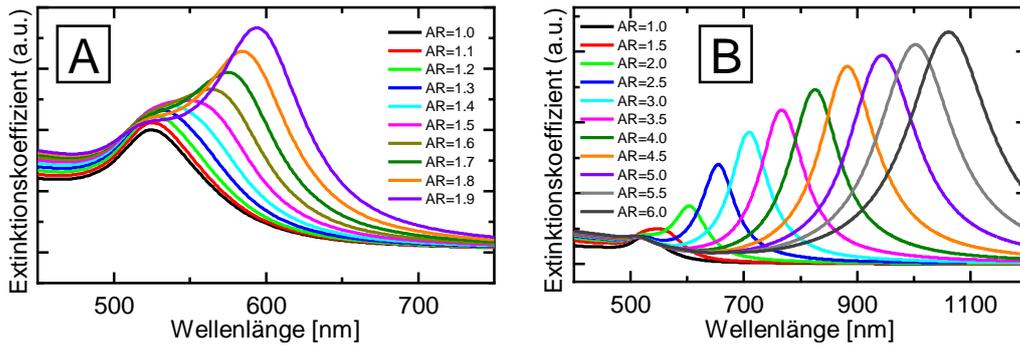


Abbildung 4.6 – Gezeigt sind mit Hilfe von DDSCAT berechnete Extinktionsspektren von einzelnen AuNRs mit verschiedenen Geometrien. Dabei besitzen alle AuNRs einen Durchmesser von 15 nm, während das Aspektverhältnis in (A) von 1.0 bis 1.9 und in (B) von 1.0 bis 6.0 variiert wurde. In (A) ist zu sehen, dass die Trennung der beiden plasmonischen Banden erst ab einem Aspektverhältnis von etwa 1.6 erfolgt. In (B) wird die Veränderung des Intensitätsverhältnisses zwischen *l*-LSPR- und *t*-LSPR-Bande mit zunehmendem Aspektverhältnis deutlich. Der Dipol-Dipol-Abstand lag bei allen Berechnungen bei $d = 0.37$ nm. Die Berechnung der Strukturen erfolgte jeweils mit mindestens 100 000 Dipolen.

Gleichzeitig wird die *l*-LSPR-Bande mit steigendem Aspektverhältnis immer ausgeprägter und steigt in ihrer Intensität.

Abbildung 4.6(B) zeigt die Variation des Aspektverhältnisses in größeren Schritten zu je 0.5. Das maximale Aspektverhältnis liegt bei 6.0. Es ist deutlich erkennbar, dass die *l*-LSPR-Bande mit jeder weiteren Erhöhung des Aspektverhältnisses zu niedrigeren Energien verschiebt. Die *l*-LSPR-Wellenlängenmaxima sind im optischen Spektrum bei gleichen Aspektverhältnisschritten äquidistant voneinander entfernt. Zudem ist zu erkennen, dass die Intensität der *l*-LSPR-Bande gleichzeitig zur niederenergetischen Verschiebung zunimmt. Ein entsprechender Erklärungsansatz ist in Kapitel 2.2.3 näher erläutert. Mit der Intensitätszunahme steigt zugleich die Breite (*full width half maximum* - FWHM) der *l*-LSPR-Bande.

Neben der Variation des Aspektverhältnisses wurde in den Berechnungen zu Abbildung 4.7 zudem der Durchmesser der AuNR-Geometrien verändert. Die berechneten Extinktionsspektren stellen in ihrer Intensität eine Summe aus Absorptions- und Streuanteil dar. Da größere Goldnanostrukturen einen deutlich größeren Streuquerschnitt besitzen, steigt der Anteil an Streuung im Extinktionsspektrum mit Zunahme der Größe der Gesamtstruktur an. In Abbildung 4.7 sind vier Spektrenscharen gezeigt, die den Aspektverhältnissen 3.0 bis 6.0 in Schritten von 1.0 zugeordnet werden können. Jede Spektrenschar enthält sechs Extinktionsspektren, die

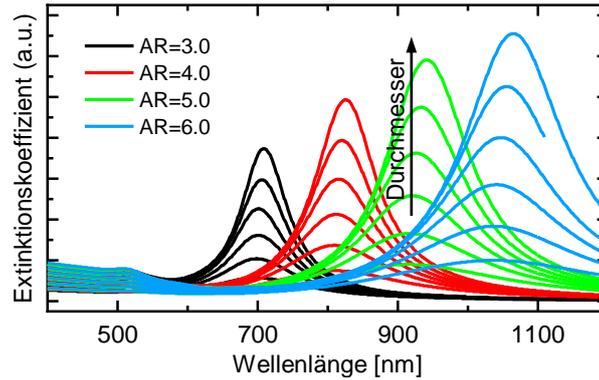


Abbildung 4.7 – Gezeigt sind mit Hilfe von DDSCAT berechnete Extinktionsspektren von AuNRs. Die Spektren der ersten Funktionsschar (schwarz) resultieren aus AuNR-Strukturen mit einem Aspektverhältnis von 3.0. Alle AuNRs der roten Funktionsschar besitzen ein Aspektverhältnis von 4.0, die der grünen Funktionsschar ein Aspektverhältnis von 5.0 und alle AuNRs der blauen Funktionsschar weisen ein Aspektverhältnis von 6.0 auf. Jede Funktionsschar besteht aus sechs Extinktionsspektren, in denen der Durchmesser der AuNRs variiert wurde. Das jeweilige Spektrum mit der niedrigsten Intensität kann einem Durchmesser von 5 nm zugeordnet werden. Die nächst höheren Intensitäten gehören zu den Durchmessern 7 nm, 9 nm, 11 nm, 13 nm und 15 nm. Der Dipol-Dipol-Abstand lag bei allen Berechnungen bei $d = 0.37$ nm. Die Berechnung der Strukturen erfolgte jeweils mit mindestens 100 000 Dipolen. Die Berechnung des Spektrums mit einem Aspektverhältnis von 6.0 mit einem Durchmesser von 13 nm ist aufgrund von Symmetrieproblemen nur bis zu einer Wellenlänge von 1 100 nm möglich.

auf der Berechnung von AuNR-Geometrien mit unterschiedlichen Durchmessern basieren. Dabei wurden die Durchmesser von 5 nm in Schritten von 2 nm bis 15 nm variiert. Es fällt auf, dass zunächst die Spektrenscharen nach ihrem Aspektverhältnis sortiert sind. Mit steigendem Aspektverhältnis sind die *l*-LSPR-Maxima der Spektrenscharen äquidistant zu niedrigeren Energien verschoben. Dies entspricht den Ergebnissen aus Abbildung 4.6. Zusätzlich sind die *l*-LSPR-Maxima mit steigendem Durchmesser nicht nur zu höheren Intensitäten, sondern auch zu niedrigeren Energien verschoben. Dieser Effekt ist jedoch so klein, dass er die Zuordnung der *l*-LSPR-Resonanzfrequenz zu einem Aspektverhältnis nur minimal stört.

Die Zuordnung der *l*-LSPR-Resonanzfrequenzen zu den entsprechenden Aspektverhältnissen erfolgte von der Gruppe um EL-SAYED mit Hilfe eines linearen Verlaufs. Ziel der DDSCAT-Berechnungen war die Erweiterung des linearen Zusammenhangs für einen *l*-LSPR-Resonanzfrequenzbereich von etwa 580 nm bis 1 000 nm. Abbildung 4.8 zeigt in schwarz die Auftragung der mittels DDSCAT berechneten *l*-LSPR-Wellenlängen gegen das entsprechende Aspektverhältnis der AuNR-Geome-

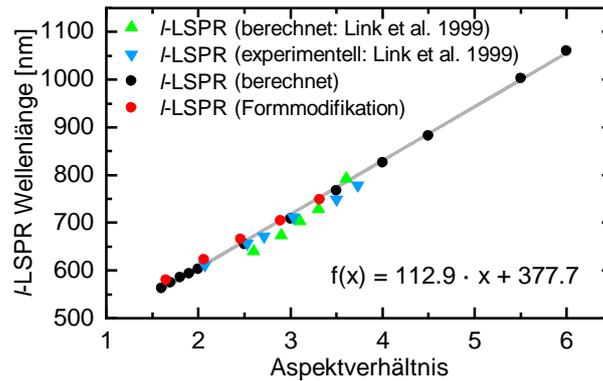


Abbildung 4.8 – Auftragung der l -LSPR-Wellenlänge gegen das Aspektverhältnis von AuNRs. Die schwarzen Datenpunkte zeigen die Ergebnisse der Berechnung des Absorptions- und Streuverhaltens mit Hilfe von DDSCAT für unterschiedliche Aspektverhältnisse und bilden die Grundlage für die Verknüpfung des notwendigen Aspektverhältnisses an das biologische Transparenzfenster der menschlichen Haut in Abbildung 2.9. Alle AuNR-Geometrien besaßen einen Durchmesser von 15 nm, bei dem nur das Aspektverhältnis variiert wurde. Der Dipol-Dipol-Abstand lag bei allen Berechnungen bei $d = 0.37$ nm. Die Berechnung der Strukturen erfolgte jeweils mit mindestens 100 000 Dipolen. In rot dargestellt sind experimentelle Daten, deren l -LSPR gegen das im TEM bestimmte Aspektverhältnis aufgetragen ist. Dabei wurden aus dem Experiment in Abbildung 4.2(A) die Originalprobe sowie die Überschüsse 240k, 399k, 559k und 719k verwendet. Als grüne und blaue Dreiecke dargestellt sind die berechneten und experimentellen Daten aus der Arbeit von EL-SAYED [68]. (Adapted with permission from Stephan Link; Mona B. Mohamed; Mostafa A. El-Sayed; J. Phys. Chem. B 1999, 103, 3073-3077. doi: 10.1021/jp990183f) Copyright © 1999 American Chemical Society [68]

trien mit einem Durchmesser von 15 nm. Der lineare Fit besitzt einen Fehler von $R^2 = 0.999$. Die lineare Ausgleichsgerade diente als Richtlinie für die Umrechnung der l -LSPR-Resonanzfrequenz in das entsprechende Aspektverhältnis. Zur Verifikation der DDSCAT-Ergebnisse sind in Abbildung 4.8 in Form von grünen und blauen Dreiecken die berechneten und experimentell bestimmten Werte aus der Originalpublikation von EL-SAYED aufgetragen [68]. Diese stimmen vor allem bezogen auf ihre Steigung sehr gut mit den DDSCAT-Werten überein. Des Weiteren sind in rot die Werte des ersten Formmodifikationsexperiments aus Abbildung 4.2 aufgetragen. Die fünf Datenpunkte gehören zu der Originalprobe der AuNRs sowie zu den Überschüssen 240k, 399k, 559k und 719k. Es ist zu erkennen, dass die Proben der Formmodifikation nahezu ohne Fehler auf dem linearen Fit der DDSCAT-Berechnungen liegen. Die lineare, systematische Verschiebung des Aspektverhältnisses während der Formmodifikation deutet darauf hin, dass diese bei nahezu konstantem Durchmesser abläuft. Für die Überprüfung dieser Hypothese wurden

im nächsten Schritt TEM-Aufnahmen der einzelnen Modifikationsschritte angefertigt.

4.2.4 Modifikation der *l*-LSPR über den gesamten sichtbaren Spektralbereich

Die Formmodifikation der AuNRs direkt aus der Syntheselösung bringt viele Vorteile mit sich. Zum einen zeigen die AuNRs bei einer CTAB-Konzentration von $c = 47 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ eine sehr langfristige Stabilität in wässriger Lösung, zum anderen liegt der pH-Wert während der Synthese bei etwa $\text{pH} = 1.1$, was die Stabilität der CTAB-Mizellen begünstigt und erhält. Die Nachteile der Durchführung der Formmodifikation in der Syntheselösung sind jedoch ebenfalls vielfältig: Mit $c = 47 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ liegt die CTAB-Konzentration über der maximalen Löslichkeit bei 19.35°C in Wasser [191], weshalb die Lösung dauerhaft auf 30°C gehalten werden muss. Eine Reduzierung der CTAB-Konzentration auf einen bei Raumtemperatur löslichen Wert oberhalb der CMC dient daher in erster Linie praktischen Erwägungen. Dabei muss gewährleistet sein, dass die CTAB-Konzentration hoch genug ist, um die Komproportionierungsreaktion nach Gleichung 4.1 nicht zu verlangsamen. Eine entsprechende Testreihe ergab eine optimale CTAB-Konzentration von $c = 20 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$. Zusätzlich entstehen bei der Synthese von AuNRs neben dem Hauptprodukt auch unerwünschte Nebenprodukte wie sphärische AuNP, übriggebliebene Keime oder Reste an Goldprecursor in Lösung, die mit den Au^{3+} -Ionen reagieren und somit das Ergebnis der genauen Untersuchung der notwendigen Au^{3+} -Ionenkonzentration verändern können. Zudem führen Reste von Natriumborhydrid und Ascorbinsäure in der Syntheselösung zu nachgelagerten Reduktionsprozessen, die auch lange nach Ende der Synthese nicht vollständig ausgeschlossen werden können.

Aus diesem Grund wurden im Folgenden alle Formmodifikationsexperimente an AuNR-Proben durchgeführt, die im Vorfeld einem Aufreinigungsprozess unterzogen wurden. Die genaue Beschreibung der Aufreinigung erfolgte in Kapitel 3.2.1 und führt zur Abtrennung aller Nebenprodukte und gleichzeitig zur Reduzierung der CTAB-Konzentration. Nach den zwei Aufreinigungsschritten liegt die CTAB-Konzentration in der Regel bei einem Wert von etwa $c = 1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ und damit über der CMC (vgl. Kap. 2.3.5). Im Anschluss wurden die AuNRs in einer CTAB-Lösung mit $c = 20 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ aufgenommen und der pH-Wert mit Salzsäure ($c = 37\%$) auf

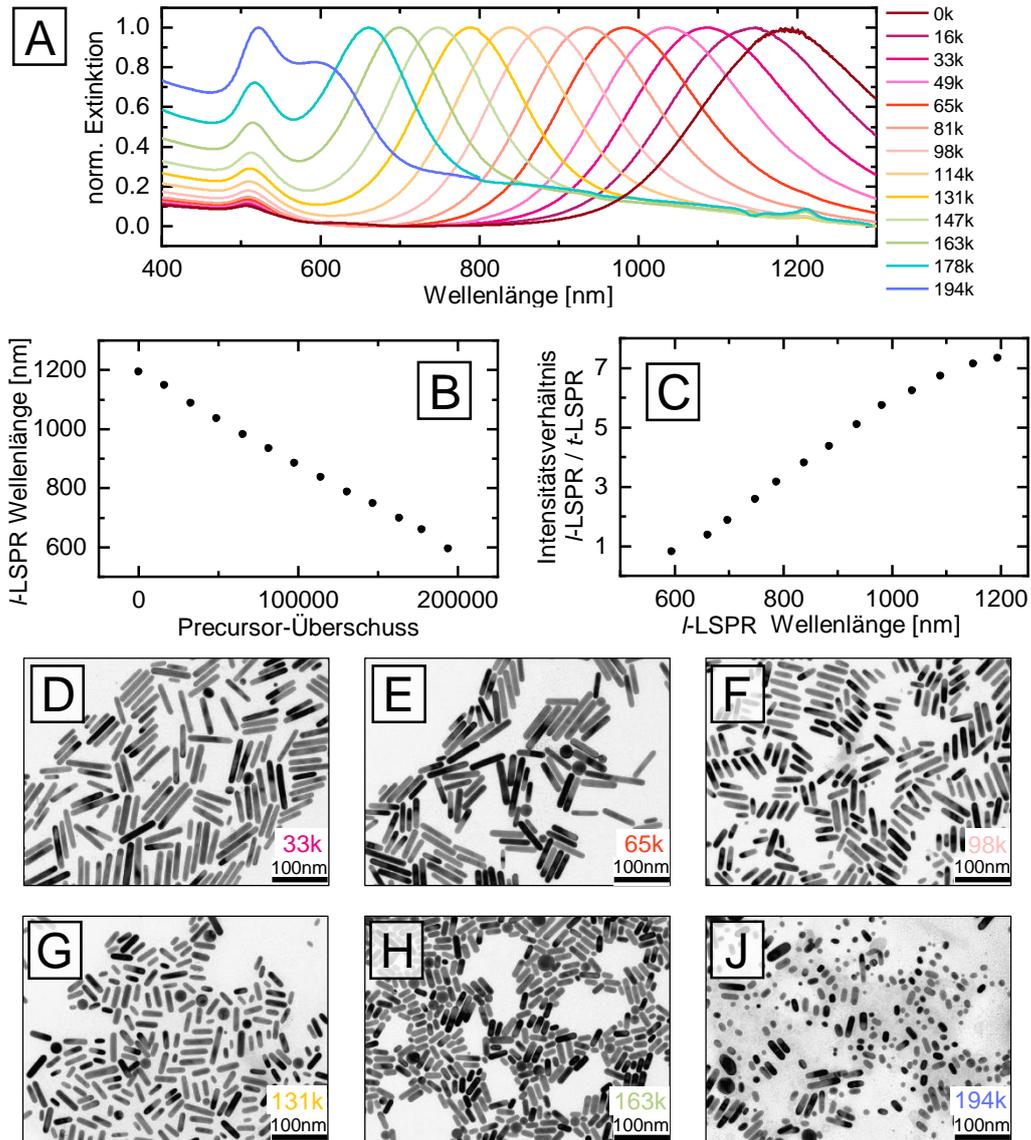


Abbildung 4.9 – (A) Normierte Extinktionsspektren der AuNR-Probe AuNR_{7.7} unter Zugabe von verschiedenen molaren Überschüssen an Goldsäuretrihydrat. Mit steigendem Überschuss verschiebt die Wellenlänge am Maximum der *l*-LSPR-Bande in äquidistanten Abständen weiter zu höheren Energien. (B) Auftragung der spektralen Lage der *l*-LSPR gegen den verwendeten Precursor-Überschuss. (C) Intensitätsverhältnis aus *l*-LSPR und *t*-LSPR für jedes einzelne Spektrum in Abhängigkeit der Lage der *l*-LSPR-Bande. (D)-(J) TEM Bilder der AuNRs während verschiedener Schritte des Verkürzungsprozesses in 20 mmol·L⁻¹ CTAB-Lösung (pH = 1.1) mit folgenden Überschüssen. (D): 33k, (E): 65k, (F): 98k, (G): 131k, (H): 163k, (J): 194k.

4 Formmodifikation von AuNRs zur Manipulation der *l*-LSPR Bande

etwa 1.1 eingestellt. Eine Studie zur Zugabe von zusätzlichem Silbernitrat ergab, dass die Zugabe keinen Einfluss auf die Formmodifikation oder die nachgelagerte Stabilität der AuNRs hat und daher vernachlässigt werden kann.

Abbildung 4.9 gibt einen Überblick über die systematische Formmodifikation der *l*-LSPR über den gesamten sichtbaren und NIR-Spektralbereich von AuNRs, die im Vorfeld einem Aufreinigungsprozess unterzogen und deren CTAB-Konzentration und pH-Wert manuell eingestellt wurden. Die verwendete Probe AuNR_{7.7} wurde im Detail in Kapitel 4.1 beschrieben. Die *l*-LSPR-Bande war vor der Formmodifikation bei einem Wert von 1 183 nm lokalisiert. Abbildung 4.9(A) zeigt die gemessenen Extinktionsspektren der AuNRs nach der Formmodifikation mit Hilfe von verschiedenen Au³⁺-Ionenüberschüssen. Bereits mit einem Ionenüberschuss bezogen auf einen AuNR von 16k ergab sich eine Verschiebung der *l*-LSPR-Bande um 44 nm zu höheren Energien. Ein Überschuss von 194k verschob das Wellenlängenmaximum der *l*-LSPR-Bande auf einen Wert von 595 nm und damit über einen Wellenlängenbereich von fast 600 nm. Es fällt auf, dass die Verschiebung mit der jeweiligen Erhöhung des Au³⁺-Ionenüberschusses um etwa 16k äquidistant verläuft. Zudem ist erkennbar, dass bei einem Überschuss von 194k die beiden plasmonischen Banden nicht mehr scharf voneinander getrennt sind, sondern die *l*-LSPR-Bande eine geringere Intensität als die *t*-LSPR-Bande aufweist und folglich vielmehr einer Schulter der *t*-LSPR-Bande gleicht. Trotz der Lage von 595 nm ist das Intensitätsverhältnis aus *l*-LSPR- und *t*-LSPR-Bande bereits unterhalb von eins. Beim Vergleich mit der Formmodifikation der AuNRs in Abbildung 4.2 fällt auf, dass das Intensitätsverhältnis dort bei einer *l*-LSPR von 580 nm noch bei einem Wert von 1.10 lag.

Abbildung 4.9(B) zeigt die Lage der *l*-LSPR-Bande gegen den Au³⁺-Ionenüberschuss. Die äquidistanten Abstände zwischen den Wellenlängen der *l*-LSPR-Maxima nach der Formmodifikation in (A) zeigen sich hier als linearer Verlauf gegen den Überschuss. Ein linearer Fit der Daten zeigt einen R²-Wert von 0.999. In (C) ist das Intensitätsverhältnis aus *l*-LSPR und *t*-LSPR für jede Lage des *l*-LSPR-Maximums aufgetragen. Die Abbildungen 4.9(D)-(J) zeigen TEM-Aufnahmen der AuNRs nach der Formmodifikation für verschiedene Überschüsse. Jede der TEM-Aufnahmen zeigt AuNRs mit wenigen Verunreinigungen durch andere Goldnanostrukturen. Es ist zu erkennen, dass das Aspektverhältnis der AuNRs mit steigender Zugabe an Überschuss deutlich verringert wird. Dieser Befund entspricht den Ergebnissen in (B). Dort deuten die äquidistanten Abstände zwischen den Datenpunkten der Wellenlängen der *l*-LSPR-Maxima auf eine konstante Reduzierung des Aspekt-

4.2 Oxidative Formmodifikation der Goldnanorods

verhältnisses hin. Eine Größenbestimmung der AuNRs aus den TEM-Aufnahmen ergab, dass der Durchmesser der AuNRs nach Ende der Formmodifikation unverändert vorliegt. Die Formmodifikation kann daher eher als Verkürzungsprozess der AuNRs bei konstantem Durchmesser betrachtet werden. Die ausgewerteten Längen und Durchmesser aller in Abbildung 4.9(D)-(J) gezeigten AuNR-Proben für verschiedene Ionenüberschüsse sowie deren Standardabweichungen, berechnet über das FWHM des GAUSS-Fits der Größenverteilung ($\sigma = \frac{\text{FWHM}}{2\sqrt{2\ln(2)}}$), sind in Tabelle 4.2 dargestellt.

Tabelle 4.2 – Gezeigt ist eine Übersicht der Korrelation der optischen Daten der Überschüsse 33k, 65k, 98k, 131k, 163k und 194k aller optischen Spektren in Abbildung 4.9(A) mit der Größenbestimmung der dazugehörigen TEM-Aufnahmen in Abbildung 4.9(D)-(J). Die Auswertung der Länge und des Durchmessers erfolgte immer in Zusammenhang mit der Bestimmung der Größenverteilung (in Prozent). Diese erfolgte über das FWHM des GAUSS-Fits der Größenverteilung.

Verhältnis Goldsäure- trihydrat- Moleküle pro AuNR	<i>l</i> -LSPR λ [nm]	<i>l</i> -LSPR OD	Länge [nm]	Durch- messer [nm]	AR
0	1 193	2.531	$86.3 \pm 11 \%$	$11.2 \pm 16 \%$	7.7
33k	1 089	1.860	$70.8 \pm 23 \%$	$11.8 \pm 18 \%$	6.0
65k	982	1.382	$62.9 \pm 30 \%$	$12.2 \pm 16 \%$	5.2
98k	884	0.903	$46.0 \pm 28 \%$	$12.0 \pm 15 \%$	3.8
131k	788	0.526	$39.3 \pm 34 \%$	$12.2 \pm 15 \%$	3.2
163k	698	0.252	$28.6 \pm 38 \%$	$11.8 \pm 14 \%$	2.4
194k	595	0.781	$20.7 \pm 23 \%$	$12.1 \pm 14 \%$	1.7

In Tabelle 4.2 fällt auf, dass der prozentuale Fehler der Länge während der Modifikation mit steigendem Ionenüberschuss ebenfalls ansteigt, während die absolute Standardabweichung (nicht gezeigt) annähernd gleich bleibt. Die AuNRs vor der Formmodifikation besaßen eine Länge von 86.3 ± 9.9 nm ($\pm 11 \%$). Die oxidative Verkürzung der AuNRs erhält dabei während der Formmodifikation mindestens die absolute Standardabweichung und sollte diese durch den zusätzlichen Prozess der Formmodifikation tendenziell leicht vergrößern. Genau dieser Effekt zeigt sich bei der Vermessung von Länge und Durchmesser.

Aufgrund des hohen AR der AuNRs in der Ausgangslösung und der damit verbundenen hohen absoluten Standardabweichung der Länge kommt es während der Form-

modifikation zur Verbreiterung der plasmonischen Banden im Extinktionsspektrum und einem entsprechenden Intensitätsverlust der plasmonischen Resonanz, zusätzlich zum Intensitätsverlust durch eine stärkere Kopplung der beiden plasmonischen Moden durch die Reduzierung des AR (vgl. Kap. 2.2.3). Dieser Effekt führt zu dem erwähnten niedrigen Intensitätsverhältnis aus *l*-LSPR und *t*-LSPR (vgl. Abb. 4.9(A) und (C)). Der Verlust der Resonanzintensität macht die AuNRs weniger attraktiv für optische Anwendungen, da häufig die Absorption oder Streuung der *l*-LSPR eine elementare Voraussetzung für die optischen Eigenschaften darstellt.

4.2.5 Formmodifikation und Optimierung der Größenverteilung der *l*-LSPR im Spektralbereich um 600 nm

Um die Resonanzintensität zu erhöhen und gleichzeitig durch Formmodifikation die *l*-LSPR-Bande der AuNRs im Spektralbereich um 600 nm zu optimieren und um vor allem für die deutliche Trennung der plasmonischen Banden zu sorgen, wurde die systematische Verkürzung im Folgenden an der Probe AuNR_{3,3} mit einem niedrigeren AR durchgeführt. Die verwendeten AuNRs sind in Kapitel 4.1 im Detail beschrieben. Die *l*-LSPR-Bande war vor der Formmodifikation bei einem Wert von 729 nm lokalisiert. Wie im vorherigen Experiment wurden der pH-Wert auf 1.1 und die CTAB-Konzentration für die Formmodifikationsexperimente auf $c = 20 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ eingestellt.

Abbildung 4.10 zeigt die optischen Daten und TEM-Aufnahmen während der Formmodifikationsexperimente. Dabei sind in Abbildung 4.10(A) die normierten Extinktionsspektren der AuNRs vor Beginn des Verkürzungsprozesses (0k) sowie die Extinktionsspektren der Ionenüberschüsse 31k, 62k, 93k, 124k, 154k, 185k, 216k und 247k dargestellt. Ähnlich wie bei der Beschreibung der Extinktionsspektren in Abbildung 4.9(A) verläuft die Verschiebung der Wellenlängen der *l*-LSPR-Maxima mit steigendem Ionenüberschuss in äquidistanten Abständen zu höheren Energien. Dabei fällt das Extinktionsspektrum mit einem Ionenüberschuss von 247k auf, bei dem die *l*-LSPR-Bande nicht mehr als isolierte Bande, sondern als Schulter der *t*-LSPR-Bande auftritt. Die Verkürzung bei konstantem Durchmesser auf ein AR von eins hat das Auftreten nur noch einer plasmonischen Resonanzbande zur Folge (vgl. Kap. 2.2.3). Die anschließende isotrope Verringerung des Durchmessers der dann sphärischen AuNPs (vgl. [88]) ist in der Änderung der Lage der

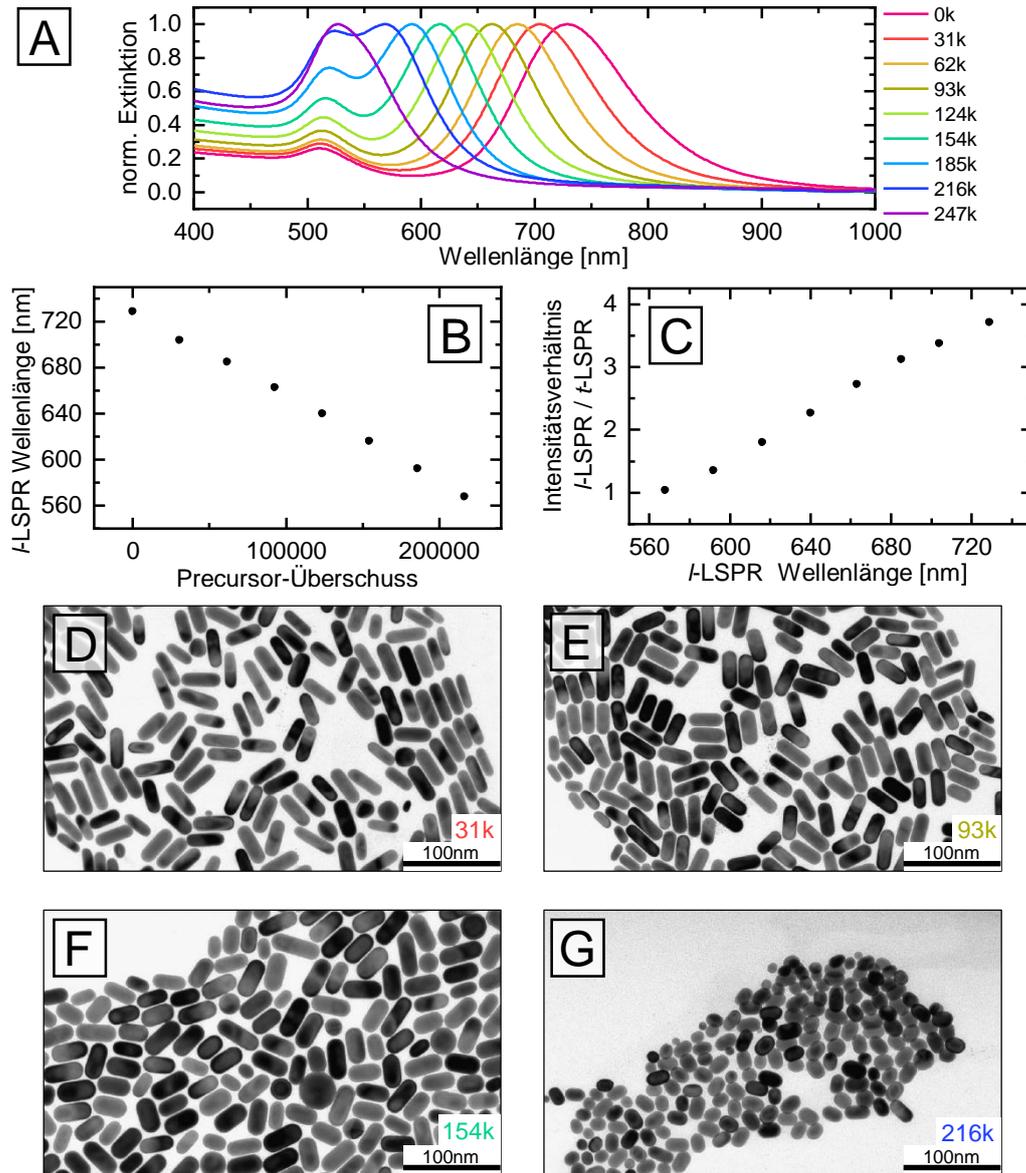


Abbildung 4.10 – (A) Normierte Extinktionsspektren der AuNR-Probe unter Zugabe von verschiedenen Überschüssen an Goldsäuretrihydrat. Mit steigendem Überschuss verschiebt die *l*-LSPR-Bande weiter zu höheren Energien. (B) Auftragung der spektralen Lage der *l*-LSPR gegen den verwendeten Precursor-Überschuss. (C) Intensitätsverhältnis aus *l*-LSPR und *t*-LSPR für jedes einzelne Spektrum in Abhängigkeit der Lage der *l*-LSPR-Bande. (D)-(G) TEM-Aufnahmen der AuNRs während verschiedener Schritte des Verkürzungsprozesses in 20 mmol·L⁻¹ CTAB-Lösung mit folgenden Überschüssen. (D): 31k, (E): 93k, (F): 154k, (G): 216k.

4 Formmodifikation von AuNRs zur Manipulation der *l*-LSPR Bande

l-LSPR-Bande nicht mehr nachvollziehbar. In (B) ist die spektrale Lage der Wellenlänge der *l*-LSPR-Maxima gegen den Ionenüberschuss an Au³⁺-Ionen aufgetragen. Wie bereits in Kapitel 4.2.4 beschrieben, verhält sich der Zusammenhang linear. Der Fehler eines linearen Fits der Datenpunkte liegt bei einem R²-Wert von 0.999 und unterstreicht damit noch einmal die mögliche Genauigkeit der verwendeten Methode. Abbildung 4.10(C) zeigt den Verlauf des Intensitätsverhältnisses aus *l*-LSPR und *t*-LSPR für jede spektrale Lage der *l*-LSPR. Es zeigt sich der erwartete abnehmende Verlauf des Intensitätsverhältnisses bei der Verschiebung der *l*-LSPR zu höheren Energien. Dabei fällt der Wert für das Intensitätsverhältnis aus *l*-LSPR und *t*-LSPR für die AuNRs mit einer *l*-LSPR-Bande bei 568 nm auf, der oberhalb von eins liegt und damit die gute Unterscheidbarkeit der *l*-LSPR und der *t*-LSPR der Probe mit einem Ionenüberschuss von 216k zeigt. Der starke Unterschied zur *l*-LSPR als Schulter der *t*-LSPR-Bande in Abbildung 4.9(A) lässt sich dabei auf die geringere absolute Standardabweichung der verwendeten AuNRs mit einem niedrigeren AR zurückführen. In Abbildung 4.10(D)-(G) sind TEM-Aufnahmen von AuNRs nach der Formmodifikation für verschiedene Überschüsse dargestellt. Die Verkürzung der Längen der AuNRs nach Auswertung der TEM-Aufnahmen ist sehr homogen, während kaum Verunreinigungen der AuNRs auf den TEM-Aufnahmen zu erkennen sind. Die vermessenen Längen und Durchmesser der AuNRs auf den entsprechenden TEM-Aufnahmen sind inklusive der Standardabweichungen und optischen Daten in Tabelle 4.3 dargestellt.

Tabelle 4.3 – Gezeigt ist eine Übersicht der Korrelation der optischen Daten der Überschüsse 31k, 93k, 154k und 216k aller optischen Spektren in Abbildung 4.10(A) mit der Größenbestimmung der dazugehörigen TEM-Aufnahmen in Abbildung 4.10(D)-(G). Die Auswertung der Länge und des Durchmessers erfolgte mit Hilfe eines GAUSS-Fits der Größenverteilung. Die Standardabweichung wird über das FWHM des GAUSS-Fits der Größenverteilung bestimmt.

Verhältnis Goldsäure- trihydrat- Moleküle pro AuNR	<i>l</i> -LSPR λ [nm]	<i>l</i> -LSPR OD	Länge [nm]	Durch- messer [nm]	AR
0	729	2.430	56.1 ± 12 %	17.1 ± 12 %	3.3
31k	704	2.000	51.8 ± 14 %	18.3 ± 14 %	2.8
93k	663	1.500	43.3 ± 14 %	18.4 ± 10 %	2.4
154k	616	0.871	35.0 ± 22 %	17.7 ± 15 %	2.0
216k	568	0.428	24.4 ± 32 %	17.3 ± 18 %	1.4

Erneut ist ein Anstieg der relativen Standardabweichung der Länge mit steigendem Ionenüberschuss erkennbar, während sowohl der Durchmesser als auch die Standardabweichung des Durchmessers nahezu konstant bleiben. Interessant ist zudem das Abfallen des Aspektverhältnisses für die Probe mit einem Ionenüberschuss von 216k auf 1.4. Bei einem Vergleich eines so niedrigen Aspektverhältnisses mit den Berechnungen aus DDSCAT (vgl. Abb. 4.6) zeigt sich ein Unterschied im minimal erreichbaren Aspektverhältnis, bei dem die beiden plasmonischen Resonanzbanden im optischen Spektrum noch deutlich voneinander getrennt sind. Dieser Unterschied kann auf verschiedene Aspekte zurückgeführt werden. Zum einen gibt es Ungenauigkeiten in der Bestimmung der Polydispersität durch die Auszählung der TEM-Aufnahmen, die zu der Bestimmung eines Aspektverhältnisses führen, das unterhalb des realen Aspektverhältnisses liegt. Zum anderen unterscheidet die reale Probe von der berechneten Probe die Anwesenheit von geringen Mengen an Verunreinigungen. Diese Verunreinigungen bestehen beispielsweise aus sphärischen AuNPs, die eine plasmonische Resonanzfrequenz im Bereich um 517 nm besitzen [192]. Sogar bei sehr geringen Mengen an sphärischen AuNPs führt das Auftreten dieser zusätzlichen plasmonischen Resonanzbande in der Überlagerung mit der *t*-LSPR-Bande der AuNRs zu dem Anschein einer stärker ausgeprägten *t*-LSPR-Bande und damit einer scheinbar besseren Trennung der beiden plasmonischen Banden, die jedoch in dem UV-Vis-Spektrum der reinen AuNR-Probe nicht gegeben ist.

In Abbildung 4.11 sind die Länge und der Durchmesser mit den entsprechenden Standardabweichungen während der Verkürzung für die in den Kapiteln 4.2.4 und 4.2.5 beschriebenen Formmodifikationsexperimenten dargestellt. Die zugehörigen Daten entstammen den Tabellen 4.2 und 4.3. Abbildung 4.11(A) zeigt dabei die Daten der Probe AuNR_{7.7} mit einer Länge (schwarz) und einem Durchmesser (blau) vor der Formmodifikation von 86.3 ± 9.9 nm ($\pm 11\%$), bzw. 11.2 ± 1.8 nm ($\pm 16\%$). Die Probe AuNR_{3.3} in Abbildung 4.11(B) besaß vor der Formmodifikation eine Länge von 56.1 ± 6.5 nm ($\pm 12\%$) und einen Durchmesser von 17.1 ± 2.1 nm ($\pm 12\%$). Dabei fällt in beiden Graphen die Linearität des Verlaufs der Dimensionen auf. Lineare Fits beider Durchmesser erreichen einen R^2 -Wert von 0.999. Die Fehlerwerte für die Längen in (A) liegen bei 0.993 und in (B) bei 0.997. Der Durchmesser verhält sich in beiden Proben zudem nahezu konstant und zeigt kaum Variation in der Standardabweichung. Der Verlauf der Längen zeigt dabei einen höheren Fehler des

4 Formmodifikation von AuNRs zur Manipulation der *l*-LSPR Bande

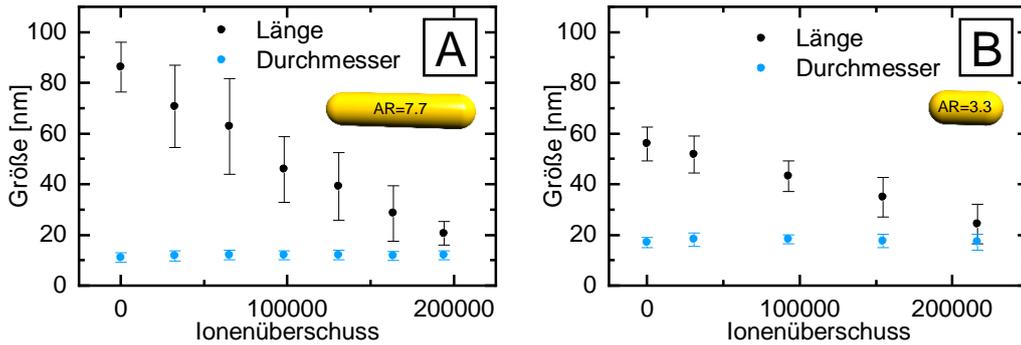
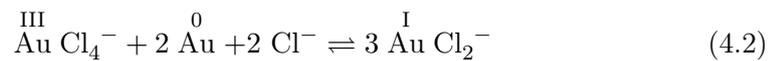


Abbildung 4.11 – Gezeigt sind die Verläufe der Längen (schwarz) und Durchmesser (blau) inklusive der Standardabweichungen, bestimmt aus dem jeweiligen FWHM des GAUSS-Fits der Größenverteilung während der Formmodifikation. (A) zeigt die Verläufe der Probe AuNR_{7.7} aus Abbildung 4.9 mit einer Länge von 86.3 ± 9.9 nm ($\pm 11\%$) und einem Durchmesser von 11.2 ± 1.8 nm ($\pm 16\%$) vor der Formmodifikation. (B) zeigt die Verläufe der Längen und Durchmesser der Probe AuNR_{3.3} aus Abbildung 4.10. Diese hatten vor der Formmodifikation eine Länge von 56.1 ± 6.5 nm ($\pm 12\%$) und einen Durchmesser von 17.1 ± 2.1 nm ($\pm 12\%$).

Fits, der auf die höhere Polydispersität der Längen und die entsprechend breitere Größenverteilung zurückzuführen ist.

4.2.6 Modell zur Nutzung der Formmodifikation für die Feinjustierung der *l*-LSPR von AuNRs

Die in den vorangegangenen Kapiteln beschriebene systematische Untersuchung der Verkürzung der AuNRs und die damit einhergehenden Veränderungen der optischen Eigenschaften bilden im folgenden Kapitel die Grundlage für die präzise Vorhersage der Verkürzung für AuNRs mit verschiedenen Geometrien und AuNR-Konzentrationen. Wie in Kapitel 4.2.1 beschrieben, erfolgt die Oxidation der Goldatome an der Oberfläche der AuNRs durch eine Komproportionierungsreaktion mit den Au³⁺-Ionen. Die entsprechende Reaktionsgleichung 4.2 veranschaulicht noch einmal die unterschiedlichen Oxidationsstufen, die in Anwesenheit von Chloridionen an der Komproportionierung beteiligt sind.



Da die Formmodifikation der AuNRs sich ausschließlich in der Verkürzung der AuNRs äußert, kann davon ausgegangen werden, dass die Oxidationsprozesse aus-

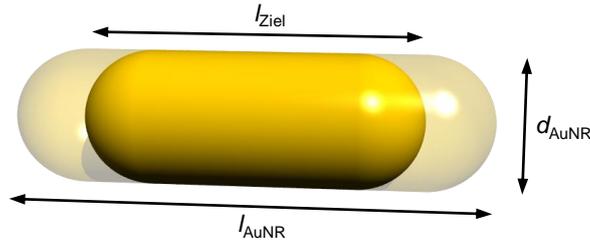


Abbildung 4.12 – Gezeigt ist die schematische Darstellung eines AuNRs (teiltransparent) mit einem Aspektverhältnis von sieben, einem Durchmesser d_{AuNR} und der Länge l_{AuNR} . Der AuNR wird durch Komproportionierung und selektive Verkürzung auf ein Ziel-Aspektverhältnis von fünf in seiner Geometrie verändert und besitzt nach der Verkürzung die Länge l_{Ziel} .

schließlich an den Kappen der AuNRs stattfinden. Dieses Phänomen ist aus der Literatur bekannt und tritt beispielsweise auch bei der Ätzung von AuNRs mithilfe von Wasserstoffperoxid auf [112, 113]. Der Effekt ist auf die niedrigere Ligandendichte des CTAB an den Kappen des AuNRs zurückzuführen, da dort durch die hohe Krümmung der Oberfläche keine mit den großen Kristallflächen vergleichbare Ligandensättigung erreicht werden kann. Die hohe Oxidationsrate an den Kappen führt zu einer beidseitig induzierten Verkürzung der AuNRs. Abbildung 4.12 zeigt eine schematische Darstellung eines AuNR während einer beidseitig induzierten Verkürzung. Das zu verkürzende Volumen entspricht dabei einem Zylindervolumen mit dem Durchmesser d_{AuNR} des AuNR und einer Höhe mit der Differenz aus der Länge des AuNRs vor der Verkürzung l_{AuNR} und nach der Verkürzung l_{Ziel} und ist in Gleichung 4.3 dargestellt.

$$V_{\text{Zylinder}} = \pi \cdot \left(\frac{d_{\text{AuNR}}}{2} \right)^2 \cdot (l_{\text{AuNR}} - l_{\text{Ziel}}) \quad (4.3)$$

Zur Bestimmung der Gesamtzahl der zu oxidierenden Goldatome $N(\text{Au}^0)$ in dem Volumen des Zylinders, wurde dieses mit Hilfe des Volumens einer fcc-Elementarzelle mit $V = 6.78 \cdot 10^{-2} \text{ nm}^3$ in die Anzahl der Elementarzellen umgerechnet. Jede Elementarzelle des Goldes enthält vier Goldatome (vgl. Kap. 2.2.1). Daher ergibt sich die Gesamtzahl der zu oxidierenden Goldatome $N(\text{Au}^0)$ nach Gleichung 4.4.

$$N(\text{Au}^0) = \frac{V_{\text{Zylinder}}}{V_{\text{E-Zelle}}} \cdot 4 \quad (4.4)$$

4 Formmodifikation von AuNRs zur Manipulation der *l*-LSPR Bande

Nach Gleichung 4.2 ist ein Au^{3+} -Ion in der Lage, zwei Goldatome zu oxidieren. Der entsprechende Faktor von $0.5 \frac{\text{Au}^{(0)}}{\text{Au}^{(III)}}$ berechnet daher die Zahl der für die Oxidation notwendigen Au^{3+} -Ionen pro AuNR und wird über die Stoffmenge der AuNRs, die sich aus dem eingesetzten Volumen und der Konzentration (vgl. Kap. 3.3.2) ergibt, in die für die Oxidation nötige Stoffmenge an Goldsäuretrihydrat $n(\text{Au}^{3+})$ umgerechnet. Der entsprechende Zusammenhang ist in Gleichung 4.5 dargestellt.

$$n(\text{Au}^{3+}) = N(\text{Au}^0) \cdot 0.5 \frac{\text{Au}^{(0)}}{\text{Au}^{(III)}} \cdot n(\text{AuNRs}) \quad (4.5)$$

Abbildung 4.13 zeigt in blau die lineare Darstellung der erwarteten und mit Hilfe der Gleichungen 4.3 bis Gleichung 4.5 berechneten Längen der AuNRs nach der Verkürzung, basierend auf der zu oxidierenden Zahl an Goldatomen für die jeweiligen Durchmesser und Konzentrationen. Abbildung 4.13(A) bezieht sich dabei auf die Probe AuNR_{7,7}, während Abbildung 4.13(B) die Berechnung für die Probe AuNR_{3,3} darstellt. Mit schwarzen Punkten dargestellt sind jeweils die Daten der aus den TEM-Aufnahmen bestimmten Längen für die verschiedenen Ionenüberschüsse, die bereits in Kapitel 4.2.5 diskutiert wurden. Beim Vergleich der mittels TEM bestimmten Datenpunkte mit den berechneten Längendaten kommt es zu einer sehr guten Übereinstimmung. Insbesondere die Daten der AuNR-Probe mit einem AR von 3.3 in Abbildung 4.13(B) bestätigen den Verlauf der berechneten Längenfunktion und damit indirekt auch den Mechanismus der Komproportionierung und der Oxidation der Goldatome an der Goldoberfläche der Kappen der AuNRs. In Abbildung 4.13(A) kommt es aufgrund des höheren Aspektverhältnisses und der größeren absoluten Standardabweichung zu Fehlern in der Größenbestimmung, weshalb einige Datenpunkte Abweichungen vom berechneten Verlauf zeigen. Die gute Übereinstimmung der berechneten Daten mit den TEM-Daten spricht außerdem für die gute Bestimmbarkeit der Konzentration von AuNRs in dem hier verwendeten AR- und Größenbereich basierend auf den optischen Messungen und der Lage der *l*-LSPR (vgl. Kap. 3.3.2).

Unter der Voraussetzung von aufgereinigten AuNRs mit einer Größenverteilung im Bereich bis $\pm 10\%$ in einem stabilen CTAB-System bei konstantem und saurem pH-Wert, kann die hier verwendete Methode zur Voraussage der Verkürzung von AuNRs verwendet werden und erzielt über die Bestimmung der Gesamtzahl der zu oxidierenden Goldatome eine gute Genauigkeit. Die mittlere Abweichung der

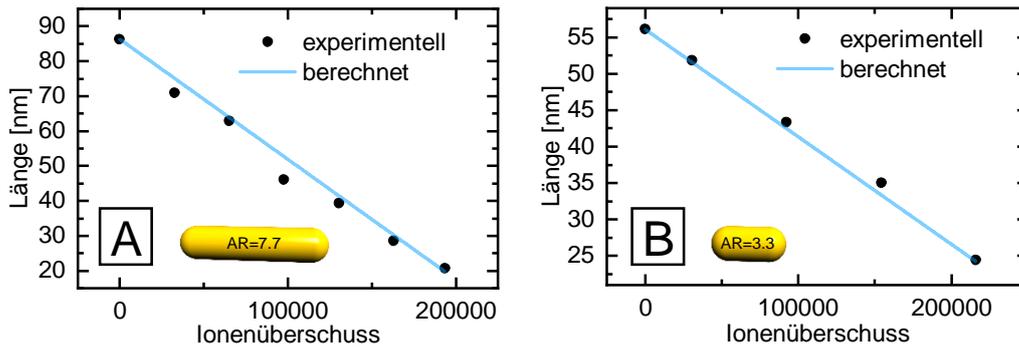


Abbildung 4.13 – Gezeigt sind die Daten der Länge der AuNRs nach dem Verkürzungsprozess für verschiedene Ionenüberschüsse (schwarze Punkte) im Vergleich zu den berechneten Längen, die aus der Oxidation der Goldatome resultieren. Die verwendeten AuNRs wurden im Detail in Kapitel 4.1 beschrieben.

AuNR-Länge vom berechneten Modell liegt für die Probe AuNR_{7.7} bei 2.8 nm. Diese durch die hohe Polydispersität der AuNRs bedingte Längenabweichung führt zu einer Änderung des Aspektverhältnisses und zu einer entsprechenden Diskrepanz der *l*-LSPR vom berechneten Wert von ± 20 nm (Durchmesser: 11.2 nm). Bei der Probe AuNR_{3.3} ergibt sich eine mittlere Abweichung der Datenpunkte vom Modell in Höhe von 0.7 nm in der Länge. Bei einem Durchmesser von 17.1 nm ergibt sich eine durch die Polydispersität der AuNR-Synthese bedingte Diskrepanz der *l*-LSPR von ± 5 nm. Entsprechende Versuchsreihen zeigen zudem eine hohe Reproduzierbarkeit der Methode.

Die Möglichkeit der exakten Voraussage der Länge der AuNRs durch die beschriebene Methode grenzt diese von anderen Methoden der selektiven Formmodifikation in der Literatur ab (vgl. Kap. 2.3.4). Zudem findet die Durchführung nach einer standardisierten Aufreinigung bei Raumtemperatur statt und beinhaltet weder die Zugabe von Chemikalien, die neben dem gewünschten Formmodifikationseffekt zu Verunreinigungen oder Nebenreaktionen führen würden, noch die starke Änderung der äußeren Bedingungen wie Druck oder Temperatur. Neben diesen Vorteilen ist die beschriebene Formmodifikationsreaktion bei der entsprechenden Genauigkeit sehr schnell. In den ersten 60 min findet unabhängig von dem AR über 80 % der Verkürzung statt (vgl. Kap. 4.2.1), was die Methode für die tägliche Anwendung im Labor für die Einstellung der optischen Eigenschaften von AuNRs durch die selektive Kontrolle der Rodgeometrie sehr attraktiv und interessant macht.

5 Biofunktionalisierte AuNRs als Energiekonverter in der PPTT

AuNRs besitzen in Abhängigkeit der spektralen Lage ihrer l -LSPR besondere optische Eigenschaften, die ihr Absorptions- und Streuverhalten gegenüber elektromagnetischer Strahlung maßgeblich beeinflussen. Über die gezielte Manipulation der Länge und des Durchmessers, die im Detail in Kapitel 4 behandelt worden sind, können AuNRs synthetisiert werden, deren plasmonische Resonanzfrequenz im sichtbaren Spektralbereich lokalisiert ist und die daher im biologischen Transparenzfenster der menschlichen Haut Licht absorbieren (vgl. Kap. 2.4). Das notwendige Aspektverhältnis für die Absorption im biologischen Transparenzfenster der menschlichen Haut liegt zwischen 2.5 und 4.5 (vgl. Abb. 2.9). Durch die Transparenz für elektromagnetische Strahlung der entsprechenden Wellenlänge kann eine gute Effizienz der Energieumwandlung erreicht werden (vgl. Kap. 2.4.1). Dabei wirkt sich die absolute Größe der AuNRs auf das Verhältnis von Streu- zu Absorptionsanteil aus (vgl. Kap. 2.2.3). Größere AuNRs besitzen einen im Verhältnis deutlich erhöhten Streuquerschnitt, wohingegen bei kleineren AuNRs nahezu keine Streuung auftritt. Dies äußert sich bei kleineren AuNRs in einem besseren Absorptionsvermögen und erhöht die Effizienz des lokalen Temperaturanstiegs.

Die medizinische Verwendung von AuNRs in Kombination mit elektromagnetischer Strahlung in lebenden Zellen für die gezielte Behandlung von Tumorgewebe wird als plasmonische Photothermaltherapie oder Nanothermaltherapie bezeichnet (vgl. Kap. 2.4). Vor einer Anwendung in lebenden Zellen müssen jedoch chemische Modifikationen der AuNRs durchgeführt werden, um beispielsweise die cytotoxischen Eigenschaften der CTAB-Liganden, die während der Synthese der AuNRs zum Einsatz kommen und die Oberfläche der AuNRs bedecken, zu minimieren. Dafür kommen zwei prinzipielle Ansätze in Frage, die im Folgenden diskutiert werden.

5.1 Silikaverkapselung der AuNRs

Eine mögliche Methode für die Biofunktionalisierung ist die Verkapselung der AuNRs in einer Schicht aus polymerisiertem Siliciumdioxid (SiO_2), die durch die Zugabe von Triethylorthosilikat (TEOS) zu einer wässrigen Lösung der AuNRs erreicht werden kann. Die Verkapselung der AuNRs mit einer dreidimensional vernetzten Silikaschale basiert auf der Methode von STÖBER [119] und wurde im Kapitel 2.3.5 im Detail diskutiert. Die Homogenität der Silikaschale basiert auf dem organischen Templat der CTAB-Liganden [123] und führt zu einer Minimierung der cytotoxischen Eigenschaften durch den Verschluss der Gesamtstruktur. Aufgrund der Bildung von zusätzlichen Silikasphären bei einer zu hohen CTAB-Konzentration, wurde diese für sämtliche Reaktionsansätze möglichst nah an der CMC gehalten. Aufgrund der niedrigen Geschwindigkeit der Verkapselungsreaktion und den auftretenden Problemen bei einer einmaligen Zugabe der TEOS-Menge, wurde das TEOS basierend auf dem Synthesevorschlag von TRACEY [123] über einen Zeitraum von 5 min in acht Teilschritten zugegeben. Dabei wurde die Menge an zugegebenen TEOS auf Grundlage der Zielkonzentration in der AuNR-Lösung berechnet.

Die Verknüpfung der Methoden nach STÖBER und TRACEY führte in dieser Dissertation zu der erfolgreichen Synthese von silikaverkapselten AuNRs mit variabler Schalendicke. Die Korrelation der eingesetzten TEOS-Mengen in verschiedenen Proben zusammen mit der Konzentration und Gesamtoberfläche der AuNRs ergab

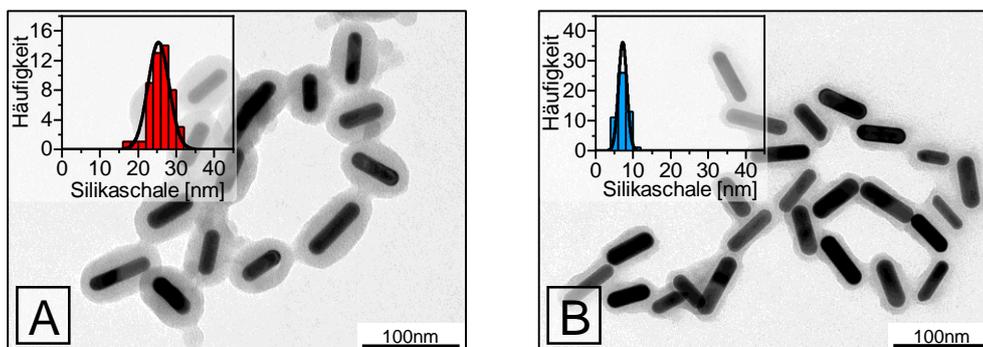


Abbildung 5.1 – Gezeigt sind TEM-Aufnahmen von silikaverkapselten AuNRs nach der Zugabe von reinem TEOS in eine wässrige Lösung der AuNRs sowie die Größenverteilung der entstandenen Silikaschalen. (A) Bei einer TEOS Zielkonzentration von $c = 5 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ entstand eine Silikaschalendicke von $25 \pm 4 \text{ nm}$. (B) Bei einer niedrigeren Zielkonzentration an TEOS von $c = 1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ entstand eine Silikaschale mit einer mittleren Dicke von $8 \pm 3 \text{ nm}$.

einen Faktor von $f = 3.50 \text{ nmol}\cdot\text{mm}^{-2}$ für die Zugabe an TEOS pro Oberfläche der AuNRs, der in allen Experimenten der Silikaverkapselung verwendet wurde und die gewünschten Resultate zeigte. Der Faktor bezieht sich auf eine Silikaschalendicke von 10 nm für AuNRs mit einem Durchmesser von 16 nm. Abbildung 5.1 zeigt TEM-Aufnahmen und Größenverteilungen der Silikaschalendicke für zwei verschiedene TEOS-Zielkonzentrationen. In Abbildung 5.1(A) ist die TEM-Aufnahme einer AuNR-Probe gezeigt, deren TEOS-Konzentration auf einen Wert von $c = 5 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ eingestellt wurde. Die AuNRs zeigen eine Silikaschale mit einer mittleren Dicke von $25 \pm 4 \text{ nm}$. Die Dicke der Silikaschalen wird aufgrund der automatischen Belichtung des Transmissionselektronenmikroskops im Zuge der niedrigen Ordnungszahl des Siliciums im Vergleich zum Gold und den damit einhergehenden Kontrastproblemen mit einer signifikanten Stelle weniger angegeben, als die der AuNRs in Kapitel 4. Die in Abbildung 5.1(B) dargestellte TEM-Aufnahme zeigt AuNRs, deren Verkapselung bei einer TEOS-Konzentration von $c = 1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ stattfand. Die mittlere Dicke der Silikaschale betrug $8 \pm 3 \text{ nm}$.

Die Untersuchung der Stabilität der verkapselten Strukturen in verschiedenen Lösungsmitteln ergab eine gute Stabilität in Wasser und Ethanol sowie eine über die Zeit vollständige Agglomeration der verkapselten AuNRs in salzhaltigen Puffersystemen wie MES und PBS (vgl. [193]). Die langfristige Stabilität in Wasser und Ethanol öffnet ein breites Spektrum an möglichen weiteren Funktionalisierungen der Silikaoberfläche über verbrückende Kondensation mit alkoholischen Linkern. Einzig die starke Agglomeration der verkapselten AuNRs aufgrund der hohen Affinität der Silikaoberflächen zueinander erschwert sowohl die weitere homogene Funktionalisierung der Gesamtoberfläche sowie den langfristigen Erhalt der Strukturen in der Lösung. Entsprechende Testreihen mit dem Ziel der Separation der einzelnen verkapselten Partikel über spezifische kovalente Bindungen an funktionalisierte Oberflächen, mit Hilfe von Ultraschall oder über die elektrostatische Aufladung der Silikaoberflächen in der Lösung, zeigten nicht den gewünschten Effekt und sind nach wie vor eine der größten Herausforderungen in der Arbeit mit silikaverkapselten Nanostrukturen. [194, 195]

Die Verkapselung der AuNRs führt neben der erhöhten Biokompatibilität auch zu einer Verschiebung der *l*-LSPR-Bande. Ein entsprechender Effekt ist in Abbildung 5.2(C) dargestellt. In schwarz ist das Extinktionsspektrum der AuNRs vor der Verkapselung bei einer CTAB-Konzentration von $c \approx 1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ gezeigt. Das rote Spektrum zeigt die Lage der *l*-LSPR-Bande nach der Verkapselung mit einer

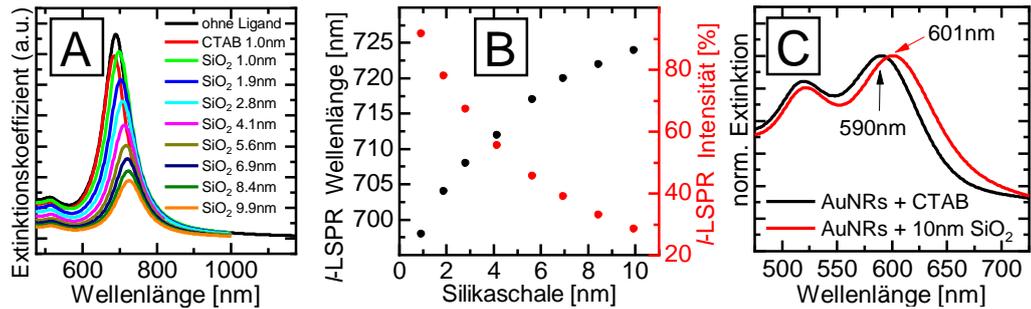


Abbildung 5.2 – (A) Mittels DDSCAT berechnete Extinktionsspektren von AuNRs mit verschiedenen Liganden und Silikaschalendicken. In schwarz dargestellt ist das berechnete Extinktionsspektrum eines AuNRs ohne Ligandenhülle und das entsprechende Extinktionsspektrum eines AuNRs mit einer 1 nm dicken Ligandenhülle aus CTAB (rot). Des Weiteren sind in verschiedenen Farben die berechneten Extinktionsspektren von AuNRs mit unterschiedlichen Dicken einer umgebenden Silikaschale von 1.0 nm bis 9.9 nm dargestellt. (B) Gezeigt sind die Auftragungen der spektralen Lage der *l*-LSPR-Wellenlänge und der im Vergleich zum AuNR ohne Ligandenhülle vorhandenen *l*-LSPR-Restintensität gegen die Dicke der Silikaschale. (C) Vergleich der realen Extinktionsdaten einer AuNR Probe vor und nach der Verkapselung durch eine Silikaschale mit einer Dicke von 10 nm. Vor der Silikaverkapselung waren die AuNRs mit einer Hülle aus CTAB stabilisiert.

Silikaschale (Dicke 10 nm) um 11 nm zu niedrigeren Energien verschoben. Für die Untersuchung des Einflusses der durch Silikaverkapselung erreichten Änderung der dielektrischen Umgebung der AuNRs auf die spektrale Lage der *l*-LSPR-Bande wurden DDSCAT-Berechnungen mit verschiedenen Dicken der Silikaschalen angefertigt. Abbildung 5.2(A) zeigt die mittels DDSCAT berechneten Extinktionsspektren eines AuNRs ohne und mit verschiedenen Ligandenhüllen. In schwarz ist das Extinktionsspektrum eines AuNRs ohne Ligandenhülle dargestellt. Die rote Linie zeigt das Extinktionsspektrum eines AuNRs mit einer CTAB-Ligandenhülle mit einer Dicke von 1.0 nm. Die weiteren acht Extinktionsspektren gehören zu AuNRs mit steigender Silikaschalendicke von 1.0 nm (grün) bis 9.9 nm (orange). Es zeigt sich eine deutliche Verschiebung der *l*-LSPR-Bande zu niedrigeren Energien mit steigender Silikaschalendicke. Zusätzlich zur Verschiebung der *l*-LSPR-Bande kommt es zum Intensitätsverlust beider plasmonischer Resonanzbanden. Die Entwicklung der spektralen Lage sowie die Änderung der Intensität der *l*-LSPR-Bande für alle acht verschiedenen Silikaschalendicken ist in Abbildung 5.2(B) gegen die Dicke der Silikaschale aufgetragen. Dort ist zu erkennen, dass sowohl die Verschiebung der *l*-LSPR-Bande zu niedrigeren Energien als auch deren Intensitätsverlust im beobachteten Silikaschalbereich mit zunehmender Schalendicke eine geringere Änderung erfährt. Anders als im Experiment in (C) liegt die mittels DDSCAT berechnete

5.2 CTAB-Ligandenaustausch und Biofunktionalisierung der AuNRs

Verschiebung der *l*-LSPR-Bande bei einer Silikaschalendicke von etwa 10 nm gegenüber dem AuNR mit einer geschlossenen Ligandenhülle aus CTAB bei 30 nm. Die unterschiedliche Ausprägung der Rotverschiebung der *l*-LSPR-Bande lässt sich zum einen auf den möglichen Fehler der Größenbestimmung der AuNRs aus den TEM-Aufnahmen aber auch auf Unterschiede zwischen der berechneten Geometrie und der Form der AuNRs zurückführen. Durch die Funktion der CTAB-Liganden als organisches Templat entsteht eine zusätzliche Schicht aus CTAB zwischen der Goldoberfläche und der Silikaschale, die in der Berechnung nicht berücksichtigt wird, aber - aufgrund der Änderung des Brechungsindex beim Übergang von einem Material in das Andere - einen starken Einfluss auf die optischen Eigenschaften des Gesamtsystems haben kann.

5.2 CTAB-Ligandenaustausch und Biofunktionalisierung der AuNRs

Eine weitere Möglichkeit der Minimierung der Cytotoxizität der CTAB-Liganden stellt ein Ligandenaustausch des CTAB gegen einen Polyethylenglycol(PEG)-derivaten dar, der im Kapitel 2.3.6 theoretisch diskutiert wurde. Polyethylenglycole werden aufgrund ihrer geringen Cytotoxizität und der guten Löslichkeit in wässrigen Medien regelmäßig als Wirkstoffträger in der Pharmazie oder als Linker in der Biomedizin [196] verwendet. Die gute Funktionalisierbarkeit der beiden endständigen Ethylenglycol-Einheiten bietet vielfältige Kopplungsmöglichkeiten über chemische Gruppen jeder Art. Aufgrund der hohen Affinität von Schwefelatomen zu Gold und der guten weiteren Kopplungsmöglichkeiten einer Carbonsäuregruppe am äußeren Ende des Liganden [129], wurde für den Ligandenaustausch des CTAB ein Carboxythiol-Ethylenglycol-Polymer verwendet. Für eine homogene Dicke der Ligandenhülle wurden eine PEG-Variante mit einer definierten Zahl an Monomereinheiten verwendet (CT(PEG)₁₂).

Wie in Kapitel 3.2.3 beschrieben, erfolgte der Ligandenaustausch und damit die Biofunktionalisierung der AuNRs in Vorbereitung auf die PPTT-Experimente über drei nasschemische Austauschansätze nach REINHARD [126], ZHANG [127] und GOODING [129]. Die Überprüfung der Austauscheffizienz erfolgt über einen Ätzversuch der AuNRs mit Kaliumcyanidlösung bei gleichzeitiger Beobachtung der plasmonischen Resonanzbanden mittels zeitaufgelöster Extinktionsspektren.

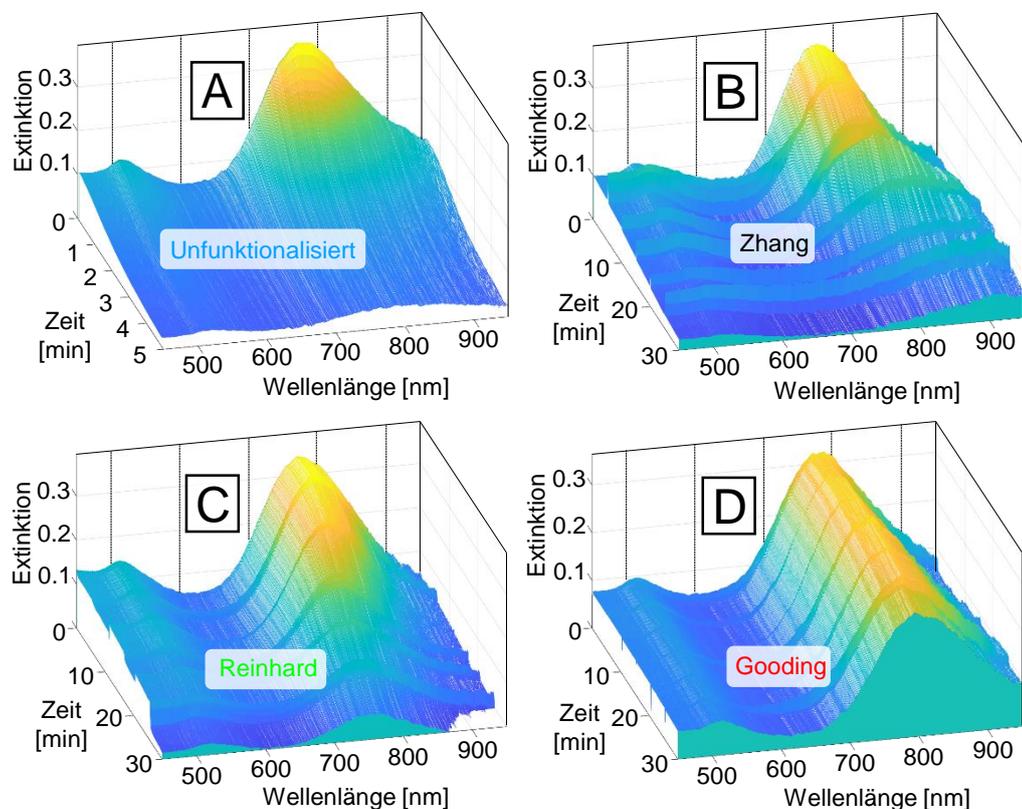


Abbildung 5.3 – Gezeigt sind dreidimensionale Auftrugungen von Extinktionsspektren im Bereich zwischen 450 nm und 950 nm während der Ätzung von verschiedenen biofunktionalisierten AuNRs mit Kaliumcyanid. Die Auflösung der zeitlichen Darstellung beträgt 6 s. Die Zugabe von 20 μL Kaliumcyanidlösung mit einer Konzentration von $c = 1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ erfolgte zu Beginn der Messung und anschließend im Abstand von jeweils 5 min. Die in allen 3D-Plots auftretenden Artefakte im Abstand von jeweils 5 min sind auf die Zugabe der Lösung und die damit verbundenen Bewegung der Küvette zurückzuführen. (A) Gezeigt ist die transiente Darstellung der Extinktionsspektren während der Ätzung von unfunktionalisierten, CTAB-verkapselten AuNRs. (B)-(D) zeigen die transiente Darstellung der Extinktionsspektren von biofunktionalisierten AuNRs während der Ätzung mit Kaliumcyanidlösung für verschiedene Funktionalisierungsmethoden nach ZHANG [127] (B), REINHARD [126] (C) und GOODING [129] (D).

5.2 CTAB-Ligandenaustausch und Biofunktionalisierung der AuNRs

Abbildung 5.3 zeigt vier zeitaufgelöste Serien an Extinktionsspektren mit einer Zeitauflösung von 6 s im Bereich von 450 nm bis 950 nm. Die für die Stabilitätsprüfung mittels Kaliumcyanidätzung verwendeten AuNRs besaßen eine mittlere Länge von 62.3 ± 9.0 nm (± 14 %) und einen mittleren Durchmesser von 16.5 ± 3.1 nm (± 19 %). Die *l*-LSPR-Bande war vor Beginn der Ätzung bei 779 nm lokalisiert. Die Konzentration der AuNR-Lösungen wurde vor Beginn der Ätzversuche auf einen Wert von $c = 760$ nmol·L⁻¹ eingestellt. Mit dem entsprechenden Extinktionskoeffizienten von $\epsilon = 4.59$ L·mol⁻¹cm⁻¹ bei einer *l*-LSPR-Wellenlänge von 779 nm (vgl. Kap. 3.3.2) ergab sich eine optische Dichte von 0.35. Abbildung 5.3(A) zeigt die Entwicklung der Extinktionsspektren von CTAB-umhüllten AuNRs über einen Zeitraum von 5 min nach der Zugabe von 20 µL Kaliumcyanidlösung. Es ist zu erkennen, dass die plasmonischen Resonanzbanden innerhalb von 5 min nahezu vollständig ihre Intensität verlieren. In den Abbildungen 5.3(B)-(D) ist die Entwicklung der Extinktionsspektren über einen Zeitraum von 30 min für drei verschiedene Protokolle des Ligandenaustauschs während der Ätzung mit Kaliumcyanidlösung dargestellt. In allen drei Methoden wurde CT(PEG)₁₂ im sechsfachen Überschuss zu CTAB als Austauschligand verwendet. Alle drei zeitaufgelösten Spektrenserien zeigen Restintensitäten der plasmonischen Resonanzbanden nach 30 min, was für einen - zumindest partiell - erfolgreichen Ligandenaustausch spricht, da die Stabilität der PEG-umhüllten im Vergleich zu den CTAB-umhüllten AuNRs in (A) gegenüber Kaliumcyanid erhöht wurde. Da die einmalige Zugabe der Gesamtmenge an Kaliumcyanid zu Beginn der Messung zu einer zu starken Konzentrationsheterogenität führen würde, wurde die Zugabe auf mehrere Schritte zu je 20 µL, die jeweils im Abstand von 5 min zugegeben wurden, aufgeteilt. Aufgrund von Platzmangel am optischen Aufbau und den damit verbundenen Messproblematiken während der Zugabe der Lösungen kam es zu leichten Artefakten in den optischen Messungen, die alle 5 min im zeitaufgelösten Spektrum sichtbar sind, aber für die Auswertung der Daten nicht maßgeblich entscheidend sind. Die Sprünge der optischen Dichte im Spektrum lassen sich mit einer großen Wahrscheinlichkeit auf Bewegungen der Küvette durch den Zugabeprozess des Kaliumcyanids zurückführen, die in einer leicht erhöhten oder verringerten Transmission resultieren.

Der Verlust der Extinktion in Abbildung 5.3(A) spricht für die Auflösung der AuNRs durch Bildung von [Au(CN)₂]⁻-Komplexen (vgl. Kap. 2.3.6). Die CTAB-Oberflächenliganden der AuNRs sind lediglich über elektrostatische Wechselwirkungen der Ammonium-Kopfgruppe des CTAB gebunden, was zur schnellen Auflösung

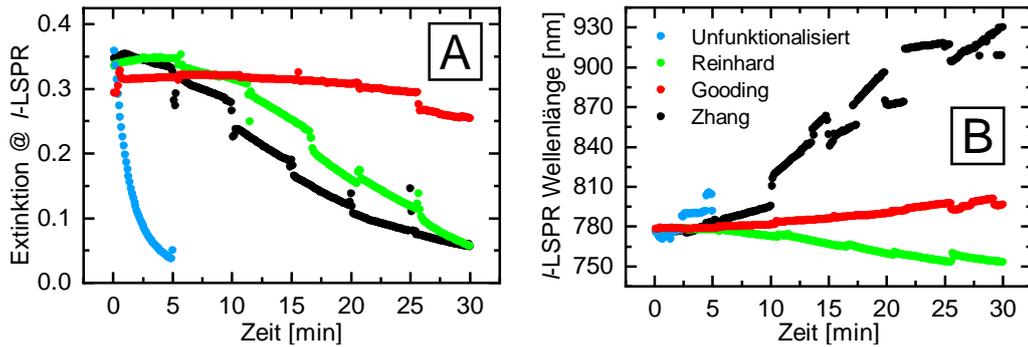


Abbildung 5.4 – (A) Auftragung der optischen Dichte an der *l*-LSPR-Wellenlänge gegen die Zeit während der zeitaufgelösten Ätzung von unfunktionalisierten und mittels drei verschiedener Methoden biofunktionalisierten AuNRs durch Kaliumcyanid. (B) Darstellung der *l*-LSPR-Wellenlänge der gleichen Proben über die Zeit während der Ätzung der AuNRs mit Kaliumcyanid.

der Goldatome an der AuNR-Oberfläche führt. Der geringe Schutz der AuNRs durch die CTAB-Liganden kann mit Hilfe eines Ligandenaustausches durch thiolierete PEG-Liganden und die daraus resultierende stärkere Wechselwirkung zwischen Gold und Schwefel erhöht werden, sodass zusätzlich zu der geringeren Cytotoxizität durch Verlust der CTAB-Liganden auch die langfristige Stabilität der Gesamtstruktur in wässrigen Lösungen erhöht wird.

Die Auswertung der zeitaufgelösten Extinktionsspektren ist in Abbildung 5.4 dargestellt. Dort sind in (A) die optische Dichte am Maximum der *l*-LSPR-Bande gegen die Zeit und in (B) die Lage der *l*-LSPR-Bande gegen die Zeit aufgetragen. Gut zu erkennen ist die starke Abnahme der Extinktion für die Probe der unfunktionalisierten, CTAB-umhüllten AuNRs (blau), deren optische Dichte bereits nach 5 min nahezu vollständig verschwunden ist. Die AuNRs, deren Liganden mittels der Protokolle nach ZHANG (schwarz) und REINHARD (grün) ausgetauscht wurden, zeigen einen miteinander vergleichbaren Intensitätsverlust der optischen Dichte am *l*-LSPR-Maximum, das in beiden Datensätzen nach 30 min auf etwas weniger als 20 % abgefallen ist. Dabei fällt die optische Dichte bei der Probe nach dem Protokoll von ZHANG zu Beginn der Untersuchung stärker und flacht dafür gegen Ende ab, sodass nach 30 min ein nahezu gleicher Wert erreicht wird wie bei dem Verlauf der Extinktion am *l*-LSPR-Maximum der Probe nach REINHARD. Den mit Abstand stabilsten Verlauf zeigen die AuNRs, die nach dem Protokoll von GOODING biofunktionalisiert wurden (rot). Die Extinktion am Maximum der *l*-LSPR-Bande der Probe ausgetauscht nach GOODING ist bis zu einer Zeit von 25 min nahezu kon-

5.2 CTAB-Ligandenaustausch und Biofunktionalisierung der AuNRs

stant. Bei allen drei ausgetauschten Proben scheint es, als würde die Extinktion am Maximum, dargestellt in (A), zu Beginn der Messungen ansteigen, doch dies muss ein Artefakt durch eine Bewegung der Küvette sein, aufgrund der es zur Messung einer höheren Extinktion kommt.

Abbildung 5.4(B) zeigt die Änderung der spektralen Lage der *l*-LSPR-Bande über die Zeit für alle vier Proben. Während des starken Intensitätsverlustes der unfunktionalisierten AuNR-Probe verschob die *l*-LSPR-Bande zu niedrigeren Energien. Ähnlich verhält es sich bei der Funktionalisierungsmethode nach ZHANG. Dort verschiebt die *l*-LSPR-Bande der AuNRs über die Zeit zu niedrigeren Energien (vgl. Abb. 5.3) und deutet damit eine Erhöhung des Aspektverhältnisses während des Ätzprozesses an. Folglich scheinen die Cyanidionen die Ligandenhülle der AuNRs zunächst an den lateralen Seiten zu durchdringen, was für einen erfolgreichen Ligandenaustausch an den Kappen aber einen weniger erfolgreichen an den lateralen Kristallfacetten sprechen würde. Eine homogene aber nicht vollständige Funktionalisierung der Gesamtoberfläche der AuNRs würde ebenfalls während des Ätzprozesses zu einer Erhöhung des Aspektverhältnisses führen. Da für eine spezifischere Aussage eine quantitative Untersuchung der Größe der AuNRs nach dem Ätzprozess notwendig wäre, beschränkt sich diese Arbeit an dieser Stelle auf einen Vergleich der Methoden zur Analyse der besten Funktionalisierungsmethode. Auch die Methode des Ligandenaustauschs nach GOODING zeigt eine minimale Verschiebung der *l*-LSPR-Bande zu niedrigeren Energien. Der Verlauf deutet, ähnlich wie bei dem Protokoll nach ZHANG oder den unfunktionalisierten AuNRs, auf eine homogene aber unter Umständen nicht vollständige Funktionalisierung der Oberfläche hin.

Die Verwendung des Protokolls nach REINHARD führt während des Ätzprozesses zu einer leichten Verschiebung der *l*-LSPR-Bande zu höheren Energien. Diese Methode ist damit die einzige der drei verwendeten, bei der es während des Ätzprozesses zu einer leichten Reduzierung des Aspektverhältnisses kommt. Die Reduzierung deutet auf eine stärkere Ätzung der Kappen im Vergleich zu den lateralen Kristallfacetten hin. Dies scheint in Folge der besseren Austauschwahrscheinlichkeit des CTAB durch CT(PEG)₁₂ an den Kappen der AuNRs, die durch den höheren Öffnungswinkel an den Kappen bedingt ist und eine instabilere Ligandenhülle an den lateralen Facetten nach sich ziehen würden, jedoch wenig logisch.

Aufgrund der sehr konstanten Extinktion am *l*-LSPR-Maximum und der stabilen *l*-LSPR-Bande mit einer nur leicht ausgeprägten Verschiebung zu niedrigeren Ener-

gien, wurden alle für die PPTT-Experimente verwendeten AuNRs nach der Methode von GOODING biofunktionalisiert. Eine weitere Studie dieser Dissertation zum notwendigen Überschuss der CT(PEG)₁₂-Liganden gegenüber dem CTAB führte zu Bestimmung des optimalen Überschusses auf einen Wert von zwölf.

5.3 Form und optische Eigenschaften der synthetisierten AuNRs

Die während der PPTT-Experimente verwendeten AuNRs besaßen eine mittlere Länge von 21 ± 5 nm ($\pm 24\%$) bei einem mittleren Durchmesser von 6.5 ± 2 nm ($\pm 31\%$). Ihre Biofunktionalisierung wurde durch den Ligandenaustausch von CTAB nach CT(PEG)₁₂ auf Grundlage der Funktionalisierung mit einem zwölffachen Überschuss nach der Methode von GOODING erreicht. Abbildung 5.5(A) zeigt ein Extinktionsspektrum der verwendeten PEGylierten AuNRs. Die *t*-LSPR-Bande ist bei 512 nm und die *l*-LSPR-Bande bei 690 nm lokalisiert. Damit liegt die plasmonische Resonanzfrequenz der AuNRs im biologischen Transparenzfenster der menschlichen Haut (vgl. Kap. 2.4). Abbildung 5.5(B) zeigt eine TEM-Aufnahme der verwendeten AuNRs. Der Maßstab beträgt 100 nm. In (C) sind die entsprechenden Größenverteilungen für Länge und Durchmesser der ultrakleinen AuNRs dargestellt. Die synthetischen Details finden sich in Kapitel 3.2.1. Basierend auf der Synthese der ultrakleinen AuNRs nach JIA [107] wurde im Rahmen dieser Dissertation die Synthese der absorptionsdominanten AuNRs mit einem Durchmesser unterhalb von 10 nm erfolgreich um den Faktor zehn hochskaliert. Die entsprechende Anpassung der Synthesevorschrift ermöglicht die Produktion großer Mengen dieser ultrakleinen AuNRs. Die Bestimmung der Länge und des Durchmessers der AuNRs erfolgte manuell über die Auszählung von mindestens 200 Partikeln aus TEM-Aufnahmen gleicher Vergrößerung.

Für die PPTT-Experimente, die in dieser Dissertation gezeigt wurden, kamen ultrakleine AuNRs zum Einsatz, da diese eine bessere Umwandlungseffizienz von elektromagnetischer Strahlung in Wärme besitzen. Entsprechende DDSCAT-Simulationen zeigten für ein Modell der synthetisierten AuNRs mit einem Durchmesser von 7.0 nm ($AR = 3.0$), dass der Absorptionsanteil der *l*-LSPR im Extinktionsspektrum bei 100 % und dementsprechend der Streuanteil bei 0 % liegt. AuNRs mit dem selben Aspektverhältnis aber einem Durchmesser von 15 nm kommen auf

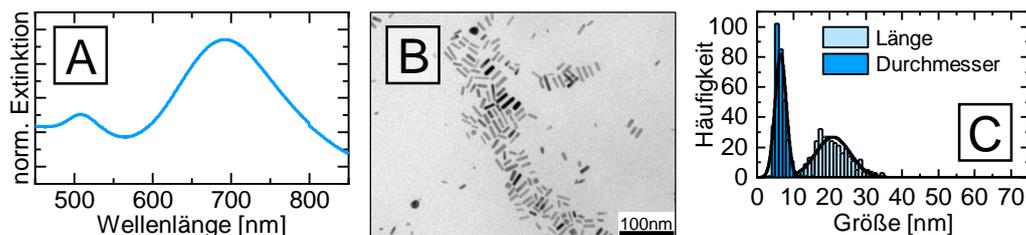


Abbildung 5.5 – Optische Daten und TEM-Aufnahmen der ultrakleinen AuNRs für die PPTT. (A) Gezeigt ist das Extinktionsspektrum der synthetisierten AuNRs. Die *t*-LSPR-Bande ist bei 512 nm und die *l*-LSPR-Bande bei 690 nm lokalisiert. (B) TEM-Aufnahme der verwendeten AuNRs. Der Maßstab beträgt 100 nm. (C) Histogramm der Größenverteilung aus 317 ausgezählten Partikeln. Die mittlere Länge der AuNRs beträgt 21 ± 5 nm ($\pm 24\%$) bei einem mittleren Durchmesser von 6.5 ± 2 nm ($\pm 31\%$).

einen Streuanteil von 4%. Vernachlässigt werden kann die Streuung im Extinktionsspektrum unterhalb eines Durchmessers von 10 nm. AuNRs mit einem entsprechenden Durchmesser werden in der Literatur folglich als besonders effizient für PPTT bezeichnet [107]. Zusätzlich zur Umwandlungseffizienz von elektromagnetischer Strahlung in Wärme spielt für die Experimente der spezifischen PPTT die Zellaufnahme eine entscheidende Rolle. Durch die Spezifität der Interaktion zwischen Aptamer-gekoppelten AuNRs und Rezeptoren auf der Zelloberfläche kann die Konzentration der AuNRs im Inneren der Zelle entscheidend erhöht und damit die Umwandlungseffizienz weiter gesteigert werden.

5.4 Anwendung der AuNRs als Energiekonverter in der PPTT

Die Inhalte des folgenden Kapitels sind in enger Zusammenarbeit mit Lisa PRISNER entstanden und wurden unter dem Titel „Monitoring the Death of Single BaF3 Cells under Plasmonic Photothermal Heating Induced by Ultrasmall Goldnanorods“ im *Journal of Material Chemistry B* zur Veröffentlichung akzeptiert [34].

Die Nutzung von biofunktionalisierten AuNRs in der plasmonischen Photothermalthherapie geht auf die plasmonischen Eigenschaften der Goldnanostrukturen zurück. Die Fähigkeit, elektromagnetische Strahlung durch plasmonische Effekte zu absorbieren, führt zur Energieumwandlung von Licht in Wärme und zu einem Temperaturanstieg der plasmonischen Strukturen, gefolgt vom Temperaturanstieg des

umgebenden Mediums. Auf dieser Grundlage können biofunktionalisierte AuNRs gezielt in das Tumorgewebe transportiert und im besten Fall zum Absterben der Tumorzellen genutzt werden. Nähere Details zur Energieumwandlung von elektromagnetischer Strahlung in Hitze finden sich in Kapitel 2.4.1. Die mögliche leichte Verschiebung der *l*-LSPR-Bande der verwendeten AuNRs durch die Biofunktionalisierung muss bei der Wahl sowohl der Funktionalisierungsmethode als auch der AuNRs für die Verwendbarkeit im biologischen Transparenzfenster der menschlichen Haut berücksichtigt werden (vgl. Kap. 2.4).

Wie bereits in Kapitel 2.4.5 diskutiert, sollte im Rahmen dieser Dissertation eine Methode zur Bestrahlung einer einzelnen BaF3-Zelle durch einen LASER sowie zur Auswertung des photothermalen Effektes auf die bestrahlte Zelle entwickelt werden. Dabei wurde Wert auf die mikroskopische Beobachtung der entsprechenden Zelle gelegt, da durch die morphologische Änderung der Zelle zwischen Apoptose und Nekrose unterschieden werden kann. Die Einfärbung der beobachteten Zellen durch den Viabilitätsfarbstoff Trypanblau erlaubt eine Aussage über die aktuelle Integrität der Zellmembran und folglich den Vitalitätszustand der Zelle.

Der optische Aufbau zur Beobachtung und Bestrahlung einer einzelnen Zelle wurde bereits in Kapitel 3.2.5 beschrieben. Im Folgenden wird zunächst im Detail auf die optische Auswertung einer einzelnen mit biofunktionalisierten AuNRs inkubierten BaF3-Zelle während der Photothermaltherapie und abschließend dann auf den Unterschied der Ergebnisse der PPTT-Experimente zwischen AuNRs mit und ohne spezifische Interaktion mit Rezeptoren auf den Oberflächen der BaF3-Zellen eingegangen.

5.4.1 PPTT Experimente an BaF3 Zellen inkubiert mit biofunktionalisierten AuNRs

Vor Beginn der eigentlichen Bestrahlungsexperimente mit inkubierten BaF3-Zellen wurden als Grundlage für die spätere Interpretation der Daten Negativtests durchgeführt. Diese Negativtests zielten zum einen auf die mögliche Cytotoxizität der AuNRs in Abhängigkeit der Inkubationszeit und zum anderen auf die Toxizität des Farbstoffs Trypanblau. Die Tests sollten sicherstellen, dass der Tod der Zellen ausschließlich auf die Bestrahlung der AuNRs in Zellinneren zurückgeführt werden kann.

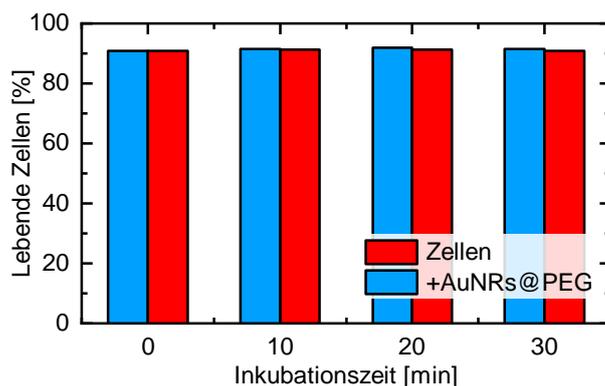


Abbildung 5.6 – Gezeigt ist der Vergleich der Überlebensraten zwischen BaF3-Zellen (rot) und mit PEGylierten AuNRs inkubierten BaF3-Zellen (blau) für verschiedene Inkubationszeiten. Die nicht mit AuNRs inkubierten Zellen wurden für die Inkubationszeitspanne ruhen gelassen.

Abbildung 5.6 zeigt die Überlebensrate von BaF3-Zellen im Vergleich zwischen nicht inkubierten und mit biofunktionalisierten (PEGylierten) AuNRs inkubierten Zellen für verschiedene Inkubationszeiten. Es ist zu erkennen, dass die Überlebensrate für alle acht Proben bei ungefähr 90 % liegt. Für die Bestimmung der Überlebensrate wurden jeweils 80 Zellen ausgezählt. Die Darstellung zeigt, dass unabhängig von der Inkubationszeit nur eine sehr geringe Cytotoxizität von den biofunktionalisierten AuNRs ausgeht. Die Ergebnisse verdeutlichen noch einmal den erfolgreichen Ligandenaustausch von CTAB zu CT(PEG)₁₂ und werden durch verschiedene Veröffentlichungen bestätigt [197–199]. Die Cytotoxizität des Trypanblaus wurde ohne zusätzliche Inkubationszeit 1 h nach der 1:1 Mischung einer Zelllösung mit einer wässrigen Lösung von Trypanblau ($c = 0.4\%$) bestimmt. Es wurde eine Überlebensrate von 100 % festgestellt. Diese Untersuchung stützen die Tauglichkeit von Trypanblau als Standardfarbstoff für den Nachweis von Nekrose [200].

Die Inkubation und Präparation der BaF3-Zellen mit biofunktionalisierten AuNRs wurde im Detail in Kapitel 3.2.4 diskutiert. Aufgrund der PEGylierung der AuNRs, können diese ausschließlich unspezifisch mit der Oberfläche der BaF3-Zellen interagieren. Während der Inkubation kommt es zur zellulären Aufnahme der AuNRs durch Endozytose (vgl. Kap. 2.4.3). Durch Bestrahlung einer einzelnen Zelle mit einem LASER der Wellenlänge 690 nm kommt es aufgrund der plasmonischen Eigenschaften der AuNRs zur Energieumwandlung der elektromagnetischen Strahlung in Wärme und in Abhängigkeit des Temperaturanstiegs zum apoptotischen oder nekrotischen Zelltod. Der Durchmesser des fokussierten LASER-Strahls be-

trug $13.7\ \mu\text{m}$, bei einer Laserleistung von $130\ \mu\text{W}$. Die Leistungsdichte des LASER betrug entsprechend $22\ \text{W}\cdot\text{cm}^{-2}$ und lag damit in einem üblichen Bereich für PPTT-Experimente [30, 201, 202]. Die lichtmikroskopische Verfolgung der Zellen erfolgte jeweils vor und in Abständen von 10 s nach Ende der Bestrahlungsdauer von 60 s.

Abbildung 5.7(A) zeigt lichtmikroskopische Aufnahmen einer mit AuNRs inkubierten BaF3-Zelle (Größe der Bildausschnitte: $47 \times 47\ \mu\text{m}^2$). Die Aufnahmen zeigen die morphologische Veränderung der Zelle. Zusätzlich zum Anstieg des Zelldurchmessers über den gesamten Zeitraum, verliert die Zelle nach etwa 850 s ihren klaren Umriss (schwarz markiert). Die Färbung der Zelle durch Interdiffusion des Trypanblaufarbstoffes beginnt nach etwa 300 s und deutet zu diesem Zeitpunkt den Verlust der Zellmembranintegrität an. Die weitere Analyse der einzelnen Aufnahmen erfolgte durch die Bestimmung des Zelldurchmessers sowie der Farbsättigung.

Abbildung 5.7(B) zeigt die Entwicklung der beiden untersuchten Parameter Zellgröße (rot) und Extinktion (schwarz) über die Zeit. Es ist zu erkennen, dass der Anstieg der Größe unmittelbar nach Beginn der Bestrahlung erfolgt und ein erstes Plateau nach einem Größenanstieg um etwa 40 % nach $t_1 = 300\ \text{s}$ erreicht. Anschließend stagniert die Entwicklung des Zelldurchmessers und bleibt für etwa 600 s auf einem konstanten Niveau. Bei einer Zeit $t_2 = 850\ \text{s}$ zeigt sich ein erneuter und sprunghafter Anstieg des Zelldurchmessers. Im Vergleich zur morphologischen Änderung der Zelle, kommt es direkt nach Ende der Bestrahlung nur zu einem sehr moderaten Anstieg der Zellextinktion. Erst bei einer Zeit $t = 360\ \text{s} > t_1$, kommt es zum Anstieg der Farbsättigung innerhalb der Zelle, verursacht durch die Interdiffusion des Farbstoffes Trypanblau. Der Anstieg erfolgt mit einer annähernd linearen Steigung m bis zum Zeitpunkt t_2 und flacht im Anschluss deutlich ab.

Abbildung 5.7(B) zeigt neben der Morphologie und Extinktion der mit AuNRs inkubierten Zelle auch die Extinktionsentwicklung einer Referenzzelle (blau), die nicht mit AuNRs inkubiert, aber unter gleichen experimentellen Bedingungen mit einem LASER bestrahlt wurde. Es ist zu erkennen, dass nach einer Bestrahlungszeit von 60 s kein signifikanter Anstieg der Extinktion erfolgt. Der Zelldurchmesser der Referenzzelle (nicht gezeigt) verhält sich vergleichbar und zeigt ebenfalls keine Änderung. Daraus folgt, dass während der PPTT-Experimente weder die alleinige Anwesenheit von AuNRs, noch die isolierte Bestrahlung der Zelle, sondern aus-

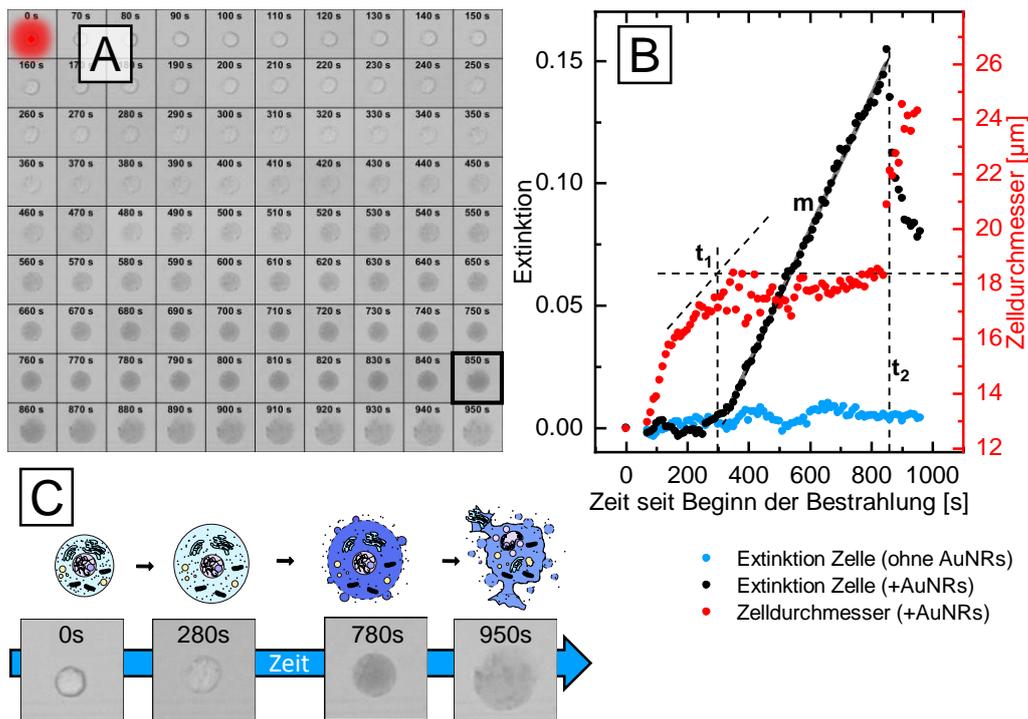


Abbildung 5.7 – Gezeigt sind die Beobachtung und Auswertung des photothermischen Effekts auf die Viabilität einer einzelnen BaF3-Zelle, inkubiert mit biofunktionalisierten AuNRs ($c = 1 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$, 30 min, 37°C , 5% CO_2). (A) zeigt lichtmikroskopische Aufnahmen ($47 \times 47 \mu\text{m}^2$) einer einzelnen BaF3-Zelle vor (0s) und zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Bestrahlung ($\geq 70 \text{ s}$) mit einem LASER der Wellenlänge 690 nm für 60 s mit einer Leistungsdichte von $22 \text{ W}\cdot\text{cm}^{-2}$ im Abstand von jeweils 10 s. In Graustufen dargestellt ist der Rotwert der RGB-Aufnahme des Auflichtmikroskops. Der LASER-spot ist in rot dargestellt. Die Größe des spots ist nicht maßstabsgetreu. (B) gibt einen Überblick über die Entwicklung der Morphologie und Farbsättigung der Zelle über einen Bereich von 950 s. In blau dargestellt ist der Extinktionsverlauf einer Referenz-BaF3-Zelle, die nicht mit AuNRs inkubiert, aber für 60 s mit einem LASER mit einer Wellenlänge von 690 nm bestrahlt wurde. Die schwarze Kurve zeigt die Extinktion der BaF3-Zelle aus (A), die mit biofunktionalisierten AuNRs inkubiert und für 60 s mit einem 690 nm LASER bestrahlt wurde. In rot dargestellt ist die Entwicklung der Größe des Zelldurchmessers über die Zeit von 950 s. Die Zeit $t = t_1$ markiert dabei den Zeitpunkt, an dem der Zelldurchmesser zunächst keine weitere Änderung erfährt und eine zwischenzeitliche Konstanz erreicht. Zum Zeitpunkt $t = t_2$ kommt es zur vollständigen Lyse der Zelle, die durch einen rapiden Anstieg des Zelldurchmessers sowie ein Absinken der Farbsättigung deutlich wird. Die Steigung m beschreibt die Änderung der Farbsättigung im Zeitbereich $t_1 < t \leq t_2$. Die gestrichelten Linien dienen als optische Orientierungshilfe. (C) Gezeigt sind Schemata mit den passenden Mikroskopaufnahmen der vier Schlüsselschritte während des Zelltods bei $t = 0$, $t < t_1$, $t_1 < t < t_2$ und $t > t_2$.

schließlich die Kombination aus plasmonischen AuNRs und elektromagnetischer Strahlung zum Zelltod geführt hat.

Die Ergebnisse der Abbildungen 5.7(A) und (B) deuten auf einen nekrotischen Zelltod hin (vgl. Kap. 2.4.2). Dieser äußert sich in dem Fehlen apoptotischer Vesikelbildung und einem schnellen Anstieg des Zelldurchmessers, bedingt durch den Verlust der Zellfunktionen zur Aufrechterhaltung der Homöostase [203, 204]. Als Konsequenz der Nekrose, kann es im Anschluss an das Anschwellen zur vollständigen Lyse der Zelle kommen, die in Abbildung 5.7 als vollständiger Verlust der Zellmembran und der daraus folgenden, sprunghaften Vergrößerung des Zelldurchmessers bei $t = t_2$ zu erkennen ist. Auch die Anfärbung der Zelle zu einem frühen Zeitpunkt während des Zelltodprozesses durch Trypanblau lässt sich als Hinweis auf einen nekrotischen Zelltod deuten [43, 203, 205–209]. Zusammenfassend ist in Abbildung 5.7(C) eine Korrelation zwischen dem schematischen Ablauf der Nekrose und den vier Schlüsselschritten während des PPTT-Experiments gezeigt. Schritt 1 entspricht der Zelle vor der Bestrahlung zum Zeitpunkt $t = 0$ s. Schritt 2 zeigt das Anschwellen der Zelle ohne den gleichzeitigen Anstieg der Farbsättigung zu einem Zeitpunkt $t < t_1$. In Schritt 3 ist eine angefärbte Zelle zur Zeit $t_1 < t < t_2$ dargestellt. Schritt 4 zeigt die Zelle direkt nach der vollständigen Lyse bei einer Zeit $t > t_2$.

Die nekrotische Änderung der Zellmorphologie sowie der Zeitversatz zwischen dem Anschwellen der Zelle und dem Beginn der Einfärbung deuten darauf hin, dass die Schädigung der Zelle durch Bestrahlung der AuNRs nicht vorwiegend an der Oberfläche der Zelle, sondern im Inneren der Zelle stattfindet. Dadurch kommt es nicht primär zur Schädigung der Zellmembran, sondern zunächst zur Schädigung wichtiger Zellkompartimente, die unter anderem zum Verlust der Homöostase führen. Bei einer direkten Schädigung der Zellmembran und dem entsprechenden Verlust der Integrität, käme es auf einer deutlich kürzeren Zeitskala zur Einfärbung der Zelle durch den Farbstoff Trypanblau [184].

Es ist allgemein anerkannt, dass Goldnanostrukturen nach der Endozytose als Fremdkörper erkannt und in frühen Endosomen akkumuliert werden [210–218]. Die Zusammenführung der endosomalen Vesikel zu späten Endosomen und später zu Lysosomen dienen der Zelle als Möglichkeit zur Zersetzung und Verdauung von Proteinen und Fremdkörpern [219]. Während der verschiedenen Schritte der Zusammenführung der Vesikel kommt es zu einem Absinken des pH-Wertes auf etwa

5 [213]. Da das Ausbrechen der AuNRs aus den Lysosomen eher unwahrscheinlich ist, da keine endosomalen Fluchtstrategien implementiert wurden, kann davon ausgegangen werden, dass die biofunktionalisierten AuNRs nach der Zellaufnahme auch in unseren Experimenten in den Lysosomen lokalisiert sind.

Eine Schädigung der Lysosomen kann zur Ausschüttung von Hydrolasen und zur Absenkung des pH-Wertes im Cytosol führen. Dadurch kommt es zu Fehlfunktionen in wichtigen Signalkaskaden und beispielsweise zum Verlust der Homöostase, also der Fähigkeit der Zelle, dynamische Gleichgewichte aufrecht zu erhalten [220]. Ein Beispiel für eine solche Einschränkung ist der Verlust der Fähigkeit Ionen-gleichgewichte zwischen dem Inneren und dem Äußeren der Zelle aufrecht zu erhalten [221, 222], weswegen osmotische Effekte zum Anschwellen der Zelle führen. Entsprechende Untersuchungen stellten einen direkten Zusammenhang zwischen der Beschädigung der Lysosomen und der Störung von essentiellen Zellfunktionen sowie dem nekrotischen Zelltod her [220]. Die Kombination aus der Akkumulation der AuNRs in den Lysosomen und den Auswirkungen der lysosomalen Beschädigung, die zum Zelltod durch Nekrose führen können, lassen den Schluss zu, dass es während der PPTT-Experimente zur photothermalen Wärmeentwicklung der AuNRs in den Lysosomen kommt. In Folge dessen kommt es zur Störung von essentiellen Zellfunktionen wie der Homöostase, deren Auswirkungen zu der zeitversetzten Einfärbung der Zelle durch Trypanblau führt.

5.4.2 Verbesserung der PPTT-Effizienz durch die spezifische Interaktion von BaF3-Zellen mit AIR3A-gekoppelten AuNRs

Die in den Kapiteln 3.3.1 und 5.4.1 beschriebene Methode zur Durchführung und Auswertung von PPTT-Experimenten wurde in dieser Dissertation für den Vergleich der PPTT-Effizienz zwischen spezifischen (Aptamer-gekoppelt) und unspezifischen (PEGyliert) biofunktionalisierten AuNRs angewendet. Dabei besaßen beide AuNR-Proben eine doppelte PEG-Hülle (vgl. Kap. 3.2.4) um die Größe beider AuNR-Proben und damit die Diffusionsraten weiterhin miteinander vergleichen zu können. Beide Proben basierten auf einem Ligandenaustausch des CTAB gegen CT(PEG)₁₂ (vgl. Kap 2.3.6), sodass eine neue Oberfläche mit Carbonsäuregruppen für die weitere chemische Kopplung entsteht. Im Falle der unspezifischen AuNRs, wurde diese Oberfläche über eine verbrückende Kondensation mit einem primären

Amin ($\text{CA}(\text{PEG})_{12}$) amidiert, sodass wiederum eine Oberfläche mit unfunktionalisierten Carbonsäuregruppen entstand. Im Falle der spezifischen AuNRs wurden 10 % der zweiten PEG-Hülle durch das Aptamer AIR3A ausgetauscht, dass wiederum über den selben EDC-NHS-Kopplungsmechanismus amidiert wurde. Durch die hohe Spezifität des Aptamers AIR3A zum IL6-Rezeptor (vgl Kap. 2.4.5) kann eine spezifische Interaktion zwischen beiden Partnern genutzt werden, um die Effizienz der Zellaufnahme der AuNRs zu erhöhen. Weitere Details zur Inkubation der BaF3-Zellen mit den AuNR-Proben sind in Kapitel 3.2.4 diskutiert. Weiterhin sind die Bestrahlungsbedingungen für eine bessere Vergleichbarkeit beider Proben gleich gehalten. Die Bestrahlung erfolgte mit einem LASER der Wellenlänge 690 nm für 60 s bei einer Leistungsdichte von $22 \text{ W}\cdot\text{cm}^{-2}$. Lichtmikroskopische Aufnahmen wurden vor und alle 10 s nach Ende der Bestrahlungszeit angefertigt.

Abbildung 5.8(A) zeigt die Entwicklung des Zelldurchmessers (rot) und der Zellextinktion (schwarz) über die Zeit für unspezifische (oben) und spezifische AuNRs (unten). Beide Kurven zeigen Ähnlichkeiten mit dem bereits gezeigten Kurvenverlauf in Abbildung 5.7(B). In beiden Fällen kommt es unmittelbar nach Ende der Bestrahlung zum Anschwellen der Zelle und zum Anstieg des Zelldurchmessers, der bei der Zeit $t_1 = 200 \text{ s}$ in beiden Fällen ein Plateau erreicht. Anschließend verhält sich der Zelldurchmesser annähernd konstant bis es zur Zeit $t = t_2$ zum erneuten und sprunghaften Anstieg des Zelldurchmessers kommt. Das gezeigte Verhalten deutet auf eine vollständige Lyse der Zellen hin. In diesem Fall unterscheidet sich t_2 für beide Experimente und liegt für die spezifischen AuNRs bei $t_2 = 380 \text{ s}$ und für die unspezifischen AuNRs bei $t_2 = 640 \text{ s}$.

Im Gegensatz zum Zelldurchmesser verhält sich die Extinktion der spezifischen und unspezifischen Zellen anders als die Extinktion der Zelle, die in Abbildung 5.7 dargestellt ist. Beide Zellen in Abbildung 5.8(A) zeigen einen leichten Anstieg der Extinktion unmittelbar nach Ende der Bestrahlung bei $t < t_1$, der in dieser Form in Abbildung 5.7(B) nicht zu erkennen war. Dieser frühe Anstieg könnte auf das Eindringen einer kleinen Menge an Trypanblau hinweisen. Unter Berücksichtigung der Abbildung 5.9 ist es wahrscheinlicher, dass der leichte Anstieg eher ein Artefakt der Auswertung der lichtmikroskopischen Aufnahmen sein könnte. Abbildung 5.9 zeigt für beide Zellen eine leichte Änderung des Kontrastes, die auf die Änderung der Zellmorphologie zurückzuführen ist und sich in den lichtmikroskopischen Aufnahmen als scheinbare Farbänderung darstellt. Der leichte Anstieg der Extinktion kann zudem deutlich von dem linearen Anstieg der Extinktion - be-

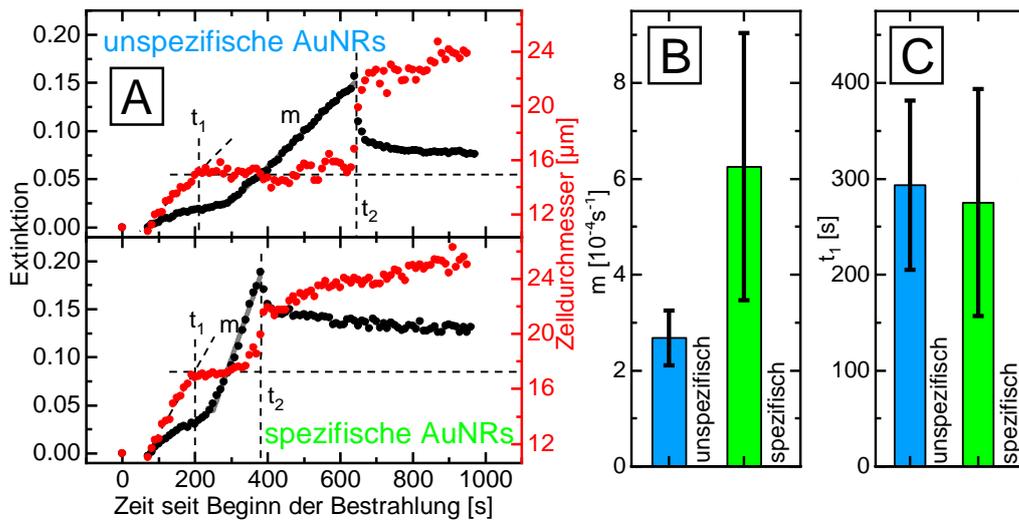


Abbildung 5.8 – Vergleich des plasmonisch-photothermalen Effektes zwischen spezifisch an das Aptamer AIR3A gekoppelten und unspezifischen (PEGylierten) AuNRs während der Bestrahlung von einzelnen Zellen nach der Inkubation dieser Zellen mit der jeweiligen AuNR Probe ($c = 1 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$, 30 min, 37°C , 5 % CO_2). Die Bestrahlung erfolgte mit einem LASER der Wellenlänge 690 nm für 60 s bei einer Leistungsdichte von $22 \text{ W}\cdot\text{cm}^{-2}$. (A) Entwicklung der Extinktion und des Durchmessers von Zellen inkubiert mit AuNRs, deren biofunktionalisierte Oberfläche in einem zweiten Schritt mit $\text{CA}(\text{PEG})_{12}$ abgesättigt (unspezifisch) oder zu 10 % an das Aptamer AIR3A gekoppelt wurde (spezifisch). Die weitere Absättigung der zweiten Ligandenschicht der spezifischen AuNRs erfolgte mit $\text{CA}(\text{PEG})_{12}$. Die gestrichelten Linien dienen als optische Orientierungshilfe bei der Bestimmung von t_1 und t_2 . Die entsprechenden lichtmikroskopischen Aufnahmen sind in Abbildung 5.9 dargestellt. (B) Mittelwert und Standardabweichung ($n = 6$) der Steigung im linearen Bereich der Experimente aus (A). (C) Mittelwert und Standardabweichung der Zeit t_1 für Zellen, inkubiert mit spezifischen und unspezifischen AuNRs.

ginnend kurz nach t_1 - unterschieden werden, der wiederum mit Hilfe der Mikroskopaufnahmen in Abbildung 5.9 deutlich auf die Interdiffusion des Trypanblaus zurückzuführen ist. Die Steigung m des linearen Bereichs und damit die Rate, mit der das Trypanblau in die Zellen diffundiert, unterscheidet sich signifikant für mit spezifisch AuNRs inkubierten Zellen im Vergleich zu mit unspezifischen AuNRs inkubierten Zellen. Die mit spezifischen AuNRs inkubierte Zelle zeigt eine deutlich höhere Steigung im linearen Bereich. Dies deutet auf einen höheren Verlust der Membranintegrität hin, als dies für die mit unspezifischen AuNRs inkubierte Zelle der Fall ist. Es liegt nahe, dass der stärkere Verlust der Zellmembranintegrität auf eine stärkere Schädigung der inneren Zellkompartimente durch photothermale Erhitzung zurückzuführen ist. Die stärkere Hitzeentwicklung kann wiederum über die

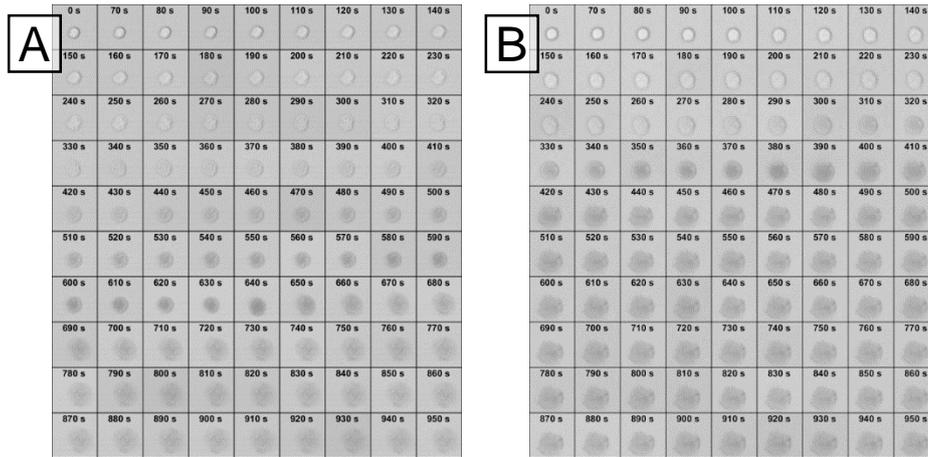


Abbildung 5.9 – Beobachtung des plasmonisch-photothermalen Effektes der in Abbildung 5.8(A) gezeigten Messungen von unspezifischen (A) und spezifischen (B) AuNRs. Die einzelnen Zellen wurden mit Hilfe eines LASERS bei einer Wellenlänge von 690 nm für 60 s mit einer Leistungsdichte von $22 \text{ W}\cdot\text{cm}^{-2}$ bestrahlt, nachdem sie mit spezifischen, bzw. unspezifischen AuNRs inkubiert wurden ($c = 1 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$, 30 min, 37°C , 5 % CO_2). Die Helligkeit des Satzes an lichtmikroskopischen Aufnahmen (Rotkanäle) in (B) wurde zur besseren Vergleichbarkeit verstärkt.

höhere AuNR-Konzentration in der Zelle begründet werden und ist auf die höhere Interaktion der spezifischen, aptamer-gekoppelten AuNRs mit der Zelloberfläche zurückzuführen.

Der Anstieg des gemessenen Zelldurchmessers bei gleichzeitigem Abfall der Zellextinktion in Abbildung 5.8(A) bei einer Zeit von $t = t_2$ ist auf die vollständige Lyse der Zellen zurückzuführen. Der Verlust der Zellmembran führt zu einer spontanen Ausschüttung der inneren Zellkompartimente in das umgebende Medium und wird in den lichtmikroskopischen Aufnahmen als spontaner Anstieg des Zelldurchmessers wahrgenommen. Gleichzeitig führt die Ausschüttung der Zellkompartimente zur Verringerung der Trypanblau-Konzentration im untersuchten Bereich, weshalb der Extinktionswert nach einer Zeit von $t = t_2$ rapide abfällt.

Die in Abbildung 5.8(A) gezeigten Daten sind zwei repräsentative Beispiele einer statistischen Untersuchung des Vergleichs der Auswirkungen des photothermalen Effektes von Zellen inkubiert mit spezifischen und unspezifischen AuNRs. Die gezeigten Daten der beiden Zellen gehören zu einem Datensatz aus zwölf Zellen, von denen jeweils sechs mit spezifischen und unspezifischen AuNRs inkubiert wurden. Qualitativ zeigen alle Datensätze einen in Abhängigkeit ihrer Spezifität ähnlichen

5.4 Anwendung der AuNRs als Energiekonverter in der PPTT

Verlauf, sodass die Parameter m , t_1 und t_2 aller zwölf Zellen bestimmt werden konnten.

Abbildung 5.8(B) und (C) zeigen die mittlere Steigung m und die mittlere Zeit t_1 mit den entsprechenden Standardabweichungen für beide Datensätze an Zellen, inkubiert mit spezifischen (grün) und unspezifischen (blau) AuNRs. Es ist zu erkennen, dass die Steigung m für die mit spezifischen AuNRs inkubierten Zellen im Vergleich zu den unspezifischen auch im Mittel signifikant größer ist. Dabei ist die Abweichung der einzelnen Messgrößen vom Mittelwert der Zellen verhältnismäßig groß, da jede Zelle einen einzelnen Organismus darstellt, der unter photothermaler Behandlung unterschiedlich reagiert. Dennoch kommt es nicht zur Überlappung der beiden Standardabweichungen und folglich zu einem statistisch signifikanten Unterschied der Steigungen für beide Systeme. Dies spricht für einen Anstieg der PPTT-Effizienz durch eine Erhöhung der Zellaufnahme der AuNRs in Folge der spezifische Interaktion des Aptamers mit der Zelloberfläche. Im Gegensatz zum unterschiedlichen Verhalten der Steigung m zeigt die Statistik der Zeit t_1 in Abbildung 5.8(C) ein ähnliches Verhalten für Zellen inkubiert mit spezifischen und unspezifischen AuNRs. Das Anschwellen der Zelle bei $t < t_1$, das als Konsequenz des Verlustes der Homöostase eintritt, scheint in dem Moment zu enden, in dem die Zellmembran ihre Integrität verliert. Dadurch kommt es zur Stagnation des Anstiegs des Zelldurchmessers bei $t = t_1$, auf dessen Grundlage t_1 bestimmt wurde. Zu diesem Zeitpunkt des Verlustes der Zellmembranintegrität ist die Zelle nicht mehr in der Lage, Trypanblau aus der Zelle zu exkludieren, sodass es zur Diffusion des Trypanblaus in die Zelle und zur entsprechenden Einfärbung kommt. Die Untersuchungen deuten an, dass die Zeit t_1 durch die Zeit vorgegeben wird, welche die Zelle auf ihrem nekrotischen Pfad benötigt, um nach Schädigung der Zellkompartimente ihre Zellmembranintegrität zu verlieren. Diese Zeit scheint in erster Näherung unabhängig von der Konzentration der AuNRs in der Zelle zu sein.

Wie bereits erwähnt, zeigt Abbildung 5.8(B) eine unterschiedliche Standardabweichung der gemessenen Steigung m für Zellen, inkubiert mit spezifischen und unspezifischen AuNRs. Es scheint, dass die Steigung für eine unspezifische Interaktion der AuNRs mit der Zelloberfläche für alle einzelnen Messungen relativ ähnlich ist, wohingegen die Standardabweichung bei einer spezifischen Aufnahme der AuNRs deutlich vergrößert ist, was auf die Vielzahl der zu berücksichtigenden Faktoren für eine spezifische Interaktion zurückzuführen ist. Beispielsweise spielt für die spezifische Interaktion der AuNRs die Anzahl der IL6-Rezeptoren eine entscheidende

5 *Biofunktionalisierte AuNRs als Energiekonverter in der PPTT*

Rolle, was zu einer unterschiedlichen Spezifität der einzelnen Zellen und damit zu einer höheren Standardabweichung führt.

6 Zusammenfassung

Diese Doktorarbeit wurde über einen Zeitraum von drei Jahren im Arbeitskreis von Prof. Dr. Alf Mews am Institut für Physikalische Chemie der Universität Hamburg angefertigt und setzt sich grundsätzlich aus der Bearbeitung von zwei miteinander verwandten Forschungsfeldern zusammen. Dabei lag der Fokus im ersten Schritt auf der Synthese und anschließenden Formmodifikation von AuNRs zur Manipulation der *l*-LSPR-Bande im sichtbaren und nahinfraroten Spektralbereich des Extinktionsspektrums. Im zweiten Schritt wurden AuNRs, deren *l*-LSPR-Bande spektral im biologischen Transparenzfenster der menschlichen Haut lokalisiert waren, als Energiekonverter für plasmonische Photothermaltherapie in lebenden Zellen eingesetzt und dabei das Verhalten der Zellen im Anschluss an die Bestrahlung untersucht.

Die Ergebnisse der Formmodifikation sind in Kapitel 4 im Detail erläutert. Die entsprechende Beschreibung der Synthese findet sich in Kapitel 3.2.1. Der Fokus der systematischen Formmodifikation von AuNRs lag während der Experimente auf der Untersuchung des Reaktionsmechanismus sowie der Erstellung eines Modells für die Voraussage der Änderung der optischen Eigenschaften durch die Formmodifikation. Das gewonnene Wissen sollte im Anschluss genutzt werden, um die plasmonische Resonanzfrequenz der AuNRs nach der Synthese gezielt auf die immer gleiche *l*-LSPR-Resonanz einzustellen und somit durch post-synthetische Modifikation exakt gleichbleibende optische Eigenschaften über verschiedene AuNR-Synthesen zu gewährleisten. Kapitel 4.2.2 beschreibt im Detail die Untersuchung der Komproportionierungsreaktion. Dabei wurden AuNRs nach der Synthese aufgereinigt und anschließend - unter bestimmten synthetischen Bedingungen - mit Au^{3+} -Ionen versetzt. Die entsprechende Komproportionierungsreaktion zwischen Au^0 und Au^{3+} führte zur Auflösung der in den AuNRs gebundenen Au^0 -Atome unter der Bildung von Au^+ -Ionen und konnte mit Hilfe von optischen und elementaranalytischen Methoden bestätigt werden. Anschließend wurde eine AuNR-Probe durch die gezielte Zugabe von definierten Au^{3+} -Mengen unterschiedlich modifiziert. Die entsprechende Untersuchung mittels TEM-Aufnahmen in Kapitel 4.2.4 zeigte eine reine Ver-

kürzung der Länge der AuNRs bei konstantem Durchmesser. Es wurde gezeigt, dass dieser Effekt vor allem auf der erhöhten Reaktivität der AuNR-Kappen gegenüber den lateralen Facetten zurückzuführen ist. Die Verkürzung führte zu einer Reduzierung des Aspektverhältnisses (Verhältnis aus Länge und Durchmesser) der AuNRs und zu einer Verschiebung der *l*-LSPR-Bande zu höheren Energien. Die gute Anwendbarkeit dieser milden Oxidationsmethode äußert sich auch in dem linearen Zusammenhang zwischen der Au^{3+} -Zugabemenge und der Wellenlänge der *l*-LSPR-Bande. Über diesen Zusammenhang war es möglich die *l*-LSPR-Bande von AuNRs über das gesamte sichtbare und NIR-Spektrum zu verschieben. Darüber hinaus konnte die *l*-LSPR-Bande von AuNRs mit einem niedrigeren Ausgangs-Aspektverhältnis in einen spektralen Bereich unterhalb von 600 nm verschoben werden (Kapitel 4.2.5). Die direkte monodisperse Synthese solcher AuNRs wurde bisher noch nicht gezeigt, was den Einsatz von post-synthetischen Modifikationsmethoden sehr interessant macht. Insbesondere eine milde Oxidationsmethode wie die in dieser Dissertation systematisch untersuchte Komproportionierung mit einer vergleichsweise niedrigen Reaktionsrate ermöglicht die exakte Einstellung der gewünschten optischen Eigenschaften. Abschließend wurde in Kapitel 4.2.6 aus den gesammelten Daten und basierend auf einem geometrischen Ansatz unter Berücksichtigung der Konzentration der AuNRs ein Modell zur Vorhersage und Justierung der optischen Eigenschaften in Abhängigkeit des Durchmessers der AuNR-Probe erstellt und dieses experimentell verifiziert. Die Vorhersagen des Modells zeigen bei einer ursprünglichen AuNR-Länge von 56.1 nm und unter konstantem AuNR-Durchmesser eine Genauigkeit in der Längenmodifikation von 0.7 nm zwischen den im TEM aufgenommenen und den berechneten Daten. Die Voraussage der spektralen Lage der *l*-LSPR war mit einer Abweichung von ± 5 nm möglich.

Im zweiten Teil der Arbeit wurden ultrakleine, biofunktionalisierte AuNRs mit sehr hoher Absorptionseffizienz und einer *l*-LSPR-Bande im Transparenzfenster der menschlichen Haut als Energiekonverter für PPTT verwendet. Die entsprechenden Ergebnisse finden sich in Kapitel 5. Die Biofunktionalisierung der AuNRs wurde in den Kapiteln 5.1 und 5.2 diskutiert. Der Fokus der Experimente lag auf der Beobachtung von einzelnen mit AuNRs inkubierten BaF3-Zellen sowie der Bestimmung von zwei optisch auswertbaren Parametern. Mit Hilfe eines mikroskopischen Aufbaus, der gleichzeitig die individuelle Bestrahlung einzelner Zellen ermöglichte (Kapitel 3.2.5), wurden nach Ende der LASER-Bestrahlungsdauer von 60 s jeweils in Abständen von 10 s lichtmikroskopische Aufnahmen gemacht und sowohl die

Entwicklung des Zelldurchmessers als auch die Farbsättigung durch Interdiffusion von Trypanblau über die Zeit bestimmt. Durch das charakteristische Anschwellen der Zelle konnte der Zelltod der BaF3-Zellen eindeutig dem nekrotischen Verlauf zugeordnet werden (Kapitel 5.4). Dabei wurde ein zeitlicher Versatz zwischen dem Beginn der morphologischen Änderung und dem Anstieg der Farbsättigung festgestellt. Dieser Versatz spricht für eine Schädigung der inneren Zellkompartimente durch den photothermale Effekt, der durch in die Zelle aufgenommene AuNRs induziert wurde. Bei einer direkten Schädigung der Zellmembran durch die PPTT wäre kein Zeitversatz zwischen der Änderung der Zellmorphologie und dem Anstieg der Farbsättigung zu erwarten, da Trypanblau nur bei einem Verlust der Zellmembranintegrität in die Zelle diffundieren kann. Vielmehr wird vermutet, dass die Schädigung der Lysosomen, in welche die AuNRs bei der Aufnahme in die Zelle durch Endozytose gelangen sollen, für die Störung wichtiger Zellfunktionen durch Ausschüttung von Hydrolasen und die spontane Änderung des pH-Wertes im Cytosol sorgen. Als Folge des Verlustes wichtiger Zellfunktionen und der Schädigung von Zellkompartimenten, scheint es zu einem zeitversetzten Verlust der Zellmembranintegrität zu kommen, der dann die Interdiffusion des Trypanblaus ermöglicht. Es konnte zudem in Kapitel 5.4.2 gezeigt werden, dass die Effizienz der PPTT durch spezifische Interaktion von Aptamer AIR3A-gekoppelten AuNRs mit den IL6-Rezeptoren an der Oberfläche der BaF3-Zellen signifikant erhöht wurde. Dieser Effekt wurde auf die in der Literatur gezeigte Erhöhung der Konzentration von Goldnanostrukturen durch spezifische Interaktion mit Zellen zurückgeführt, da eine stärkere Akkumulation von AuNRs bei der PPTT zum stärkeren Temperaturanstieg und anschließend zu einer schnelleren Schädigung der Zellmembran sowie dem Verlust der Zellmembranintegrität führt.

Teile der Ergebnisse des Kapitels 5.4 wurden in geteilter Erstautorschaft mit Lisa PRISNER unter dem Titel „Monitoring the Death of Single BaF3 Cells under Plasmonic Photothermal Heating Induced by Ultrasmall Goldnanorods“ im *Journal of Material Chemistry B* zur Veröffentlichung akzeptiert [34].

Literatur

- [1] John Chapman, Tom Higham, Vladimir Slavchev, Bisserka Gaydarska und Noah Honch. „The social context of the emergence, development and abandonment of the Varna cemetery, Bulgaria“. In: *European Journal of Archaeology* 9.2-3 (2006), S. 159–183. DOI: 10.1177/1461957107086121 (siehe S. 1).
- [2] V M Goldschmidt, Lars Thomassen, F Ulrich, Thomas Fredrik Weiby Barth, Gulbrand Oscar Johan Lunde, D Holmsen und William H Zachariasen. *Geochemische Verteilungsgesetze der Elemente Teil V: Isomorphie und Polymorphie der Sesquioxide. Die Lanthaniden-Kontraktion und Ihre Konsequenzen*. German. Oslo: Im Auftrag von J. Dybwad, 1925 (siehe S. 1).
- [3] Pekka Pyykkö. „Theoretical Chemistry of Gold“. In: *Angewandte Chemie International Edition* 43.34 (2004), S. 4412–4456. DOI: 10.1002/anie.200300624 (siehe S. 2).
- [4] Rajib Ghosh Chaudhuri und Santanu Paria. „Core/Shell Nanoparticles: Classes, Properties, Synthesis Mechanisms, Characterization, and Applications“. In: *Chemical Reviews* 112.4 (2012), S. 2373–2433. DOI: 10.1021/cr100449n (siehe S. 2, 5).
- [5] Susie Eustis und Mostafa A. El-Sayed. „Why gold nanoparticles are more precious than pretty gold: Noble metal surface plasmon resonance and its enhancement of the radiative and nonradiative properties of nanocrystals of different shapes“. In: *Chemical Society Reviews* 35.3 (2006), S. 209–217. DOI: 10.1039/b514191e (siehe S. 2, 5).
- [6] Luis M. Liz-Marzán. „Nanometals“. In: *Materials Today* 7.2 (2004), S. 26–31. DOI: 10.1016/S1369-7021(04)00080-X (siehe S. 2).
- [7] Masatake Haruta. „Novel catalysis of gold deposited on metal oxides“. In: *Catalysis Surveys from Japan* 1.1 (1997), S. 61–73. DOI: 10.1023/A:1019068728295 (siehe S. 2).
- [8] Avelino Corma und Hermenegildo Garcia. „Supported gold nanoparticles as catalysts for organic reactions“. In: *Chemical Society Reviews* 37.9 (2008), S. 2096. DOI: 10.1039/b707314n (siehe S. 2).

- [9] Hai-long Jiang, Bo Liu, Tomoki Akita, Masatake Haruta, Hiroaki Sakurai, Kobe Uni V und Nada Ku. „Au @ ZIF-8 : CO Oxidation over Gold Nanoparticles Deposited to Metal - Organic Framework There has been a rapidly growing interest in Au catalysts since“. In: *J. Am. Chem. Soc.* 2 (2009), S. 11302–11303 (siehe S. 2).
- [10] Manolis Stratakis und Hermenegildo Garcia. „Catalysis by supported gold nanoparticles: Beyond aerobic oxidative processes“. In: *Chemical Reviews* 112.8 (2012), S. 4469–4506. DOI: 10.1021/cr3000785 (siehe S. 2).
- [11] Xi Chen, Huai-Yong Zhu, Jin-Cai Zhao, Zhan-Feng Zheng und Xue-Ping Gao. „Visible-Light-Driven Oxidation of Organic Contaminants in Air with Gold Nanoparticle Catalysts on Oxide Supports“. In: *Angewandte Chemie International Edition* 47.29 (2008), S. 5353–5356. DOI: 10.1002/anie.200800602 (siehe S. 2).
- [12] Colleen L. Nehl, Hongwei Liao und Jason H. Hafner. „Optical properties of star-shaped gold nanoparticles“. In: *Nano Letters* 6.4 (2006), S. 683–688. DOI: 10.1021/nl1052409y (siehe S. 2).
- [13] Pandian Senthil Kumar, Isabel Pastoriza-Santos, Benito Rodríguez-González, F Javier García de Abajo und Luis M Liz-Marzán. „High-yield synthesis and optical response of gold nanostars“. In: *Nanotechnology* 19.1 (2008), S. 015606. DOI: 10.1088/0957-4484/19/01/015606 (siehe S. 2).
- [14] Christopher G Khoury und Tuan Vo-Dinh. „Gold {Nanostars} {For} {Surface}-{Enhanced} {Raman} {Scattering}: {Synthesis}, {Characterization} and {Optimization}“. In: *The Journal of Physical Chemistry C* 112.48 (2008), S. 18849–18859. DOI: 10.1021/jp8054747 (siehe S. 2).
- [15] S. Shiv Shankar, Akhilesh Rai, Balaprasad Ankamwar, Amit Singh, Absar Ahmad und Murali Sastry. „Biological synthesis of triangular gold nanoprisms“. In: *Nature Materials* 3.7 (2004), S. 482–488. DOI: 10.1038/nmat1152 (siehe S. 2).
- [16] Jill E. Millstone, Sungho Park, Kevin L. Shuford, Lidong Qin, George C. Schatz und Chad A. Mirkin. „Observation of a quadrupole plasmon mode for a colloidal solution of gold nanoprisms“. In: *Journal of the American Chemical Society* 127.15 (2005), S. 5312–5313. DOI: 10.1021/ja043245a (siehe S. 2).
- [17] Jill E. Millstone, Gabriella S. Métraux und Chad A. Mirkin. „Controlling the edge length of gold nanoprisms via a seed-mediated approach“. In: *Advanced Functional Materials* 16.9 (2006), S. 1209–1214. DOI: 10.1002/adfm.200600066 (siehe S. 2).
- [18] Franklin Kim, Kwonnam Sohn, Jinsong Wu und Jiaying Huang. „Chemical Synthesis of Gold Nanowires in Acidic Solutions“. In: *Journal of the American Chemical Society* 130.44 (2008), S. 14442–14443. DOI: 10.1021/ja806759v (siehe S. 2).

- [19] Huajun Feng, Yanmei Yang, Yumeng You, Gongping Li, Jun Guo, Ting Yu, Zexiang Shen, Tom Wu und Bengang Xing. „Simple and rapid synthesis of ultrathin gold nanowires, their self-assembly and application in surface-enhanced Raman scattering“. In: *Chemical Communications* 15 (2009), S. 1984–1986. DOI: 10.1039/B822507A (siehe S. 2).
- [20] Marco Bernardi, Shilpa N Raja und Sung Keun Lim. „Nanotwinned gold nanowires obtained by chemical synthesis.“ In: *Nanotechnology* 21.28 (2010), S. 285607. DOI: 10.1088/0957-4484/21/28/285607 (siehe S. 2).
- [21] Nikhil R Jana. „Nanorod shape separation using surfactant assisted self-assembly.“ In: *Chem. Comm.* March (2003), S. 1950–1951. DOI: 10.1039/b303103a (siehe S. 2).
- [22] Jinxin Gao, Christopher M. Bender und Catherine J. Murphy. „Dependence of the Gold Nanorod Aspect Ratio on the Nature of the Directing Surfactant in Aqueous Solution“. In: *Langmuir* 19.21 (2003), S. 9065–9070. DOI: 10.1021/1a034919i (siehe S. 2).
- [23] Babak Nikoobakht und Mostafa A. El-Sayed. „Preparation and growth mechanism of gold nanorods (NRs) using seed-mediated growth method“. In: *Chemistry of Materials* 15.10 (2003), S. 1957–1962. DOI: 10.1021/cm020732l (siehe S. 2, 15, 19).
- [24] P Ghosh, G Han, M De, C Kim und V Rotello. „Gold nanoparticles in delivery applications“. In: *Advanced Drug Delivery Reviews* 60.11 (2008), S. 1307–1315. DOI: 10.1016/j.addr.2008.03.016 (siehe S. 3).
- [25] Ivan H. El-Sayed, Xiaohua Huang und Mostafa A. El-Sayed. „Surface Plasmon Resonance Scattering and Absorption of anti-EGFR Antibody Conjugated Gold Nanoparticles in Cancer Diagnostics: Applications in Oral Cancer“. In: *Nano Letters* 5.5 (2005), S. 829–834. DOI: 10.1021/nl050074e (siehe S. 3).
- [26] Vijaya Kattumuri, Kavita Katti, Sharanya Bhaskaran, Evan J. Boote, Stan W. Casteel, Genevieve M. Fent, David J. Robertson, Meera Chandrasekhar, Raghuraman Kannan und Kattesh V. Katti. „Gum Arabic as a Phytochemical Construct for the Stabilization of Gold Nanoparticles: In Vivo Pharmacokinetics and X-ray-Contrast-Imaging Studies“. In: *Small* 3.2 (2007), S. 333–341. DOI: 10.1002/sm11.200600427 (siehe S. 3).
- [27] Prashant K. Jain, Kyeong Seok Lee, Ivan H. El-Sayed und Mostafa A. El-Sayed. „Calculated Absorption and Scattering Properties of Gold Nanoparticles of Different Size, Shape, and Composition: Applications in Biological Imaging and Biomedicine“. In: *The Journal of Physical Chemistry B* 110.14 (2006), S. 7238–7248. DOI: 10.1021/jp057170o (siehe S. 3).

- [28] Boris Khlebtsov, Vladimir Zharov, Andrei Melnikov, Valery Tuchin und Nikolai Khlebtsov. „Optical amplification of photothermal therapy with gold nanoparticles and nanoclusters“. In: *Nanotechnology* 17.20 (2006), S. 5167–5179. DOI: 10.1088/0957-4484/17/20/022 (siehe S. 3).
- [29] Hisataka Kobayashi, Mikako Ogawa, Raphael Alford, Peter L. Choyke und Yasuteru Urano. „New Strategies for Fluorescent Probe Design in Medical Diagnostic Imaging“. In: *Chemical Reviews* 110.5 (2010), S. 2620–2640. DOI: 10.1021/cr900263j (siehe S. 3, 26).
- [30] Xiaohua Huang, Ivan H. El-Sayed, Wei Qian und Mostafa A. El-Sayed. „Cancer Cell Imaging and Photothermal Therapy in the Near-Infrared Region by Using Gold Nanorods“. In: *Journal of the American Chemical Society* 128.6 (2006), S. 2115–2120. DOI: 10.1021/ja057254a (siehe S. 3, 24, 86).
- [31] Yujuan Zhang, Xuelin Zhan, Juan Xiong, Shanshan Peng, Wei Huang, Rakesh Joshi, Ying Cai, Yanling Liu, Rong Li, Keng Yuan, Nanjin Zhou und Weiping Min. „Temperature-dependent cell death patterns induced by functionalized gold nanoparticle photothermal therapy in melanoma cells“. In: *Scientific Reports* 8.1 (2018), S. 1–9. DOI: 10.1038/s41598-018-26978-1 (siehe S. 3).
- [32] Xiaohua Huang, Prashant K. Jain, Ivan H. El-Sayed und Mostafa A. El-Sayed. „Plasmonic photothermal therapy (PPTT) using gold nanoparticles“. In: *Lasers in Medical Science* 23.3 (2008), S. 217–228. DOI: 10.1007/s10103-007-0470-x (siehe S. 3).
- [33] J. Michael Köhler, Danja Kuhfuß, Phillip Witthöft, Martina Hentschel und Andrea Knauer. „Single-Photon-Single-Electron Transition for Interpretation of Optical Spectra of Nonspherical Metal Nanoparticles in Aqueous Colloidal Solutions“. In: *Journal of Nanomaterials* (2018), S. 1–8. DOI: 10.1155/2018/1781389 (siehe S. 4, 35).
- [34] Lisa Prisner, Phillip Witthöft, Lan Vi Ngoc Nguyen, Thomas Tsangas, Tobias Gefken, Florentine Klaus, Christian Strelow, Tobias Kipp und Alf Mews. „Monitoring the Death of Single BaF₃ Cells Under Plasmonic Photothermal Heating Induced by Ultrasmall Goldnanorods“. In: *Journal of Materials Chemistry B* (2019), just accepted. DOI: 10.1039/C8TB03135E (siehe S. 4, 83, 97).
- [35] Thilo Hofmann. „Kolloide: Die Welt der vernachlässigten Dimensionen“. In: *Chemie in unserer Zeit* 38.1 (2004), S. 24–35. DOI: 10.1002/ciuz.200400294 (siehe S. 5).
- [36] Catherine Louis und Olivier Pluchery. *Gold Nanoparticles for Physics, Chemistry and Biology*. Second. New Jersey: World Scientific Publishing Europe Ltd., 2017, S. 105 (siehe S. 5).

- [37] Gustav Mie. „Beiträge zur Optik trüber Medien, speziell kolloidaler Metal-lösungen“. In: *Annalen der Physik* 330.3 (1908), S. 377–445. DOI: 10.1002/andp.19083300302 (siehe S. 5, 10).
- [38] Daniel G. Duff, Alfons Baiker und Peter P. Edwards. „A new hydrosol of gold clusters. 1. Formation and particle size variation“. In: *Langmuir* 9.9 (1993), S. 2301–2309. DOI: 10.1021/1a00033a010 (siehe S. 5).
- [39] Paul A. Bartlett, Barr Bauer und S. J. Singer. „Synthesis of water-soluble undecagold cluster compounds of potential importance in electron microscopical and other studies of biological systems“. In: *Journal of the American Chemical Society* 100.16 (1978), S. 5085–5089. DOI: 10.1021/ja00484a029 (siehe S. 5).
- [40] J. Li. „Au₂₀: A Tetrahedral Cluster“. In: *Science* 299.5608 (2003), S. 864–867. DOI: 10.1126/science.1079879 (siehe S. 5).
- [41] Yuichi Negishi, Kozue Igarashi, Kenta Munakata, Wataru Ohgake und Katsuyuki Nobusada. „Palladium doping of magic gold cluster Au₃₈(SC₂H₄Ph)₂₄: formation of Pd₂Au₃₆(SC₂H₄Ph)₂₄ with higher stability than Au₃₈(SC₂H₄Ph)₂₄“. In: *Chem. Commun.* 48.5 (2012), S. 660–662. DOI: 10.1039/C1CC15765E (siehe S. 5).
- [42] H.-G. Boyen. „Oxidation-Resistant Gold-55 Clusters“. In: *Science* 297.5586 (2002), S. 1533–1536. DOI: 10.1126/science.1076248 (siehe S. 5).
- [43] Nardine S. Abadeer und Catherine J. Murphy. „Recent Progress in Cancer Thermal Therapy Using Gold Nanoparticles“. In: *The Journal of Physical Chemistry C* 120.9 (2016), S. 4691–4716. DOI: 10.1021/acs.jpcc.5b11232 (siehe S. 5, 10, 88).
- [44] S Ithurria, M D Tessier, B Mahler, R P S M Lobo, B Dubertret und Al. L Efros. „Colloidal nanoplatelets with two-dimensional electronic structure“. In: *Nature Materials* 10.12 (2011), S. 936–941. DOI: 10.1038/nmat3145 (siehe S. 5).
- [45] Monika Marta Kobylinski, Charlotte Ruhmlieb, Andreas Kornowski und Alf Mews. „Hexagonally Shaped Two-Dimensional Tin(II)sulfide Nanosheets: Growth Model and Controlled Structure Formation“. In: *The Journal of Physical Chemistry C* 122.10 (2018), S. 5784–5795. DOI: 10.1021/acs.jpcc.7b12567 (siehe S. 5).
- [46] Z.L. Wang, M.B. Mohamed, S Link und M.A. El-Sayed. „Crystallographic facets and shapes of gold nanorods of different aspect ratios“. In: *Surface Science* 440.1-2 (1999), S. L809–L814. DOI: 10.1016/S0039-6028(99)00865-1 (siehe S. 6, 7).
- [47] Christopher J. Johnson, Erik Dujardin, Sean a. Davis, Catherine J. Murphy und Stephen Mann. „Growth and form of gold nanorods prepared by seed-mediated, surfactant-directed synthesis“. In: *Journal of Materials Chemistry* 12.6 (2002), S. 1765–1770. DOI: 10.1039/b200953f (siehe S. 6).

- [48] J. L. Gardea-Torresdey, J. G. Parsons, E. Gomez, J. Peralta-Videa, H. E. Troiani, P. Santiago und M. Jose Yacamán. „Formation and Growth of Au Nanoparticles inside Live Alfalfa Plants“. In: *Nano Letters* 2.4 (2002), S. 397–401. DOI: 10.1021/nl1015673+ (siehe S. 6).
- [49] Wheeler P. Davey. „Precision Measurements of the Lattice Constants of Twelve Common Metals“. In: *Physical Review* 25.6 (1925), S. 753–761. DOI: 10.1103/PhysRev.25.753 (siehe S. 6, 8).
- [50] Y. Xia, P. Yang, Y. Sun, Y. Wu, Brian Mayers, Byron Gates, Y. Yin, Franklin Kim und H. Yan. „One-Dimensional Nanostructures: Synthesis, Characterization, and Applications“. In: *Advanced Materials* 15.5 (2003), S. 353–389. DOI: 10.1002/adma.200390087 (siehe S. 7).
- [51] Enrique Carbó-Argibay, Benito Rodríguez-González, Sergio Gómez-Graña, Andrés Guerrero-Martínez, Isabel Pastoriza-Santos, Jorge Pérez-Juste und Luis M. Liz-Marzán. „The Crystalline Structure of Gold Nanorods Revisited: Evidence for Higher-Index Lateral Facets“. In: *Angewandte Chemie International Edition* 49.49 (2010), S. 9397–9400. DOI: 10.1002/anie.201004910 (siehe S. 7).
- [52] Sergio Gómez-Graña, Bart Goris, Thomas Altantzis, Cristina Fernández-López, Enrique Carbó-Argibay, Andrés Guerrero-Martínez, Neyvis Almora-Barrios, Nuria López, Isabel Pastoriza-Santos, Jorge Pérez-Juste, Sara Bals, Gustaaf Van Tendeloo und Luis M. Liz-Marzán. „Au@Ag nanoparticles: Halides stabilize {100} facets“. In: *Journal of Physical Chemistry Letters* 4.13 (2013), S. 2209–2216. DOI: 10.1021/jz401269w (siehe S. 7, 18).
- [53] Ming Luo, Aleksey Ruditskiy, Hsin Chieh Peng, Jing Tao, Legna Figueroa-Cosme, Zhike He und Younan Xia. „Penta-Twinned Copper Nanorods: Facile Synthesis via Seed-Mediated Growth and Their Tunable Plasmonic Properties“. In: *Advanced Functional Materials* 26.8 (2016), S. 1209–1216. DOI: 10.1002/adfm.201504217 (siehe S. 7).
- [54] Hadas Katz-Boon, Chris J. Rossouw, Matthew Weyland, Alison M. Funston, Paul Mulvaney und Joanne Etheridge. „Three-dimensional morphology and crystallography of gold nanorods“. In: *Nano Letters* 11.1 (2011), S. 273–278. DOI: 10.1021/nl1103726k (siehe S. 7).
- [55] Arnulf Maeland und Ted B Flanagan. „Lattice Spacings of Gold-Palladium Alloys“. In: *Canadian Journal of Physics* 42.11 (1964), S. 2364–2366. DOI: 10.1139/p64-213 (siehe S. 8, 15).
- [56] J. C. Slater und G. F. Koster. „Simplified LCAO Method for the Periodic Potential Problem“. In: *Physical Review* 94.6 (1954), S. 1498–1524. DOI: 10.1103/PhysRev.94.1498 (siehe S. 8).

- [57] Michael R. Beversluis, Alexandre Bouhelier und Lukas Novotny. „Continuum generation from single gold nanostructures through near-field mediated intraband transitions“. In: *Physical Review B* 68.11 (2003), S. 115433. DOI: 10.1103/PhysRevB.68.115433 (siehe S. 8).
- [58] A. S. Urban. „Optothermal Manipulation of Phospholipid Membranes with Gold Nanoparticles“. In: *Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München* (2010). DOI: 10.1021/jp961122+ (siehe S. 8).
- [59] T Klar, M Perner, S Grosse, G. von Plessen, W Spirkl und J Feldmann. „Surface-Plasmon Resonances in Single Metallic Nanoparticles“. In: *Physical Review Letters* 80.19 (1998), S. 4249–4252. DOI: 10.1103/PhysRevLett.80.4249 (siehe S. 9, 10).
- [60] Erwin Kretschmann. „Die Bestimmung optischer Konstanten von Metallen durch Anregung von Oberflächenplasmaschwingungen“. In: *Zeitschrift für Physik A Hadrons and nuclei* 241.4 (1971), S. 313–324. DOI: 10.1007/BF01395428 (siehe S. 9).
- [61] Andreas Otto. „Excitation of nonradiative surface plasma waves in silver by the method of frustrated total reflection“. In: *Zeitschrift für Physik A Hadrons and nuclei* 216.4 (1968), S. 398–410. DOI: 10.1007/BF01391532 (siehe S. 9).
- [62] J. R. Sambles, G. W. Bradbery und Fuzi Yang. „Optical excitation of surface plasmons: An introduction“. In: *Contemporary Physics* 32.3 (1991), S. 173–183. DOI: 10.1080/00107519108211048 (siehe S. 9).
- [63] Gregory V Hartland. „Optical Studies of Dynamics in Noble Metal Nanostructures“. In: *Chemical Reviews* 111.6 (2011), S. 3858–3887. DOI: 10.1021/cr1002547 (siehe S. 10).
- [64] Stephan Link und Mostafa A El-Sayed. „Shape and size dependence of radiative, non-radiative and photothermal properties of gold nanocrystals“. In: *International Reviews in Physical Chemistry* 19.3 (2000), S. 409–453. DOI: 10.1080/01442350050034180 (siehe S. 10).
- [65] Michel Bosman, Vicki J. Keast, Masashi Watanabe, Abbas I. Maarof und Michael B. Cortie. „Mapping surface plasmons at the nanometre scale with an electron beam“. In: *Nanotechnology* 18.16 (2007). DOI: 10.1088/0957-4484/18/16/165505 (siehe S. 10, 11).
- [66] Garnett W. Bryant, F. Javier García de Abajo und Javier Aizpurua. „Mapping the Plasmon Resonances of Metallic Nanoantennas“. In: *Nano Letters* 8.2 (2008), S. 631–636. DOI: 10.1021/nl073042v (siehe S. 10).
- [67] Kyeong Seok Lee und Mostafa A. El-Sayed. „Dependence of the enhanced optical scattering efficiency relative to that of absorption for gold metal nanorods on aspect ratio, size, end-cap shape, and medium refractive index“. In: *Journal of Physical Chemistry B* 109.43 (2005), S. 20331–20338. DOI: 10.1021/jp054385p (siehe S. 11).

- [68] S. Link, M. B. Mohamed und M. A. El-Sayed. „Simulation of the Optical Absorption Spectra of Gold Nanorods as a Function of Their Aspect Ratio and the Effect of the Medium Dielectric Constant“. In: *The Journal of Physical Chemistry B* 103.16 (1999), S. 3073–3077. DOI: 10.1021/jp990183f (siehe S. 11, 59).
- [69] Beth S. Guiton, Vighter Iberi, Shuzhou Li, Donovan N. Leonard, Chad M. Parish, Paul G. Kotula, Maria Varela, George C. Schatz, Stephen J. Pennycook und Jon P. Camden. „Correlated Optical Measurements and Plasmon Mapping of Silver Nanorods“. In: *Nano Letters* 11.8 (2011), S. 3482–3488. DOI: 10.1021/nl202027h (siehe S. 11).
- [70] Leonardo Scarabelli, Ana Sánchez-Iglesias, Jorge Pérez-Juste und Luis M. Liz-Marzán. „A “Tips and Tricks” Practical Guide to the Synthesis of Gold Nanorods“. In: *The Journal of Physical Chemistry Letters* 6.21 (2015), S. 4270–4279. DOI: 10.1021/acs.jpcllett.5b02123 (siehe S. 11, 15, 21, 34).
- [71] P. Drude. „Zur Elektronentheorie der Metalle“. In: *Annalen der Physik* 306.3 (1900), S. 566–613. DOI: 10.1002/andp.19003060312 (siehe S. 12).
- [72] A Sommerfeld und H Bethe. *Elektronentheorie der Metalle*. 19. Aufl. Bd. 19. Heidelberger Taschenbücher. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1967. DOI: 10.1007/978-3-642-95002-5 (siehe S. 12).
- [73] Bruce T. Draine und Piotr J. Flatau. „Discrete-Dipole Approximation For Scattering Calculations“. In: *Journal of the Optical Society of America A* 11.4 (1994), S. 1491. DOI: 10.1364/JOSAA.11.001491 (siehe S. 12).
- [74] Rachel D. Near, Steven C. Hayden und Mostafa A. El-Sayed. „Thin to Thick, Short to Long: Spectral Properties of Gold Nanorods by Theoretical Modeling“. In: *The Journal of Physical Chemistry C* 117.36 (2013), S. 18653–18656. DOI: 10.1021/jp4078344 (siehe S. 12).
- [75] Mark Fox. *Optical Properties of Solids*. New York: Oxford University Press, 2001 (siehe S. 12).
- [76] Johnson und Christy. *Refractive Index of Gold*. 1972 (siehe S. 13).
- [77] P. B. Johnson und R. W. Christy. „Optical Constants of the Noble Metals“. In: *Physical Review B* 6.12 (1972), S. 4370–4379. DOI: 10.1103/PhysRevB.6.4370 (siehe S. 13).
- [78] Bruce T. Draine und Piotr J. Flatau. „User Guide for the Discrete Dipole Approximation Code DDSCAT 7.3“. In: 3.1994 (2013). DOI: 10.1021/ed081p544A (siehe S. 14, 45).
- [79] Narayan Ch Das, Hu Cao, Helmut Kaiser, Garfield T. Warren, Joseph R. Gladden und Paul E. Sokol. „Shape and Size of Highly Concentrated Micelles in CTAB/NaSal Solutions by Small Angle Neutron Scattering (SANS)“. In: *Langmuir* 28.33 (2012), S. 11962–11968. DOI: 10.1021/la2022598 (siehe S. 15, 18, 36).

- [80] Younan Xia, Xiaohu Xia und Hsin Chieh Peng. „Shape-Controlled Synthesis of Colloidal Metal Nanocrystals: Thermodynamic versus Kinetic Products“. In: *Journal of the American Chemical Society* 137.25 (2015), S. 7947–7966. DOI: 10.1021/jacs.5b04641 (siehe S. 15).
- [81] Peter Zijlstra, Craig Bullen, James W M Chon und Min Gu. „High-temperature seedless synthesis of gold nanorods“. In: *Journal of Physical Chemistry B* 110.39 (2006), S. 19315–19318. DOI: 10.1021/jp0635866 (siehe S. 15).
- [82] Xiaolong Xu, Yuanyuan Zhao, Xiangdong Xue, Shuaidong Huo, Fei Chen, Guozhang Zou und Xing-Jie Liang. „Seedless synthesis of high aspect ratio gold nanorods with high yield“. In: *Journal of Materials Chemistry A* 2.10 (2014), S. 3528. DOI: 10.1039/c3ta13905k (siehe S. 15).
- [83] Neethu Thomas und Ethayaraja Mani. „An analytical solution to the kinetics of growth of gold nanorods“. In: *RSC Adv.* 6.36 (2016), S. 30028–30036. DOI: 10.1039/C5RA24411K (siehe S. 15).
- [84] Victor K. LaMer und Robert H. Dinegar. „Theory, Production and Mechanism of Formation of Monodispersed Hydrosols“. In: *Journal of the American Chemical Society* 72.11 (1950), S. 4847–4854. DOI: 10.1021/ja01167a001 (siehe S. 15, 16).
- [85] Lucien Roach, Sunjie Ye, Samuel C T Moorcroft, Kevin Critchley, P Louise Coletta und Stephen D Evans. „Corrigendum: Morphological control of seedlessly-synthesized gold nanorods using binary surfactants (2018 *Nanotechnology* 29 135601)“. In: *Nanotechnology* 29.35 (2018), S. 359501. DOI: 10.1088/1361-6528/aacabf (siehe S. 16).
- [86] Anand Gole und Catherine J. Murphy. „Seed-mediated synthesis of gold nanorods: Role of the size and nature of the seed“. In: *Chemistry of Materials* 16.19 (2004), S. 3633–3640. DOI: 10.1021/cm0492336 (siehe S. 17).
- [87] Leonardo Scarabelli, Marek Grzelczak und Luis M. Liz-Marzán. „Tuning Gold Nanorod Synthesis through Prereduction with Salicylic Acid“. In: *Chemistry of Materials* 25.21 (2013), S. 4232–4238. DOI: 10.1021/cm402177b (siehe S. 17, 19).
- [88] Jessica Rodríguez-Fernández, Jorge Pérez-Juste, Paul Mulvaney und Luis M. Liz-Marzán. „Spatially-Directed Oxidation of Gold Nanoparticles by Au(III)-CTAB Complexes“. In: *The Journal of Physical Chemistry B* 109.30 (2005), S. 14257–14261. DOI: 10.1021/jp052516g (siehe S. 17, 18, 21, 49, 64).
- [89] Christopher J. Orendorff und Catherine J. Murphy. „Quantitation of Metal Content in the Silver-Assisted Growth of Gold Nanorods“. In: *The Journal of Physical Chemistry B* 110.9 (2006), S. 3990–3994. DOI: 10.1021/jp0570972 (siehe S. 17, 19, 20).

- [90] Samuel E. Lohse, Nathan D. Burrows, Leonardo Scarabelli, Luis M. Liz-Marzán und Catherine J. Murphy. „Anisotropic Noble Metal Nanocrystal Growth: The Role of Halides“. In: *Chemistry of Materials* 26.1 (2014), S. 34–43. DOI: 10.1021/cm402384j (siehe S. 18).
- [91] Qingfeng Zhang, Lili Han, Hao Jing, Douglas a. Blom, Ye Lin, Huolin L. Xin und Hui Wang. „Facet Control of Gold Nanorods“. In: *ACS Nano* 10.2 (2016), S. 2960–2974. DOI: 10.1021/acsnano.6b00258 (siehe S. 18).
- [92] Jonathan A. Edgar, Andrew M. McDonagh und Michael B. Cortie. „Formation of gold nanorods by a stochastic "popcorn"mechanism“. In: *ACS Nano* 6.2 (2012), S. 1116–1125. DOI: 10.1021/nm203586j (siehe S. 18).
- [93] Linfeng Gou und Catherine J. Murphy. „Fine-Tuning the Shape of Gold Nanorods“. In: *Chemistry of Materials* 17.14 (2005), S. 3668–3672. DOI: 10.1021/cm050525w (siehe S. 18, 50).
- [94] Danielle K. Smith und Brian A. Korgel. „The importance of the CTAB surfactant on the colloidal seed-mediated synthesis of gold nanorods“. In: *Langmuir* 24.3 (2008), S. 644–649. DOI: 10.1021/1a703625a (siehe S. 18).
- [95] Jing Cheng, Lan Ge, Bin Xiong und Yan He. „Investigation of pH Effect on Gold Nanorod Synthesis“. In: *Journal of the Chinese Chemical Society* 58.6 (2011), S. 822–827. DOI: 10.1002/jccs.201190128 (siehe S. 18).
- [96] Jorge Pérez-Juste, L. M. Liz-Marzán, Steven Carnie, D. Y. C. Chan und Paul Mulvaney. „Electric-Field-Directed Growth of Gold Nanorods in Aqueous Surfactant Solutions“. In: *Advanced Functional Materials* 14.6 (2004), S. 571–579. DOI: 10.1002/adfm.200305068 (siehe S. 18).
- [97] Kyoungweon Park, Lawrence F Drummy, Robert C Wadams, Hilmar Koerner, Dhriti Nepal, Laura Fabris und Richard A Vaia. „Growth Mechanism of Gold Nanorods“. In: *Chemistry of Materials* 25.4 (2013), S. 555–563. DOI: 10.1021/cm303659q (siehe S. 18, 19).
- [98] Mingzhao Liu und Philippe Guyot-Sionnest. „Mechanism of Silver(I)-Assisted Growth of Gold Nanorods and Bipyramids“. In: *The Journal of Physical Chemistry B* 109.47 (2005), S. 22192–22200. DOI: 10.1021/jp054808n (siehe S. 18).
- [99] Amneet Gulati, Hongwei Liao und Jason H. Hafner. „Monitoring Gold Nanorod Synthesis by Localized Surface Plasmon Resonance“. In: *The Journal of Physical Chemistry B* 110.45 (2006), S. 22323–22327. DOI: 10.1021/jp061269t (siehe S. 19).
- [100] Catherine J Murphy, Tapan K Sau, Anand M Gole, Christopher J Orendorff, Jinxin Gao, Linfeng Gou, Simona E Hunyadi und Tan Li. „Anisotropic Metal Nanoparticles: Synthesis, Assembly, and Optical Applications“. In: *The Journal of Physical Chemistry B* 109.29 (2005), S. 13857–13870. DOI: 10.1021/jp0516846 (siehe S. 19).

- [101] Xingchen Ye, Chen Zheng, Jun Chen, Yuzhi Gao und Christopher B Murray. „Using Binary Surfactant Mixtures To Simultaneously Improve the Dimensional Tunability and Monodispersity in the Seeded Growth of Gold Nanorods“. In: *Nano Letters* 13.2 (2013), S. 765–771. DOI: 10.1021/nl304478h (siehe S. 19, 35, 48, 52).
- [102] D. M. Kolb, M. Przasnyski und H. Gerischer. „Underpotential deposition of metals and work function differences“. In: *Journal of Electroanalytical Chemistry* 54.1 (1974), S. 25–38. DOI: 10.1016/S0022-0728(74)80377-3 (siehe S. 19).
- [103] Allen J Bard, Roger Parsons und Joseph Jordan. *Standard potentials in aqueous solution*. English. 1. Aufl. New York: International Union of Pure and Applied, 1985 (siehe S. 20).
- [104] Stephen R Jackson, James R McBride, Sandra J Rosenthal und David W Wright. „Where’s the Silver? Imaging Trace Silver Coverage on the Surface of Gold Nanorods“. In: *Journal of the American Chemical Society* 136.14 (2014), S. 5261–5263. DOI: 10.1021/ja501676y (siehe S. 20).
- [105] Wenming Tong, Michael J. Walsh, Paul Mulvaney, Joanne Etheridge und Alison M. Funston. „Control of Symmetry Breaking Size and Aspect Ratio in Gold Nanorods: Underlying Role of Silver Nitrate“. In: *Journal of Physical Chemistry C* 121.6 (2017), S. 3549–3559. DOI: 10.1021/acs.jpcc.6b10343 (siehe S. 20).
- [106] Yasuro Niidome, Yuki Nakamura, Kanako Honda, Yasuyuki Akiyama, Koji Nishioka, Hideya Kawasaki und Naotoshi Nakashima. „Characterization of silver ions adsorbed on gold nanorods: Surface analysis by using surface-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry“. In: *Chemical Communications* 13 (2009), S. 1754–1756. DOI: 10.1039/b821402f (siehe S. 20).
- [107] Henglei Jia, Caihong Fang, Xiao-Ming Zhu, Qifeng Ruan, Yi-Xiang J. Wang und Jianfang Wang. „Synthesis of Absorption-Dominant Small Gold Nanorods and Their Plasmonic Properties“. In: *Langmuir* 31.26 (2015), S. 7418–7426. DOI: 10.1021/acs.langmuir.5b01444 (siehe S. 20, 21, 36, 82, 83).
- [108] Yu Liu, Eric N. Mills und Russell J. Composto. „Tuning optical properties of gold nanorods in polymer films through thermal reshaping“. In: *Journal of Materials Chemistry* 19.18 (2009), S. 2704. DOI: 10.1039/b901782h (siehe S. 21).
- [109] Adam B. Taylor, Arif M. Siddiquee und James W M Chon. „Below Melting Point Photothermal Reshaping of Single Gold Nanorods Driven by Surface Diffusion“. In: *ACS Nano* 8.12 (2014), S. 12071–12079. DOI: 10.1021/nm5055283 (siehe S. 21).

- [110] Guillermo González-Rubio, Pablo Díaz-Núñez, Antonio Rivera, Alejandro Prada, Gloria Tardajos, Jesús González-Izquierdo, Luis Bañares, Pablo Llobart, Luis G. Macdowell, Mauricio Alcolea Palafox, Luis M. Liz-Marzán, Ovidio Peña-Rodríguez und Andrés Guerrero-Martínez. „Femtosecond laser reshaping yields gold nanorods with ultranarrow surface plasmon resonances“. In: *Science* 358.6363 (2017), S. 640–644. DOI: 10.1126/science.aan8478 (siehe S. 21).
- [111] Chia-Kuang Tsung, Xiaoshan Kou, Qihui Shi, Jinping Zhang, Man Hau Yeung, Jianfang Wang und Galen D. Stucky. „Selective Shortening of Single-Crystalline Gold Nanorods by Mild Oxidation“. In: *Journal of the American Chemical Society* 128.16 (2006), S. 5352–5353. DOI: 10.1021/ja060447t (siehe S. 21).
- [112] Weihai Ni, Xiaoshan Kou, Zhi Yang und Jianfang Wang. „Tailoring Longitudinal Surface Plasmon Wavelengths, Scattering and Absorption Cross Sections of Gold Nanorods“. In: *ACS Nano* 2.4 (2008), S. 677–686. DOI: 10.1021/nm7003603 (siehe S. 21, 69).
- [113] Govindasamy Chandrasekar, Karine Mougin, Hamidou Haidara, Loïc Vidal und Enrico Gnecco. „Shape and size transformation of gold nanorods (GNRs) via oxidation process: A reverse growth mechanism“. In: *Applied Surface Science* 257.9 (2011), S. 4175–4179. DOI: 10.1016/j.apsusc.2010.12.015 (siehe S. 21, 69).
- [114] Carla M. Aguirre, Tara R. Kaspar, Corey Radloff und Naomi J. Halas. „CTAB Mediated Reshaping of Metallo-dielectric Nanoparticles“. In: *Nano Letters* 3.12 (2003), S. 1707–1711. DOI: 10.1021/nl1034712+ (siehe S. 21).
- [115] V. A. Khanadeev, N. G. Khlebtsov, A. M. Burov und B. N. Khlebtsov. „Tuning of plasmon resonance of gold nanorods by controlled etching“. In: *Colloid Journal* 77.5 (2015), S. 652–660. DOI: 10.1134/S1061933X15050117 (siehe S. 21).
- [116] Isabel Pastoriza-Santos, Jorge Pérez-Juste und Luis M. Liz-Marzán. „Silica-coating and hydrophobation of CTAB-stabilized gold nanorods“. In: *Chemistry of Materials* 18.10 (2006), S. 2465–2467. DOI: 10.1021/cm060293g (siehe S. 22).
- [117] Ivan Gorelikov und Naomi Matsuura. „Single-step coating of mesoporous silica on cetyltrimethyl ammonium bromide-capped nanoparticles“. In: *Nano Letters* 8.1 (2008), S. 369–373. DOI: 10.1021/nl10727415 (siehe S. 22).
- [118] Zihua Wu, Qiang Zeng und Haishui Wang. „Structural controls of AuNR@mSiO₂: Tuning of the SPR, and manipulation of the silica shell thickness and structure“. In: *Journal of Materials Chemistry C* 4.13 (2016), S. 2614–2620. DOI: 10.1039/c6tc00023a (siehe S. 22).

- [119] Werner Stöber, Arthur Fink und Ernst Bohn. „Controlled growth of monodisperse silica spheres in the micron size range“. In: *Journal of Colloid and Interface Science* 26.1 (1968), S. 62–69. DOI: 10.1016/0021-9797(68)90272-5 (siehe S. 22, 74).
- [120] Nardine S. Abadeer, Marshall R. Brennan, William L. Wilson und Catherine J. Murphy. „Distance and plasmon wavelength dependent fluorescence of molecules bound to silica-coated gold nanorods“. In: *ACS Nano* 8.8 (2014), S. 8392–8406. DOI: 10.1021/nm502887j (siehe S. 22).
- [121] Moustafa R K Ali, Brian Snyder und Mostafa A. El-Sayed. „Synthesis and Optical Properties of Small Au Nanorods Using a Seedless Growth Technique“. In: *Langmuir* 28.25 (2012), S. 9807–9815. DOI: 10.1021/la301387p (siehe S. 22, 43, 44).
- [122] Rachel D. Near, Steven C. Hayden, Ronald E. Hunter, Daniel Thackston und Mostafa A. El-Sayed. „Rapid and Efficient Prediction of Optical Extinction Coefficients for Gold Nanospheres and Gold Nanorods“. In: *The Journal of Physical Chemistry C* 117.45 (2013), S. 23950–23955. DOI: 10.1021/jp4082596 (siehe S. 22, 43).
- [123] Wei-Chen Wu und Joseph B. Tracy. „Large-Scale Silica Overcoating of Gold Nanorods with Tunable Shell Thicknesses“. In: *Chemistry of Materials* 27.8 (2015), S. 2888–2894. DOI: 10.1021/cm504764v (siehe S. 22, 74).
- [124] Alejandro Cifuentes, Jose L. Bernal und Jose C. Diez-Masa. „Determination of Critical Micelle Concentration Values Using Capillary Electrophoresis Instrumentation“. In: *Analytical Chemistry* 69.20 (1997), S. 4271–4274. DOI: 10.1021/ac970696n (siehe S. 22).
- [125] Leonid Vigderman, Bishnu P. Khanal und Eugene R. Zubarev. „Functional Gold Nanorods: Synthesis, Self-Assembly, and Sensing Applications“. In: *Advanced Materials* 24.36 (2012), S. 4811–4841. DOI: 10.1002/adma.201201690 (siehe S. 23).
- [126] Björn M. Reinhard, Merek Siu, Harish Agarwal, A. Paul Alivisatos und Jan Liphardt. „Calibration of Dynamic Molecular Rulers Based on Plasmon Coupling between Gold Nanoparticles“. In: *Nano Letters* 5.11 (2005), S. 2246–2252. DOI: 10.1021/nl051592s (siehe S. 23, 38, 77, 78).
- [127] Zhong Zhang und Mengshi Lin. „Fast loading of PEG–SH on CTAB-protected gold nanorods“. In: *RSC Advances* 4.34 (2014), S. 17760. DOI: 10.1039/c3ra48061e (siehe S. 23, 38, 77, 78).
- [128] F. Schulz, W. Friedrich, K. Hoppe, T. Vossmeier, H. Weller und H. Lange. „Effective PEGylation of gold nanorods“. In: *Nanoscale* 8.13 (2016), S. 7296–7308. DOI: 10.1039/C6NR00607H (siehe S. 23).

- [129] Kang Liu, Yuanhui Zheng, Xun Lu, Thibaut Thai, Nanju Alice Lee, Udo Bach und J. Justin Gooding. „Biocompatible Gold Nanorods: One-Step Surface Functionalization, Highly Colloidal Stability, and Low Cytotoxicity“. In: *Langmuir* 31.17 (2015), S. 4973–4980. DOI: 10.1021/acs.langmuir.5b00666 (siehe S. 23, 37, 77, 78).
- [130] Sarita Sitaula, Marilyn R. Mackiewicz und Scott M. Reed. „Gold nanoparticles become stable to cyanide etch when coated with hybrid lipid bilayers“. In: *Chemical Communications* 26 (2008), S. 3013. DOI: 10.1039/b801525b (siehe S. 23).
- [131] Annapurna J. Canumalla, Norah Al-Zamil, Matthew Phillips, Anvarhusein A. Isab und C. Frank Shaw III. „Redox and ligand exchange reactions of potential gold(I) and gold(III)-cyanide metabolites under biomimetic conditions“. In: *Journal of Inorganic Biochemistry* 85.1 (2001), S. 67–76. DOI: 10.1016/S0162-0134(00)00224-5 (siehe S. 23).
- [132] Bing C. Mei, Eunkeu Oh, Kimihiro Susumu, Dorothy Farrell, T. J. Mountziaris und Hedi Mattoussi. „Effects of Ligand Coordination Number and Surface Curvature on the Stability of Gold Nanoparticles in Aqueous Solutions“. In: *Langmuir* 25.18 (2009), S. 10604–10611. DOI: 10.1021/1a901423z (siehe S. 24).
- [133] Florian Schulz, Tobias Vossmeier, Neus G. Bastús und Horst Weller. „Effect of the Spacer Structure on the Stability of Gold Nanoparticles Functionalized with Monodentate Thiolated Poly(ethylene glycol) Ligands“. In: *Langmuir* 29.31 (2013), S. 9897–9908. DOI: 10.1021/1a401956c (siehe S. 24).
- [134] Nicholas J. Durr, Timothy Larson, Danielle K. Smith, Brian A. Korgel, Konstantin Sokolov und Adela Ben-Yakar. „Two-photon luminescence imaging of cancer cells using molecularly targeted gold nanorods“. In: *Nano Letters* 7.4 (2007), S. 941–945. DOI: 10.1021/nl062962v (siehe S. 24).
- [135] Jing-Liang Li und Min Gu. „Surface plasmonic gold nanorods for enhanced two-photon microscopic imaging and apoptosis induction of cancer cells“. In: *Biomaterials* 31.36 (2010), S. 9492–9498. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2010.08.068 (siehe S. 24).
- [136] Zhenjiang Zhang, Liming Wang, Jing Wang, Xiumei Jiang, Xiaohui Li, Zhijian Hu, Yinglu Ji, Xiaochun Wu und Chunying Chen. „Mesoporous silica-coated gold nanorods as a light-mediated multifunctional theranostic platform for cancer treatment“. In: *Advanced Materials* 24.11 (2012), S. 1418–1423. DOI: 10.1002/adma.201104714 (siehe S. 24).
- [137] Alaaldin M. Alkilany, Lucas B. Thompson, Stefano P. Boulos, Patrick N. Sisco und Catherine J. Murphy. „Gold nanorods: Their potential for photothermal therapeutics and drug delivery, tempered by the complexity of their

- biological interactions“. In: *Advanced Drug Delivery Reviews* 64.2 (2012), S. 190–199. DOI: 10.1016/j.addr.2011.03.005 (siehe S. 24).
- [138] G. von Maltzahn, J.-H. Park, Amit Agrawal, Nanda Kishor Bandaru, Sarit K. Das, Michael J. Sailor und Sangeeta N. Bhatia. „Computationally Guided Photothermal Tumor Therapy Using Long-Circulating Gold Nanorod Antennas“. In: *Cancer Research* 69.9 (2009), S. 3892–3900. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4242 (siehe S. 24).
- [139] Xiaohua Huang und Mostafa A. El-Sayed. „Gold nanoparticles: Optical properties and implementations in cancer diagnosis and photothermal therapy“. In: *Journal of Advanced Research* 1.1 (2010), S. 13–28. DOI: 10.1016/j.jare.2010.02.002 (siehe S. 24).
- [140] Xiaohua Huang und Mostafa A. El-Sayed. „Plasmonic photo-thermal therapy (PPTT)“. In: *Alexandria Journal of Medicine* 47.1 (2011), S. 1–9. DOI: 10.1016/j.ajme.2011.01.001 (siehe S. 24).
- [141] Suneil Jain, D. G. Hirst und J. M. O’Sullivan. „Gold nanoparticles as novel agents for cancer therapy“. In: *British Journal of Radiology* 85.1010 (2012), S. 101–113. DOI: 10.1259/bjr/59448833 (siehe S. 24).
- [142] R. Mooney, E. Schena, A. Zhumkhawala, K. S. Aboody und J. M. Berlin. „Internal temperature increase during photothermal tumour ablation in mice using gold nanorods“. In: *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS 2015-Novem* (2015), S. 2563–2566. DOI: 10.1109/EMBC.2015.7318915 (siehe S. 24).
- [143] Sunil Krishnan, Parmeswaran Diagaradjane und Sang Hyun Cho. „Nanoparticle-mediated thermal therapy: Evolving strategies for prostate cancer therapy“. In: *International Journal of Hyperthermia* 26.8 (2010), S. 775–789. DOI: 10.3109/02656736.2010.485593 (siehe S. 24).
- [144] Mitchell S. Anscher, Thaddeus V. Samulski, Richard Dodge, Leonard R. Prosnitz und Mark W. Dewhirst. „Combined external beam irradiation and external regional hyperthermia for locally advanced adenocarcinoma of the prostate“. In: *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 37.5 (1997), S. 1059–1065. DOI: 10.1016/S0360-3016(97)00109-0 (siehe S. 24).
- [145] Eelco de Bree, John Romanos und Dimitris D. Tsiftsis. „Hyperthermia in anticancer treatment“. In: *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 28.1 (2002), S. 95. DOI: 10.1053/ejso.2001.1220 (siehe S. 25).
- [146] R. Sharma und C. J. Chen. „Newer nanoparticles in hyperthermia treatment and thermometry“. In: *Journal of Nanoparticle Research* 11.3 (2009), S. 671–689. DOI: 10.1007/s11051-008-9548-z (siehe S. 25).

- [147] Rudolf Hergt, Silvio Dutz, Robert Müller und Matthias Zeisberger. „Magnetic particle hyperthermia: nanoparticle magnetism and materials development for cancer therapy“. In: *Journal of Physics: Condensed Matter* 18.38 (2006), S2919–S2934. DOI: 10.1088/0953-8984/18/38/S26 (siehe S. 25).
- [148] Ana Espinosa, Jelena Kolosnjaj-Tabi, Ali Abou-Hassan, Anouchka Plan Sangnier, Alberto Curcio, Amanda K.A. Silva, Riccardo Di Corato, Sophie Neveu, Teresa Pellegrino, Luis M. Liz-Marzán und Claire Wilhelm. „Magnetic (Hyper)Thermia or Photothermia? Progressive Comparison of Iron Oxide and Gold Nanoparticles Heating in Water, in Cells, and In Vivo“. In: *Advanced Functional Materials* 1803660 (2018), S. 1–16. DOI: 10.1002/adfm.201803660 (siehe S. 25, 27).
- [149] Ana Espinosa, Mathieu Bugnet, Guillaume Radtke, Sophie Neveu, Gianluigi A. Botton, Claire Wilhelm und Ali Abou-Hassan. „Can magneto-plasmonic nanohybrids efficiently combine photothermia with magnetic hyperthermia?“ In: *Nanoscale* 7.45 (2015), S. 18872–18877. DOI: 10.1039/c5nr06168g (siehe S. 25).
- [150] Ana Espinosa, Riccardo Di Corato, Jelena Kolosnjaj-Tabi, Patrice Flaud, Teresa Pellegrino und Claire Wilhelm. „Duality of Iron Oxide Nanoparticles in Cancer Therapy: Amplification of Heating Efficiency by Magnetic Hyperthermia and Photothermal Bimodal Treatment“. In: *ACS Nano* 10.2 (2016), S. 2436–2446. DOI: 10.1021/acsnano.5b07249 (siehe S. 25).
- [151] Thi Nguyen, Fayna Mammeri und Souad Ammar. „Iron Oxide and Gold Based Magneto-Plasmonic Nanostructures for Medical Applications: A Review“. In: *Nanomaterials* 8.3 (2018), S. 149. DOI: 10.3390/nano8030149 (siehe S. 25).
- [152] L. R. Hirsch, R. J. Stafford, J. A. Bankson, S. R. Sershen, B. Rivera, R. E. Price, J. D. Hazle, N. J. Halas und J. L. West. „Nanoshell-mediated near-infrared thermal therapy of tumors under magnetic resonance guidance“. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 100.23 (2003), S. 13549–13554. DOI: 10.1073/pnas.2232479100 (siehe S. 27).
- [153] D.Patrick O’Neal, Leon R. Hirsch, Naomi J. Halas, J.Donald Payne und Jennifer L. West. „Photo-thermal tumor ablation in mice using near infrared-absorbing nanoparticles“. In: *Cancer Letters* 209.2 (2004), S. 171–176. DOI: 10.1016/j.canlet.2004.02.004 (siehe S. 27).
- [154] André M. Gobin, Min Ho Lee, Naomi J. Halas, William D. James, Rebekah A. Drezek und Jennifer L. West. „Near-infrared resonant nanoshells for combined optical imaging and photothermal cancer therapy“. In: *Nano Letters* 7.7 (2007), S. 1929–1934. DOI: 10.1021/nl070610y (siehe S. 27).

- [155] Emily S. Day, Patrick A. Thompson, Linna Zhang, Nastassja A. Lewinski, Nabil Ahmed, Rebekah A. Drezek, Susan M. Blaney und Jennifer L. West. „Nanoshell-mediated photothermal therapy improves survival in a murine glioma model“. In: *Journal of Neuro-Oncology* 104.1 (2011), S. 55–63. DOI: 10.1007/s11060-010-0470-8 (siehe S. 27).
- [156] R Jason Stafford, Anil Shetty, Andrew M Elliott, Jon A Schwartz, Glenn P Goodrich und John D Hazle. „MR temperature imaging of nanoshell mediated laser ablation“. In: *International Journal of Hyperthermia* 27.8 (2011), S. 782–790. DOI: 10.3109/02656736.2011.614671 (siehe S. 27).
- [157] S.J Oldenburg, R.D Averitt, S.L Westcott und N.J Halas. „Nanoengineering of optical resonances“. In: *Chemical Physics Letters* 288.2-4 (1998), S. 243–247. DOI: 10.1016/S0009-2614(98)00277-2 (siehe S. 27).
- [158] Luis M Liz-Marzán, Michael Giersig und Paul Mulvaney. „Synthesis of Nano-sized Gold-Silica Core-Shell Particles“. In: *Langmuir* 12.18 (1996), S. 4329–4335. DOI: 10.1021/1a9601871 (siehe S. 27).
- [159] Shayne C. Gad, Kelly L. Sharp, Charles Montgomery, J. Donald Payne und Glenn P. Goodrich. „Evaluation of the Toxicity of Intravenous Delivery of Auroshell Particles (Gold–Silica Nanoshells)“. In: *International Journal of Toxicology* 31.6 (2012), S. 584–594. DOI: 10.1177/1091581812465969 (siehe S. 27).
- [160] Joshua M. Stern, Viktor V. Kibanov Solomonov, Elena Sazykina, Jon A. Schwartz, Shayne C. Gad und Glenn P. Goodrich. „Initial Evaluation of the Safety of Nanoshell-Directed Photothermal Therapy in the Treatment of Prostate Disease“. In: *International Journal of Toxicology* 35.1 (2016), S. 38–46. DOI: 10.1177/1091581815600170 (siehe S. 27).
- [161] Joshua M. Stern, Jennifer Stanfield, Wareef Kabbani, Jer-Tsong Hsieh und Jeffrey A. Cadeddu. „Selective Prostate Cancer Thermal Ablation With Laser Activated Gold Nanoshells“. In: *The Journal of Urology* 179.2 (2008), S. 748–753. DOI: 10.1016/j.juro.2007.09.018 (siehe S. 27).
- [162] Taeseok Daniel Yang, Wonshik Choi, Tai Hyun Yoon, Kyoung Jin Lee, Jae-Seung Lee, Jang Ho Joo, Min-Goo Lee, Hong Soon Yim, Kyung Min Choi, Byoungjae Kim, Jung Joo Lee, Heejin Kim, Doh Young Lee, Kwang-Yoon Jung und Seung-Kuk Baek. „In vivo photothermal treatment by the peritumoral injection of macrophages loaded with gold nanoshells“. In: *Biomedical Optics Express* 7.1 (2016), S. 185. DOI: 10.1364/BOE.7.000185 (siehe S. 27).
- [163] Jordi Morales-Dalmau, Clara Vilches, Ignacio de Miguel, Vanesa Sanz und Romain Quidant. „Optimum morphology of gold nanorods for light-induced hyperthermia“. In: *Nanoscale* (2018). DOI: 10.1039/C7NR06825E (siehe S. 27).

- [164] Neus Feliu, Xing Sun, Ramon A. Alvarez Puebla und Wolfgang J. Parak. „Quantitative Particle-Cell Interaction: Some Basic Physicochemical Pitfalls“. In: *Langmuir* 33.27 (2017), S. 6639–6646. DOI: 10.1021/acs.langmuir.6b04629 (siehe S. 28).
- [165] Moustafa R. K. Ali, Mohammad Aminur Rahman, Yue Wu, Tiegang Han, Xianghong Peng, Megan A. Mackey, Dongsheng Wang, Hyung Ju Shin, Zhuo G. Chen, Haopeng Xiao, Ronghu Wu, Yan Tang, Dong M. Shin und Mostafa A. El-Sayed. „Efficacy, long-term toxicity, and mechanistic studies of gold nanorods photothermal therapy of cancer in xenograft mice“. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 114.15 (2017), E3110–E3118. DOI: 10.1073/pnas.1619302114 (siehe S. 28).
- [166] T. Ziegler, C. Hendrich, F. Hubenthal, T. Vartanyan und F. Träger. „Dephasing times of surface plasmon excitation in Au nanoparticles determined by persistent spectral hole burning“. In: *Chemical Physics Letters* 386.4-6 (2004), S. 319–324. DOI: 10.1016/j.cplett.2004.01.001 (siehe S. 28).
- [167] Yoshio Nishiyama, Keisuke Imaeda, Kohei Imura und Hiromi Okamoto. „Plasmon dephasing in single gold nanorods observed by ultrafast time-resolved near-field optical microscopy“. In: *Journal of Physical Chemistry C* 119.28 (2015), S. 16215–16222. DOI: 10.1021/acs.jpcc.5b03341 (siehe S. 28).
- [168] Tian Zhao, Jeremy W. Jarrett, Jeffrey S. Johnson, Kyoungweon Park, Richard A. Vaia und Kenneth L. Knappenberger. „Plasmon Dephasing in Gold Nanorods Studied Using Single-Nanoparticle Interferometric Nonlinear Optical Microscopy“. In: *Journal of Physical Chemistry C* 120.7 (2016), S. 4071–4079. DOI: 10.1021/acs.jpcc.5b11008 (siehe S. 28).
- [169] S. L. Logunov, T. S. Ahmadi, M. A. El-Sayed, J. T. Khoury und R. L. Whetten. „Electron Dynamics of Passivated Gold Nanocrystals Probed by Subpicosecond Transient Absorption Spectroscopy“. In: *The Journal of Physical Chemistry B* 101.19 (1997), S. 3713–3719. DOI: 10.1021/jp962923f (siehe S. 29).
- [170] José Hodak, Ignacio Martini und Gregory V. Hartland. „Ultrafast study of electron-phonon coupling in colloidal gold particles“. In: *Chemical Physics Letters* 284.1-2 (1998), S. 135–141. DOI: 10.1016/S0009-2614(97)01369-9 (siehe S. 29).
- [171] S. Link, C. Burda, Z. L. Wang und M. A. El-Sayed. „Electron dynamics in gold and gold-silver alloy nanoparticles: The influence of a nonequilibrium electron distribution and the size dependence of the electron-phonon relaxation“. In: *Journal of Chemical Physics* 111.3 (1999), S. 1255–1264. DOI: 10.1063/1.479310 (siehe S. 29).

- [172] S. Link, C. Burda, B. Nikoobakht und M. a. El-Sayed. „Laser-Induced Shape Changes of Colloidal Gold Nanorods Using Femtosecond and Nanosecond Laser Pulses“. In: *The Journal of Physical Chemistry B* 104.26 (2000), S. 6152–6163. DOI: 10.1021/jp000679t (siehe S. 29).
- [173] B. A. Smith, D. M. Waters, A. E. Faulhaber, M. A. Kreger, T. W. Roberti und J. Z. Zhang. „Preparation and Ultrafast Optical Characterization of Metal and Semiconductor Colloidal Nano-Particles“. In: *Journal of Sol-Gel Science and Technology* 9.2 (1997), S. 125–137. DOI: 10.1007/BF02439393 (siehe S. 29).
- [174] Stephan Link, Zhong L Wang und Mostafa a El-Sayed. „How Does a Gold Nanorod Melt?“ In: *The Journal of Physical Chemistry B* 104.33 (2000), S. 7867–7870. DOI: 10.1021/jp0011701 (siehe S. 29).
- [175] S Link, C Burda, B Nikoobakht und M.A. El-Sayed. „How long does it take to melt a gold nanorod?“ In: *Chemical Physics Letters* 315.1-2 (1999), S. 12–18. DOI: 10.1016/S0009-2614(99)01214-2 (siehe S. 29).
- [176] Robert W. Schurko, Roderick E. Wasylshen und John H. Nelson. „Effect of cobalt-59 self-decoupling on the solid-state 31P CP/MAS NMR spectra of cobaloximes“. In: *Journal of physical chemistry* 100.20 (1996), S. 8053–8056. DOI: 10.1021/jp960484e (siehe S. 29).
- [177] S. Link, C. Burda, M. B. Mohamed, B. Nikoobakht und M. a. El-Sayed. „Laser Photothermal Melting and Fragmentation of Gold Nanorods: Energy and Laser Pulse-Width Dependence“. In: *The Journal of Physical Chemistry A* 103.9 (1999), S. 1165–1170. DOI: 10.1021/jp983141k (siehe S. 29).
- [178] Cindy Meyer, Katja Eydeler, Eileen Magbanua, Tijana Zivkovic, Nicolas Piganeau, Inken Lorenzen, Joachim Grötzinger, Günter Mayer, Stefan Rose-John und Ulrich Hahn. „Interleukin-6 receptor specific RNA aptamers for cargo delivery into target cells.“ In: *RNA Biol.* 9.1 (2012), S. 67–80. DOI: 10.4161/rna.9.1.18062 (siehe S. 29).
- [179] Spencer A Freeman und Sergio Grinstein. „Phagocytosis: receptors, signal integration, and the cytoskeleton“. In: *Immunological Reviews* 262.1 (2014), S. 193–215. DOI: 10.1111/imr.12212 (siehe S. 30).
- [180] Sanja Arandjelovic und Kodi S. Ravichandran. „Phagocytosis of apoptotic cells in homeostasis“. In: *Nature Immunology* 16.9 (2015), S. 907–917. DOI: 10.1038/ni.3253 (siehe S. 30).
- [181] Alexander Sorkin und Manojkumar A. Puthenveedu. „Clathrin-Mediated Endocytosis“. In: *Vesicle Trafficking in Cancer*. New York, NY: Springer New York, 2013, S. 1–31. DOI: 10.1007/978-1-4614-6528-7_1 (siehe S. 30).
- [182] Anna C. Sundborger und Jenny E. Hinshaw. „Regulating dynamin dynamics during endocytosis“. In: *F1000Prime Reports* 6 (2014). DOI: 10.12703/P6-85 (siehe S. 30).

- [183] Gregor Wollensak, Eberhard Spörl und Duy-Thoai Pham. „Biomechanical changes in the anterior lens capsule after trypan blue staining“. In: *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 30.7 (2004), S. 1526–1530. DOI: 10.1016/j.jcrs.2003.11.031 (siehe S. 31, 41).
- [184] Z. G. Li, A. Q. Liu, E. Klaseboer, J. B. Zhang und C. D. Ohl. „Single cell membrane poration by bubble-induced microjets in a microfluidic chip“. In: *Lab on a Chip* 13.6 (2013), S. 1144–1150. DOI: 10.1039/c3lc41252k (siehe S. 31, 88).
- [185] Dev Kumar Chatterjee, Parmeswaran Diagaradjane und Sunil Krishnan. „Nanoparticle-mediated hyperthermia in cancer therapy“. In: *Therapeutic Delivery* 2.8 (2011), S. 1001–1014. DOI: 10.4155/tde.11.72 (siehe S. 31).
- [186] Jilian R. Melamed, Rachel S. Edelstein und Emily S. Day. „Elucidating the fundamental mechanisms of cell death triggered by photothermal therapy“. In: *ACS Nano* 9.1 (2015), S. 6–11. DOI: 10.1021/acsnano.5b00021 (siehe S. 31).
- [187] Federica Scaletti, Chang Soo Kim, Luigi Messori und Vincent M. Rotello. „Rapid purification of gold nanorods for biomedical applications“. In: *MethodsX* 1 (2014), e118–e123. DOI: 10.1016/j.mex.2014.07.007 (siehe S. 36, 37).
- [188] D F Swinehart. „The Beer-Lambert Law“. In: *Journal of Chemical Education* 39.7 (1962), S. 333. DOI: 10.1021/ed039p333 (siehe S. 41).
- [189] Kwang Yu Chu und A. Ralph Thompson. „Densities and Refractive Indices of Alcohol-Water Solutions of n-Propyl, Isopropyl, and Methyl Alcohols“. In: *Journal of Chemical and Engineering Data* 7.3 (1962), S. 358–360. DOI: 10.1021/je60014a011 (siehe S. 45).
- [190] Samuel E. Lohse und Catherine J. Murphy. „The Quest for Shape Control: A History of Gold Nanorod Synthesis“. In: *Chemistry of Materials* 25.8 (2013), S. 1250–1261. DOI: 10.1021/cm303708p (siehe S. 52).
- [191] Jennifer M. Pollard, Amy J. Shi und Kent E. Göklen. „Solubility and Partitioning Behavior of Surfactants and Additives Used in Bioprocesses“. In: *Journal of Chemical & Engineering Data* 51.1 (2006), S. 230–236. DOI: 10.1021/je0503498 (siehe S. 60).
- [192] S. Link und M. a. El-Sayed. „Size and Temperature Dependence of the Plasmon Absorption of Colloidal Gold Nanoparticles“. In: *The Journal of Physical Chemistry B* 103.21 (1999), S. 4212. DOI: 10.1021/jp984796o (siehe S. 67).
- [193] Seon-Ah Yang, Sungmoon Choi, Seon Mi Jeon und Junhua Yu. „Silica nanoparticle stability in biological media revisited“. In: *Scientific Reports* 8.1 (2018), S. 185. DOI: 10.1038/s41598-017-18502-8 (siehe S. 75).

- [194] Francesca Pietra, Relinde J.A. Van Dijk - Moes, Xiaoxing Ke, Sara Bals, Gustaaf Van Tendeloo, Celso De Mello Donega und Daniel Vanmaekelbergh. „Synthesis of highly luminescent silica-coated CdSe/CdS nanorods“. In: *Chemistry of Materials* 25.17 (2013), S. 3427–3434. DOI: 10.1021/cm401169t (siehe S. 75).
- [195] Xiao Tang, Elvira Kröger, Andreas Nielsen, Christian Strelow, Alf Mews und Tobias Kipp. „Ultrathin and Highly Passivating Silica Shells for Luminescent and Water-Soluble CdSe/CdS Nanorods“. In: *Langmuir* 33.21 (2017), S. 5253–5260. DOI: 10.1021/acs.langmuir.7b00615 (siehe S. 75).
- [196] Ramesh Marasini, Arunkumar Pitchaimani, Tuyen Duong Thanh Nguyen, Jeffrey Comer und Santosh Aryal. „The influence of polyethylene glycol passivation on the surface plasmon resonance induced photothermal properties of gold nanorods“. In: *Nanoscale* 10.28 (2018), S. 13684–13693. DOI: 10.1039/c8nr03026j (siehe S. 77).
- [197] Alaaldin M. Alkilany, Pratik K. Nagaria, Cole R. Hexel, Timothy J. Shaw, Catherine J. Murphy und Michael D. Wyatt. „Cellular Uptake and Cytotoxicity of Gold Nanorods: Molecular Origin of Cytotoxicity and Surface Effects“. In: *Small* 5.6 (2009), S. 701–708. DOI: 10.1002/smll.200801546 (siehe S. 85).
- [198] Hironobu Takahashi, Yasuro Niidome, Takuro Niidome, Kenji Kaneko, Hideya Kawasaki und Sunao Yamada. „Modification of Gold Nanorods Using Phosphatidylcholine to Reduce Cytotoxicity“. In: *Langmuir* 22.1 (2006), S. 2–5. DOI: 10.1021/la0520029 (siehe S. 85).
- [199] Takuro Niidome, Masato Yamagata, Yuri Okamoto, Yasuyuki Akiyama, Hironobu Takahashi, Takahito Kawano, Yoshiki Katayama und Yasuro Niidome. „PEG-modified gold nanorods with a stealth character for in vivo applications“. In: *Journal of Controlled Release* 114.3 (2006), S. 343–347. DOI: 10.1016/j.jconrel.2006.06.017 (siehe S. 85).
- [200] Warren Strober. „Trypan Blue Exclusion Test of Cell Viability“. In: *Current Protocols in Immunology*. Bd. 111. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2015, A3.B.1–A3.B.3. DOI: 10.1002/0471142735.ima03bs111 (siehe S. 85).
- [201] Erin B. Dickerson, Erik C. Dreaden, Xiaohua Huang, Ivan H. El-Sayed, Hunghao Chu, Sujatha Pushpanketh, John F. McDonald und Mostafa A. El-Sayed. „Gold nanorod assisted near-infrared plasmonic photothermal therapy (PPTT) of squamous cell carcinoma in mice“. In: *Cancer Letters* 269.1 (2008), S. 57–66. DOI: 10.1016/j.canlet.2008.04.026 (siehe S. 86).
- [202] Ming-Fong Tsai, Shih-Hui Gilbert Chang, Fong-Yu Cheng, Vijayakumar Shanmugam, Yu-Sheng Cheng, Chia-Hao Su und Chen-Sheng Yeh. „Au Nanorod Design as Light-Absorber in the First and Second Biological Near-In-

- frared Windows for in Vivo Photothermal Therapy“. In: *ACS Nano* 7.6 (2013), S. 5330–5342. DOI: 10.1021/nm401187c (siehe S. 86).
- [203] Nele Festjens, Tom Vanden Berghe und Peter Vandenabeele. „Necrosis, a well-orchestrated form of cell demise: Signalling cascades, important mediators and concomitant immune response“. In: *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics* 1757.9-10 (2006), S. 1371–1387. DOI: 10.1016/j.bbabi.2006.06.014 (siehe S. 88).
- [204] Popi Syntichaki und Nektarios Tavernarakis. „Death by necrosis: Uncontrollable catastrophe, or is there order behind the chaos?“ In: *EMBO Reports* 3.7 (2002), S. 604–609. DOI: 10.1093/embo-reports/kvf138 (siehe S. 88).
- [205] J R Melamed, R S Edelstein und E S Day. „Elucidating the fundamental mechanisms of cell death triggered by photothermal therapy“. In: *ACS Nano* 9.1 (2015), S. 6–11. DOI: 10.1021/acsnano.5b00021 (siehe S. 88).
- [206] Dmitri V. Krysko, Tom Vanden Berghe, Eef Parthoens, Katharina D’Herde und Peter Vandenabeele. „Chapter 16 Methods for Distinguishing Apoptotic from Necrotic Cells and Measuring Their Clearance“. In: *Methods in Enzymology*. Bd. 442. 08. 2008, S. 307–341. DOI: 10.1016/S0076-6879(08)01416-X (siehe S. 88).
- [207] Eva Brauchle, Sibylle Thude, Sara Y. Brucker und Katja Schenke-Layland. „Cell death stages in single apoptotic and necrotic cells monitored by Raman microspectroscopy“. In: *Scientific Reports* 4.1 (2015), S. 4698. DOI: 10.1038/srep04698 (siehe S. 88).
- [208] Yu Pan, Sabine Neuss, Annika Leifert, Monika Fischler, Fei Wen, Ulrich Simon, Günter Schmid, Wolfgang Brandau und Willi Jahnen-Dechent. „Size-Dependent Cytotoxicity of Gold Nanoparticles“. In: *Small* 3.11 (2007), S. 1941–1949. DOI: 10.1002/smll.200700378 (siehe S. 88).
- [209] Mohd Javed Akhtar, Hisham A. Alhadlaq, Sudhir Kumar, Salman A. Alrokayan und Maqsood Ahamed. „Selective cancer-killing ability of metal-based nanoparticles: implications for cancer therapy“. In: *Archives of Toxicology* 89.11 (2015), S. 1895–1907. DOI: 10.1007/s00204-015-1570-1 (siehe S. 88).
- [210] Longfa Kou, Jin Sun, Yinglei Zhai und Zhonggui He. „The endocytosis and intracellular fate of nanomedicines: Implication for rational design“. In: *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* 8.1 (2013), S. 1–10. DOI: 10.1016/j.ajps.2013.07.001 (siehe S. 88).
- [211] Anna Salvati, Christoffer Åberg, Tiago dos Santos, Juan Varela, Paulo Pinto, Iseult Lynch und Kenneth A Dawson. „Experimental and theoretical comparison of intracellular import of polymeric nanoparticles and small molecules: toward models of uptake kinetics“. In: *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine* 7.6 (2011), S. 818–826. DOI: 10.1016/j.nano.2011.03.005 (siehe S. 88).

- [212] Jong Ah Kim, Christoffer Åberg, Anna Salvati und Kenneth A. Dawson. „Role of cell cycle on the cellular uptake and dilution of nanoparticles in a cell population“. In: *Nature Nanotechnology* 7.1 (2012), S. 62–68. DOI: 10.1038/nnano.2011.191 (siehe S. 88).
- [213] Gabriel C. Baltazar, Sonia Guha, Wennan Lu, Jason Lim, Kathleen Boesze-Battaglia, Alan M. Laties, Puneet Tyagi, Uday B. Kompella und Claire H. Mitchell. „Acidic Nanoparticles Are Trafficked to Lysosomes and Restore an Acidic Lysosomal pH and Degradative Function to Compromised ARPE-19 Cells“. In: *PLoS ONE* 7.12 (2012). Hrsg. von Michael E. Boulton, e49635. DOI: 10.1371/journal.pone.0049635 (siehe S. 88, 89).
- [214] Mathieu Bourdenx, Jonathan Daniel, Emilie Genin, Federico N. Soria, Mireille Blanchard-Desce, Erwan Bezard und Benjamin Dehay. „Nanoparticles restore lysosomal acidification defects: Implications for Parkinson and other lysosomal-related diseases“. In: *Autophagy* 12.3 (2016), S. 472–483. DOI: 10.1080/15548627.2015.1136769 (siehe S. 88).
- [215] Xiaowei Ma, Yanyang Wu, Shubin Jin, Yuan Tian, Xiaoning Zhang, Yuliang Zhao, Li Yu und Xing Jie Liang. „Gold nanoparticles induce autophagosome accumulation through size-dependent nanoparticle uptake and lysosome impairment“. In: *ACS Nano* 5.11 (2011), S. 8629–8639. DOI: 10.1021/nn202155y (siehe S. 88).
- [216] Fulei Zhang, Di Chen, Ying Wang, Li Zhang, Wei Dong, Jianxin Dai, Chong Jin, Xia Dong, Yun Sun, He Zhao, Kexin Fan, Hui Liu, Bingdi Chen, Hao Zou und Wei Li. „Lysosome-dependent necrosis specifically evoked in cancer cells by gold nanorods“. In: *Nanomedicine* 12.13 (2017), S. 1575–1589. DOI: 10.2217/nmm-2017-0126 (siehe S. 88).
- [217] Neus Feliu, Jonas Hühn, Mikhail V. Zyuzin, Sumaira Ashraf, Daniel Valdeperez, Atif Masood, Alaa Hassan Said, Alberto Escudero, Beatriz Pelaz, Elena Gonzalez, Miguel A. Correa Duarte, Sathi Roy, Indranath Chakraborty, Mei L. Lim, Sebastian Sjöqvist, Philipp Jungebluth und Wolfgang J. Parak. „Quantitative uptake of colloidal particles by cell cultures“. In: *Science of the Total Environment* 568.June (2016), S. 819–828. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2016.05.213 (siehe S. 88).
- [218] Shutao Guo und Leaf Huang. „Nanoparticles Escaping RES and Endosome: Challenges for siRNA Delivery for Cancer Therapy“. In: *Journal of Nanomaterials* 2011 (2011), S. 1–12. DOI: 10.1155/2011/742895 (siehe S. 88).
- [219] Hervé Hillaireau und Patrick Couvreur. „Nanocarriers’ entry into the cell: relevance to drug delivery“. In: *Cellular and Molecular Life Sciences* 66.17 (2009), S. 2873–2896. DOI: 10.1007/s00018-009-0053-z (siehe S. 88).
- [220] S. Aits und M. Jaattela. „Lysosomal cell death at a glance“. In: *Journal of Cell Science* 126.9 (2013), S. 1905–1912. DOI: 10.1242/jcs.091181 (siehe S. 89).

Literatur

- [221] Ling Tong, Qingshan Wei, Alexander Wei und Ji-Xin Cheng. „Gold Nanorods as Contrast Agents for Biological Imaging: Optical Properties, Surface Conjugation and Photothermal Effects“. In: *Photochemistry and Photobiology* 85.1 (**2009**), S. 21–32. DOI: 10.1111/j.1751-1097.2008.00507.x (siehe S. 89).
- [222] Michael J. Berridge, Martin D. Bootman und H. Llewelyn Roderick. „Calcium signalling: dynamics, homeostasis and remodelling“. In: *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 4.7 (**2003**), S. 517–529. DOI: 10.1038/nrm1155 (siehe S. 89).
- [223] Sigma-Aldrich und Merck. *Material Safety Data Sheet Database*. **2019** (siehe S. 128).

Appendix

Danksagung

Ich möchte die Chance am Ende meiner Doktorarbeit nutzen und mich bei sehr vielen Menschen und Institutionen für die Unterstützung während der letzten Jahre bedanken. Der erste Dank geht an die PIER Helmholtz Graduate School für die Finanzierung meiner Doktorandenstelle im Rahmen des Promotionsstipendiums der PHGS und dort vor Ort an Stefanie TEPASS für die vielen Fragen, mit denen sie sich im Laufe meiner Stipendiatenzeit konfrontiert sah. Mein ganz herzlicher Dank geht an Alf MEWS für die angenehme Betreuung während der vergangenen Jahre und an Gerhard GRÜBEL für die Übernahme der Co-Betreuung sowie den gesamten Arbeitskreis MEWS für eine großartige Zeit innerhalb und außerhalb der Uni. Mein Dank geht an alle ehemaligen und aktuellen Kollegen, an alle meine Praktikanten und Bacheloranden sowie an das gesamte technische Personal der Universität Hamburg für die tolle Unterstützung. Ganz explizit möchte ich Tobias REDDER, Jannik REBMANN und Stefan WERNER für die vielen Stunden ihrer Zeit am Elektronenmikroskop und fast 4000 TEM-Aufnahmen danken.

Danken möchte ich auch Tobias KIPP für seine Bereitschaft und Fähigkeit Zeit aus dem Hut zu zaubern und sie zu beinahe jeder Tages- oder Nachtzeit mit unvergleichbarer Ruhe und Genauigkeit meiner Arbeit oder der Publikation zu widmen. Ein ganz großer Dank geht an Lisa PRISNER, die keine Mühe und Zeit scheute, um unser Bioprojekt und die gemeinsame Publikation voranzubringen sowie an Christian STRELOW, dessen Fachwissen über optische Aufbauten für diese Arbeit unabdingbar war. Weiterhin möchte ich mich bei Tobias GEFKEN und Thomas TSANGAS für die hervorragende Syntheseleistung während ihrer Bachelorarbeiten und Masterpraktika bedanken. Diese Proben bildeten die Grundlagen für die beide während meiner Doktorarbeit entstandenen Publikationen. Mein weiterer Dank gilt

Appendix

Inga SCHMIDTKE, die mit ihrer erfolgreichen Forschung eine weitere solide Grundlage dieser Arbeit schuf. Mein ausdrücklicher Dank gilt Jannik REBMANN für das Lesen der Korrektur meiner Arbeit, für das Vertrauen, bei mir eine Masterarbeit zu schreiben und für die Überlassung des Arbeitsplatzes während des finalen Schreibprozesses sowie für die Animation von POV-Ray-Grafiken. Weiterhin bedanke ich mich bei Max SCHWARZ und Svenja PATJENS für sportliche Höhepunkte und technischen Support insbesondere bei POV-Ray und L^AT_EX-Fragen. Ein ähnlicher Dank geht an Philip HARDER für Unterstützung in allen überhaupt zu unterstützenden Bereichen, an Simon SCHNEIDER und Alex HINSCH für die guten Absprachen in der gemeinsamen Betreuung von Praktikanten, an Andreas NIELSEN für seine gute Einführung in Internationale Konferenzen und an Marina MUTAS dafür, dass sie stets ein zweites Paar Augen auf die aktuelle Literatur warf.

Doch auch außerhalb der Uni gibt es viele Menschen, denen ich zu Dank verpflichtet bin. Allen voran danke ich meinen engsten Freunden Anne GNAUK, Maik FINSEL und Louisa TIEMANN für die seit Jahren gemeinsame Zeit und ihrer aller Fähigkeit, Dinge diplomatisch und unvoreingenommen zu betrachten. Ein ganz besonderer Dank gilt meinem Bruder Daniel WITTHÖFT für sein offenes Ohr und jederzeit ehrliche Worte. Mein größter Dank geht abschließend an meine Eltern Geert und Christiane WITTHÖFT, die immer für mich da sind und deren Unterstützung wie ein Fels in der Brandung ist. Ohne euch wäre mein Studium bis zum Dokortitel insbesondere in der Kürze der Zeit überhaupt nicht denkbar gewesen. Danke auch an meine Mutter für die vielen investierten Stunden der Korrektur dieser Arbeit. Zum Abschluss geht mein letzter Dank an Christine PLUMEYER dafür, dass sie für mich sorgt, mir hilft stets die richtigen Entscheidungen zu treffen, mich in den Arm nimmt, wenn es mal etwas stressiger wird und mir vor allem zuhört, wenn ich von der Forschung erzähle.

Curriculum Vitae

Persönliche Angaben

Name: Phillip Witthöft
eMail: phillipwitthoeft@gmail.com
Geburtsdatum: 20. Juni 1990
Geburtsort: Hamburg

Ausbildung

Jan 2016 - Dez 2018 PIER-Stipendiat und Doktorand im AK Mews
Institut für Physikalische Chemie, MIN-Fakultät
Universität Hamburg

Okt 2013 - Dez 2015 M.Sc. im Studiengang Chemie
Universität Hamburg

Aug 2013 - Feb 2014 Studium am Chemical Engineering Department
DAAD-Stipendiat im ISAP-Programm
Seoul National University, Seoul, Südkorea

Okt 2010 - Aug 2013 Bachelor of Science Chemie
Universität Hamburg

Sep 2006 - Jan 2010 Staatlich geprüfter Chemisch Technischer Assistent
Gymnasium Altona & Gewerbeschule 13, Hamburg

Juni 2009 Allgemeine Hochschulreife
Johannes-Brahms-Gymnasium, Hamburg

Beiträge zu wissenschaftlichen Konferenzen

2018

Gold 2018 (Pierre et Marie Curie University, Paris, Frankreich)

15. bis 18. Juli 2018

Phillip Witthöft, Lisa Prisner, Christian Strelow, Tobias Kipp and Alf Mews
Using bio-functionalized gold nanorods to observe the plasmonic photothermal effect on individual BaF3 cells (**talk**)

DPG Frühjahrstagung 2018 (Technische Universität Berlin)

11. bis 16. März 2018

Phillip Witthöft, Lisa Prisner and Alf Mews
Observing the plasmonic photothermal effect on individual BaF3 cells using targeted gold nanostructures (**talk**)

Jannik Rebmann, Phillip Witthöft, Simon Schneider, Christian Strelow, Tobias Kipp and Alf Mews

Covalent coupling of plasmonic metal and semiconductor nanoparticles (poster)

SPIE Photonics West (Moscone Center San Francisco, Kalifornien, USA)

27. Januar bis 1. Februar 2018

Alf Mews, Phillip Witthöft, Lisa Prisner
Plasmonic photothermal therapy with functionalized gold nanoparticles on individual cells (talk)

2017

NaNaX 8 (Universidade do Minho, Braga, Portugal)

3. bis 7. Juli 2017

Phillip Witthöft, Lisa Prisner, Lan Vi Nguyen, Tobias Gefken, Thomas Tsangas, Heiko von der Heide, Christian Strelow, Tobias Kipp and Alf Mews
Plasmonic Photothermal Therapy (PPTT) with small bio-functionalized AuNRs on individual cells (poster)

DPG-Frühjahrstagung 2017 (Technische Universität Dresden)

19. bis 24. März 2017

Phillip Witthöft, Christian Strelow, Tobias Kipp, Gerhard Grübel and Alf Mews
Thermal and Photothermal reshaping of gold nanorods (**talk**)

2016

115. Bunsentagung 2016 (Universität Rostock)

5. bis 7. Mai 2016

Tobias Redder, Phillip Witthöft and Alf Mews
Observation of gold nanoparticle growth (poster)

NaNaX 7 (Philipps Universität Marburg)

4. bis 8. April 2016

Tobias Redder, Phillip Witthöft and Alf Mews
Mechanism of gold nanoparticle growth in organic solvents (poster)

Sicherheit & Entsorgung

Gefahrenmerkmale und Sicherheitshinweise aller in der Arbeit verwendeter besonders relevanter Gefahrenstoffe. [223]

Substanz	CAS-Nr.	GHS-Symbole	H-Sätze (Gefahren)	P-Sätze (Präventionen)
Kaliumcyanid KCN (GEFAHR!)	151-50-8		H290, H300, H310, H330, H370, H372, H410 EUH032	P260, P264, P273, P280, P284, P301+P310
Natriumborhydrid NaBH ₄ (GEFAHR!)	16940-66-2		H260, H301, H314, H360F EUH014	P201, P231+P232, P280, P308+P313, P370+P378, P402+P404

Gefahrenhinweise und präventive Maßnahmen

H260: In Berührung mit Wasser entstehen entzündbare Gase, die sich spontan entzünden können.

H290: Kann gegenüber Metallen korrosiv sein.

H300: Lebensgefahr bei Verschlucken.

H301: Giftig bei Verschlucken.

H310: Lebensgefahr bei Hautkontakt.

H314: Verursacht schwere Verätzungen der Haut und schwere Augenschäden.

H330: Lebensgefahr bei Einatmen.

H360F: Kann die Fruchtbarkeit beeinträchtigen.

H370: Schädigt die Organe.

H372: Schädigt die Organe bei längerer oder wiederholter Exposition.

H410: Sehr giftig für Wasserorganismen, mit langfristiger Wirkung.

EUH014: Reagiert heftig mit Wasser.

EUH032: Entwickelt bei Berührung mit Säure sehr giftige Gase.

- P201: Vor Gebrauch besondere Anweisungen einholen.
- P231 + P232: Unter inertem Gas handhaben. Vor Feuchtigkeit schützen.
- P260: Staub/Rauch/Gas/Nebel/Dampf/Aerosol nicht einatmen.
- P264: Nach Gebrauch Hände gründlich waschen.
- P273: Freisetzung in die Umwelt vermeiden.
- P280: Schutzhandschuhe/Schutzkleidung/Augenschutz/Gesichtsschutz tragen.
- P284: Atemschutz tragen.
- P301 + P310: BEI VERSCHLUCKEN: Sofort GIFTINFORMATIONSZENTRUM oder Arzt anrufen.
- P308 + P313: BEI Exposition oder falls betroffen: Ärztlichen Rat einholen/ärztliche Hilfe hinzuziehen.
- P370 + P378: Bei Brand: Löschpulver oder Trockensand zum Löschen verwenden.
- P402 + P404: In einem geschlossenen Behälter an einem trockenen Ort aufbewahren.