

# Magnetische Untersuchung von $\text{CoFe}_2\text{O}_4$ Nanopartikeln in physiologisch kompatibelem Medium: Ein erster Schritt in Richtung *in vivo* Applikation

Dissertation

Niklas Lucht





Magnetische Untersuchung von  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$  Nanopartikeln in physiologisch kompatiblen Medium: Ein erster Schritt in Richtung *in vivo* Applikation

Niklas Lucht  
Hamburg im Jahre 2020

*Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades  
Doctor Rerum Naturalium (Dr. rer. nat.)*

Universität Hamburg

—  
Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften

—  
Fachbereich Chemie



Datum der Disputation: 11.08.2020

Datum der Druckfreigabe: 13.08.2020

1. Gutachterin: Dr. Birgit Hankiewicz

2. Gutachter: Prof. Dr. Horst Weller



---

## Präambel

*Die vorliegende Dissertation wurde unter Betreuung von Frau Dr. Birgit Hankiewicz in der Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Dr. Volker Abetz an der Universität Hamburg am Institut für Physikalische Chemie im Zeitraum März 2016 bis Mai 2020 angefertigt.*

*Die Themensetzung sowie die Finanzierung dieses Promotionsvorhabens erfolgte über das Schwerpunktprogramm 1681 der Deutschen Forschungsgemeinschaft „Feldgesteuerte Partikel-Matrix-Wechselwirkungen: Erzeugung, skalenübergreifende Modellierung und Anwendung magnetischer Hybridmaterialien“ im Unterprojekt „Synthese von multifunktionalen Hybridmaterialien: Einstellen der mechanischen und magnetischen Eigenschaften von Hydrogelen“ (FI 1235/2-1 sowie FI 1235/2-2).*

---



---

## Zielsetzung des Promotionsprojekts

Als Fernziel des Promotionsprojekts wurde die Synthese multiresponsiver Kompositmaterialien, die die Vorteile harter und weicher Materie vereinen sollen, definiert. Insbesondere sollte das Wechselspiel der Einzelkomponenten betrachtet werden. Hierzu sollten zunächst hochstabile, verschiedenförmige Cobaltferritnanopartikel, die als magnetisch responsiver Anteil des Komposits fungieren sollen, synthetisiert werden. Als weiches Matrixmaterial sollte eine thermoresponsive Gelmatrix bestehend aus dem verbreiteten Poly-*N*-Isopropylacrylamid (PNIPAM) als Modellsystem synthetisiert werden. Die Erstellung des eigentlichen Kompositmaterials sollte im Wesentlichen über zwei verschiedene Ansätze erfolgen:

Für ein *Core-Shell* Verfahren sollten die Cobaltferritpartikel zunächst mit einer Silikahülle umhüllt werden und über Oberflächenfunktionalisierung diese Hülle im Anschluss mit einer vinyllischen Verbindung versehen werden, um eine *grafting-to* Polymerisation direkt an der Partikeloberfläche zu realisieren. Die entstandenen Partikel-Gel-Komposite (flüssigphasige Mikrogele) könnten optional in einem Folgeschritt zu einem festphasigen Makrogel quervernetzt werden. Als zweites Verfahren sollte das Komposit über ein Vermischen von Cobaltferritnanopartikeln, mit und ohne Silikahülle, mit einem zuvor quervernetzten Gel hergestellt werden.

Zur Charakterisierung der Materialien sollten die Nanopartikel dynamisch und statisch in Suspension sowie im Gel charakterisiert werden. Die thermoresponsiven Eigenschaften des Gels sollten im Wesentlichen über dynamische Lichtstreuung untersucht werden. Hierbei stand vor allem der Einfluss der Vermischung auf die Eigenschaften der jeweiligen Einzelkomponenten im Vordergrund des Interesses. Da im Rahmen des Gesamtprojekts ein Anwendungsbezug hergestellt werden

---

---

sollte, wurden die Partikel auf ihre Effizienz für die magnetische Hyperthermie untersucht. Da diese potenzielle Anwendung primär im medizinischen Bereich relevant ist, wurden weiterhin erste toxikologische Untersuchungen ausgewählter Nanopartikel angestrebt.

---

---

# Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	III
Abstract.....	V
Publikationen und Konferenzbeiträge.....	VII
Abkürzungsverzeichnis.....	XI
1. Einführung .....	1
2. Theorie.....	7
2.1 Nanopartikelwachstum.....	7
2.2 Ferrofluide.....	9
2.3 Magnetismus .....	11
2.3.1 Elementare Begriffe des Magnetismus .....	12
2.3.2 Diamagnetismus .....	20
2.3.3 Paramagnetismus.....	21
2.3.4 Ferromagnetismus .....	21
2.3.5 Antiferromagnetismus.....	22
2.3.6 Ferrimagnetismus .....	23
2.4 Toxizität.....	23
2.5 Hyperthermie .....	28
3. Methoden .....	31
3.1 Transmissionselektronenmikroskopie .....	31
3.2 Dynamische Lichtstreuung.....	34
3.3 <i>Vibrating Sample</i> Magnetometer.....	37
3.4 Wechselfeldsuszeptometrie .....	39
3.5 Röntgendiffraktometrie .....	42
4. Reproduzierbarkeit von Forschungsdaten .....	45
5. Aufbau einer Hyperthermieapparatur .....	47
5.1 Elektrotechnische Grundlagen.....	48
5.1.1 Der ideale Schwingkreis .....	48
5.1.2 Impedanz & Impedanzanpassung .....	49
5.1.3 Die Signalerzeugung .....	50
5.1.4 Magnetfeldmessung.....	51
5.1.5 Temperaturmessung .....	52
5.2 Der Aufbau.....	54
5.2.1 Spulenbau .....	54
5.2.2 Kapazität und Impedanzausgleich.....	56
5.2.3 Signalerzeugung .....	58
5.2.4 Probenbestückung .....	59

---

5.2.5	Bestimmung der Messparameter .....	60
6.	Ergebnisse und Diskussion .....	63
6.1	Phase I: Nanopartikelsynthese .....	63
6.1.1	Allgemeine Betrachtung der Synthese diverser magnetischer Nanopartikel .....	64
6.1.2	Wahlsynthese für hochstabile wässrige Cobaltferrit Ferrofluide .....	67
6.2	Phase II: <i>Core-Shell</i> Cobaltferritnanopartikel .....	96
6.2.1	Synthese nach Stöber .....	96
6.2.2	Modernisierte Silikasythese .....	100
6.2.3	Ätzversuche .....	101
6.2.4	Dichtebestimmung von SiO <sub>2</sub> via VSM .....	104
6.3	Phase III: Gelsynthese .....	107
6.3.1	<i>Core-Shell</i> Ferrogele .....	108
6.3.2	Vermischungssynthese .....	110
7.	Experimenteller Teil .....	117
7.1	Phase I: Nanopartikelsynthese .....	117
7.2	Phase II: Synthese & Ätzung von Cobaltferrit@SiO <sub>2</sub> <i>Core-Shell</i> Nanopartikeln ...	121
7.3	Phase III: Synthese und Herstellung von PNIPAM-Cobaltferrit Kompositen .....	122
7.4	Probenpräparation .....	124
7.4.1	VSM .....	124
7.4.2	TEM .....	125
7.4.3	XRD .....	126
7.4.4	DLS .....	126
7.4.5	Toxizität .....	126
7.4.6	Hyperthermie .....	127
7.4.7	ACS .....	127
7.4.8	MPS .....	127
	Quellenverzeichnis .....	129
	Gefahrstoffe & KMR-Substanzen .....	138
	Danksagung .....	142
	Eidesstattliche Erklärung .....	147

## Zusammenfassung

Im Rahmen dieses Promotionsprojekts wurde eine geeignete Syntheseroute für Cobaltferritnanopartikel anhand gegebener Parameter etabliert und optimiert. Die vom Partikelsystem geforderten Parameter lassen sich dabei in zwei Kategorien einteilen. Zunächst soll es möglich sein, reproduzierbar größere Volumina eines im wässrigen Medium hochstabilen Kolloids zu produzieren. Zusätzlich sollen die Partikel eine hohe Sättigungsmagnetisierung aufweisen. Als Mischferrit ist Cobaltferrit gegenüber anderen Ferriten besonders stabil gegenüber Oxidation. Durch die hohe magnetokristalline Anisotropie, woraus eine hohe Koerzitivität des Materials resultiert, ist Cobaltferrit weiterhin aufgrund seiner stabilen magnetischen Phase sehr attraktiv. Synthesen über thermische Dekomposition sind insbesondere aufgrund des aufwendigen Phasentransfers und des häufig geringeren magnetischen Moments in diesem Rahmen unpraktikabel. Die Wahlmethode über Fällung in Wasser sollte Partikel mit einer möglichst hohen Biokompatibilität erzeugen, weswegen Citrat als bevorzugter Ligand ausgewählt wurde. Für die weitere Prozessierung wurden die Partikel anschließend häufig mit einer Silikahülle ummantelt.

Sowohl reine Partikel mit einem Kerndurchmesser von ca. 18 nm als auch *Core-Shell*-Partikel mit etwa 25 nm Gesamtdurchmesser wurden mit einer Jurkat-Zellkultur auf ihre Toxizität untersucht. Parallel dazu wurde die Eignung des Partikelsystems für die Hyperthermie überprüft. Eigens dafür wurde eine kompakte und teilautomatisierte Hyperthermieanlage entwickelt und konstruiert. Das Partikelsystem wurde im Detail vor allem dynamisch-magnetisch charakterisiert und anschließend in der Hyperthermieanlage untersucht. Die Partikel verfügen

## Zusammenfassung

---

über eine ausgezeichnete Wärmeleistung von bis zu  $40 \text{ Wg}^{-1}$  bei kleinen Magnetfeldern von 25 mT und 10 kHz. In einem abschließenden Projektschritt wurden die Partikel-Matrix-Interaktionen in einer PNIPAM-Matrix in der Hyperthermie im Vergleich zu rein wässrigen Partikeln betrachtet.

## Abstract

This thesis presents a highly stable cobalt ferrite nanoparticle system that was chosen from a plethora of potential synthetic approaches as the most suitable and optimized for this project. This ferrite was chosen due to its inherent stability to oxidization which results from being a mixed ferrite. The strong magnetocrystalline anisotropy of cobalt ferrite enables a highly stabilized magnetized state. The main requirement for the nanoparticles can be divided into two categories: The ‘technical’ demands mainly revolve around the high colloid stability and elevated magnetic moment of the particle system. The ‘application-oriented’ challenges for the particle system start with the strong magnetic response of the system and aim towards applicability in biological environments (*in vitro* and *in vivo*). To promote biocompatibility, only aqueous ferrofluids were considered and citrate was used as primary stabilizing ligand which has shown to be inherently biocompatible to a certain degree. Those particles measuring roughly 18 nm in diameter were also encased in a silica shell resulting core-shell particles with a thickness of about 3.5 nm, blocking interactions of cobalt with the surrounding medium. Both systems were tested for their toxicological footprint using a jurkat cell line. The particle systems were also extensively characterized by dynamic magnetic techniques such as ac-susceptometry and magnetic particle spectroscopy to assess their suitability for magnetic hyperthermia. A custom hyperthermia setup was constructed to investigate the heating properties of the particle system in an ac-magnetic field. The particles show an exceptional heat generation of  $40 \text{ Wg}^{-1}$  at weak fields of 25 mT and a very low frequency of 10 kHz.

## Abstract

---

Ultimately, the particle-matrix interactions of the hard-magnetic cobalt ferrite particles were examined using poly-*N*-isopropylacrylamide as matrix material as this polymer is highly researched and thus enables comparability to a range of literature data. A comparative study of aqueous colloids and gel-colloid composites was conducted to examine if a contactless phase transition can be induced by an ac magnetic field.

## Publikationen und Konferenzbeiträge

*Im Rahmen dieser Promotion wurden diverse Forschungsergebnisse in wissenschaftlichen Fachzeitschriften publiziert oder auf Konferenzen vorgestellt („P“ für Posterbeitrag, „V“ für einen Redebeitrag). Die Beitragsart sowie die Autorenschaft sind separat untergliedert und innerhalb der Untergliederung chronologisch sortiert.*

### 1. Veröffentlichungen als Erstautor:

#### 1.1 N. Lucht\*, S. Eggers\*, V. Abetz

*\*geteilte Erstautorenschaft*

Polymer Chemistry **8** (2017), 1196-1205.

„Cononsolvency in the ‘drunken’ state: the thermoresponsiveness of a new acrylamide copolymer in water–alcohol mixtures”

#### 1.2 N. Lucht, R. P. Friedrich, S. Draack, C. Alexiou, T. Viereck, F. Ludwig, B. Hankiewicz

Nanomaterials **9** (2019), 1713-1722.

“Biophysical Characterization of (Silica-coated) Cobalt Ferrite Nanoparticles for Hyperthermia Treatment”

#### 1.3 N. Lucht, S. Hinrichs, L. Großmann, C. Pelz, E. Felgenhauer, E. Clasen, B. Hankiewicz

Physical Science Reviews – *eingereicht*.

“Synthesis of magnetic ferrogels: A tool-box approach for finely tuned magnetic and temperature dependent properties”

**2. Veröffentlichungen als Coautor:**

- 2.1 S. Draack, N. Lucht, H. Remmer, M. Martens, B. Hankiewicz, M. Schilling, F. Ludwig, T. Viereck

Journal of Physical Chemistry C **123** (2019), 6787-6801.

“Multiparametric Magnetic Particle Spectroscopy of CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> Nanoparticles in Viscous Media”

- 2.2 J. Zhong, N. Lucht, B. Hankiewicz, M. Schilling, F. Ludwig

Applied Physics Letters **115** (2019), 133102-1 – 133102-5.

„Magnetic field orientation dependent dynamic susceptibility and Brownian relaxation time of magnetic nanoparticles”

- 2.3 I. Rehberg, R. Richter, S. Hartung, N. Lucht, B. Hankiewicz, T. Friedrich

Physical Review B **100** (2019), 134425-1-134425-5.

“Measuring magnetic moments of polydisperse ferrofluids utilizing the inverse Langevin function”

3. **Beiträge auf Konferenzen:**

- 3.1 (P) Macro 2016, Istanbul (Türkei)  
“Acryl Amide based Thermoresponsive Copolymers: Total Control over the Lower Critical Solution Temperature”
- 3.2 (P) Jahreskolloquium des SPP1681 2016, Benediktbeuern  
„Magnetische Hydrogele: Synthese und Charakterisierung“
- 3.3 (P) EPF 2017, Lyon (Frankreich)  
“Cononsolvency in the ‘drunken’ state: the thermoresponsiveness of a new acrylamide copolymer in water–alcohol mixtures”
- 3.4 (V) Ferrofluidworkshop 2018, Braunschweig  
“Magnetic Hyperthermia: A hands free option to trigger phase transitions in thermoresponsive matrices”
- 3.5 (P) Jahreskolloquium des SPP1681 2018, Benediktbeuern  
„Magnetic Hyperthermia: Non-contact, noninvasive heating of thermoresponsive matrices”
- 3.6 (V) ISMAP 2019, Ilmenau  
“Magnetic Behavior Studies of Cobalt Ferrite Nanoparticles in Physiological Compatible Concentrations”
- 3.7 (P) Jahreskolloquium des SPP1681 2019, Benediktbeuern  
„Magnetic Behavior Studies of Cobalt Ferrite Nanoparticles in Physiological Acceptable Concentrations”
- 3.8 (P&V) SPP1681 Untergruppentreffen 2016-2019, diverse Standorte  
*Vorstellung des aktuellen Forschungsstandes mit ausführlicher Diskussion von Ergebnissen & Problemstellungen*



## Abkürzungsverzeichnis

ABS	Acrylnitril-Butadien-Styrol-Copolymer
AC	<i>Alternating Current</i> / Wechselstrom
ACS	AC-Suszeptometrie / AC-Suszeptibilität
AMR	Anisotroper Magnetoresistiver Effekt
AxV	Annexin A5
CCD	<i>Charge Coupled Device</i>
Citrat	Trinatriumcitrat
CPU	<i>Central Processing Unit</i>
CTAB	<i>CetylTrimethylAmmoniumBromid</i>
DC	<i>Directed Current</i> / Gleichstrom
DilC1(5)	1,1',3,3',3',3'-Hexamethylindodicarbocyaniniodid
DLS	<i>Dynamische Lichtstreuung</i>
DMSO	DiMethylSulfOxid
DNA	<i>DesoxyRibonucleic Acid</i> / Desoxyribonukleinsäure
FEMM	<i>Finite Element Method Magnetics</i>
FFT	<i>Fast FourierTransformation</i>
FSC	<i>Forward SCatter</i>
ILP	<i>Intrinsic Loss Power</i>
IR	Infrarot
LCST	<i>Lower Critical Solution Temperature</i>
MPI	<i>Magnetic Particle Imaging</i>
MPS	<i>Magnetic Particle Spectroscopy</i>
MRX	<i>MagnetRelaXometrie</i>
NP	<i>NanoPartikel</i>
OFOT	<i>Oscillating magnetic Field-dependent Optical Transmission</i>
PEO	PolyEthylenOxid
PET	PolyEthylenTerephthalat
PI	ProdidiumIodid
PNIPAM	Poly- <i>N</i> -IsoPropylAcrylaMid
Pt100	Platinmesswiderstand 100 $\Omega$
Ptd-L-Ser	Phosphatidylserin
PTFE	PolyTetraFluoroEthylen
PVP	PolyVinylPyrrolidon
SAR	Spezifische AbsorptionsRate

## Abkürzungsverzeichnis

---

SLP	<i>Specific Loss Power</i>
SPP	SchwerPunktProgramm der DFG
SSC	<i>Side SCatter</i>
TEM	TransmissionsElektronenMikroskopie
TEOS	TetraEthylOrthoSilikat
TPM	TrimethoxysilylPropylMethacrylat
VSM	<i>Vibrating Sample Magnetometer</i>
XRD	<i>X-Ray Diffraction</i> / Röntgendiffraktometrie

## 1. Einführung

Magnetismus ist ein bereits im Antiken China<sup>[1]</sup> entdecktes Phänomen und weckt bis heute weites Interesse nicht nur in der Fachwelt, sondern auch im alltäglichen Leben. Neben den klassischen Permanentmagneten, die nahezu jeder Haushalt in unzähligen Formen und Farben besitzt, macht auch verbreitete Elektronik, wie Lautsprecher<sup>[2]</sup> oder elektronische Schlösser, häufig für viele unbewusst Gebrauch des Magnetismus. Auch die Hochtechnologie kommt ohne Nutzung von magnetischen Materialien nicht aus, bspw. in Festplatten (Abbildung 1), die trotz ihrer mittlerweile über 50-jährigen Geschichte, bis heute zwar stetig optimiert, aber noch nicht durch eine gänzlich andere Technologie verdrängt werden konnten.<sup>[3]</sup>



Abbildung 1: Fotografie einer geöffneten 3,5“ Festplatte. Die Datenspeicherung mittels (remanenter) Magnetisierung der Plattenscheiben erfolgt durch den Schreib-Lese-Kopf, indem sich ein Elektromagnet befindet. Die Auslesung der Daten erfolgt über die durch die Remanenzmagnetisierung bewirkte Induktion im Schreib-Lese-Kopf.

©Alchemist HP - Wikimedia Commons

Obwohl magnetisches Verhalten bereits seit über zwei Jahrtausenden bekannt ist und bereits in den 1860er Jahren der Elektromagnetismus insbesondere durch

Maxwell<sup>[4]</sup> beschrieben und erforscht wurde, kann das eigentliche Phänomen des Magnetismus erst seit Etablierung der Quantenmechanik Anfang des 20. Jahrhunderts überhaupt erklärt werden.<sup>[5]</sup> In der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts wurde mit der Erfindung und Etablierung der Ferrofluide die gesamte Materialklasse, die zuvor nur auf Feststoffbauteile beschränkt war, zusätzlich um den flüssigen Aggregatzustand erweitert. Somit wurden neben festen, meist spröden Magneten nunmehr auch ‚flüssige Magnete‘ für potenzielle Anwendungen zur Verfügung gestellt.<sup>[6]</sup>

Die zweite Materialklasse, die in diesem Projekt eine wichtige Rolle spielt, sind Polymere, insbesondere responsive Polymere. Auch wenn Polymere bereits seit Jahrhunderten Anwendung finden, z.B. in verschiedenen Gummis wie Kautschuk, und auch sämtliche Lebensformen diverse Biopolymere wie DNA<sup>[7]</sup> und Proteine<sup>[8]</sup> beinhalten, findet eine bewusste industrielle Anwendung dieser erst seit Anfang bis Mitte des 20. Jahrhunderts statt.<sup>[9]</sup> Seit Ende des letzten Jahrhunderts können mit der Etablierung der kontrolliert radikalischen Polymerisationen<sup>[10, 11]</sup> neben großen Mengen simpler, alltäglicher Polymere wie Polyethylenterephthalat (PET<sup>[12]</sup>) für Lebensmittelverpackungen, Acrylnitril-Butadien-Styrol (ABS) für Haushaltsprodukte und Elektronikgehäuse (Abbildung 2) nunmehr auch hochspezifische Polymere in nennenswerten Mengen hergestellt werden.<sup>[13]</sup> Die Begriffe ‚selbstheilende‘ und ‚*stimuli* responsive Materialien‘ haben sich in den letzten Jahren als zentrale Themen vieler Polymerarbeitsgruppen weltweit unter dem Stichwort *smart materials* etabliert.<sup>[14-16]</sup>



Abbildung 2: Fotografien zweier Polymere in Alltagsgegenständen. ABS-Kunststoff als typisches Gehäusematerial am Beispiel eines Handycovers (links) sowie PET als häufige Umverpackung von Lebensmittelcontainern, hier einer Wasserflasche.

© Md Ashik (l), Nicole Gordine (r) - Wikimedia Commons

Selbstheilende Materialien sind Materialien, die über reversible, chemische Verbindungen verfügen, beispielsweise Wasserstoffbrücken, und sich nach einem Schaden selbst regenerieren können. Das Konzept hinter diesen Materialien ist denkbar simpel: Wird ein Material, welches intermolekulare Wasserstoffbrücken bildet einer externen Störung, beispielsweise durch einen Riss, ausgesetzt, brechen die Wasserstoffbrücken auf. Dieses Aufbrechen ist reversibel und die Wasserstoffbrücken können sich erneut ausbilden, um anschließend die Ursprungseigenschaften des Materials wiederherzustellen. Während die Konzeption solcher Materialien unkompliziert ist, stehen der Massenproduktion doch sehr komplexe Herstellungsprozesse im Wege. So dürfen die grundlegenden Materialeigenschaften, z.B. die Duktilität, Steife etc., wenig bis gar nicht durch die selbstheilenden Elemente beeinflusst werden. Weiterhin müssen die entsprechenden Elemente überhaupt

erst in das Material entweder durch entsprechende Monomere oder durch post-synthetische Modifikation eingebracht werden.<sup>[17]</sup>

*Stimuli* responsive Polymere sind eine Materialklasse, die auch in diesem Projekt Anwendung findet. Grundsätzlich beschreibt der Terminus Materialien, die auf externe Reize, wie Temperatur<sup>[18]</sup>, pH-Wert<sup>[19]</sup>, Licht<sup>[20]</sup> mit einer idealerweise reversiblen Änderung der Konformation reagieren. Das etablierteste thermo-responsive Polymer ist Poly-*N*-Isopropylacrylamid (PNIPAM), da seine Phasenübergangstemperatur in der Nähe der Körpertemperatur liegt und daher schon früh für potenzielle medizinische Anwendungen in Betracht gezogen wurde.<sup>[21]</sup>

Ein Fernziel des vorliegenden Projekts liegt in der Herstellung von Kompositen aus magnetischer, harter und polymerer, weicher Materie, um die Vorteile der jeweiligen Materialklassen zu vereinen und die Nachteile zu kompensieren. Wesentliche Nachteile von magnetischen Materialien sind die geringe Flexibilität des Materials, Anfälligkeit für Witterung und hohe Sprödigkeit der Metalle. Letztere kann durch geeignete Materialwahl zwar reduziert werden, limitiert aber die Auswahl der magnetischen Werkstoffe generell. Die Einführung der Ferrofluide hat die Vielseitigkeit magnetischer Materialien zwar enorm erhöht, dennoch sind Komposite weiterhin von sehr hohem Interesse. Polymere besitzen generell zwar eine gute Witterungsstabilität, sind häufig flexibel und durch korrekte Auswahl der Monomere können eine Vielzahl von Materialeigenschaften, wie Härte, Dehnbarkeit, Transparenz etc. realisiert werden. Ein genereller Nachteil der klassischen Polymere liegt in ihrer Inertheit, d.h. sie erfüllen als Werkstoff zwar ihren vorgesehenen Zweck können aber auf geänderte äußere Bedingungen nicht reagieren oder durch äußere Einflüsse, z.B. Strom, Feuchtigkeit, Hitze kontrolliert manipu-

liert werden. *Stimuli* responsive Materialien sind ein elementarer Schritt in Richtung hochspezifischer Polymermaterialien und sind vielversprechende Materialien für viele Anwendungsbereiche.<sup>[22]</sup>

Kompositmaterialien besitzen den inhärenten Vorteil, dass diese zumindest im Grunde deutlich einfacher zu variieren sind als spezifische Eigenschaften in ein Polymer ‚hineinzusynthetisieren‘. Außerdem steht eine größere Bandbreite an möglichen Eigenschaften für Komposite zur Verfügung, bspw. sind elektrische Leitfähigkeit oder magnetische Eigenschaften für Polymere äußerst untypisch, können in Kompositen allerdings relativ simpel durch korrekt abgestimmte Mischung eingebracht werden. Grundlegend für dieses Projekt sollten magnetische Eigenschaften in eine sehr weiche PNIPAM Hydrogelmatrix eingebracht werden, ohne die mechanischen Eigenschaften wesentlich zu beeinträchtigen. Das Komposit wird landläufig als Ferrogel, ein Kofferwort aus Ferritmagnet und Hydrogel, bezeichnet.<sup>[23, 24]</sup>

Cobaltferrit hat als Kernmaterial den Vorteil, dass es aufgrund seiner hohen magnetokristallinen Anisotropie bereits bei kleiner Kristallitgröße nach dem Brown’schen Relaxationsmechanismus (Kapitel 6.1.2.1) relaxiert und damit bspw. in Hyperthermieanwendungen effektiver Wärme freisetzen kann als bspw. Magnetit, welches bis zu relativ großen Kristalliten noch Néel’sch relaxiert.<sup>[25]</sup> Ein grundlegender Nachteil von Brown’sch dominierten Systemen in biologischer Umgebung ist, dass bei solchen Partikeln im gebundenen Zustand oder auch nur durch eine Erhöhung der Viskosität des Mediums die Heizeffektivität rapide abnimmt. Die Gelmatrix von *Core-Shell* Ferrogelen kann – sofern es gelingt die Silikatschicht zwischen Partikel und Hydrogelmatrix zu entfernen – zukünftig als *Spacer* dienen, sodass sich die eingebetteten Partikel unabhängig von der äußeren

## Einführung

---

Umgebung frei bewegen können, um eine maximale Heizeffizienz zu erreichen.

Erste Ansätze hierzu sollen in dieser Arbeit vorgestellt werden.

## 2. Theorie

### 2.1 Nanopartikelwachstum

Grundsätzlich können Nanopartikel über zwei grundlegende Verfahren hergestellt werden. Das sogenannte *top-down* Verfahren, bei dem Bulkmaterial zu Nanopartikeln zerkleinert wird, wurde ursprünglich über einen aufwendigen Mahlprozess realisiert; modernere Ansätze verwenden Bulktargets für *Physical-* oder *Chemical-Vapor Deposition* und liefern deutlich kontrollierbarere Ergebnisse.<sup>[26]</sup> Auch wenn *top-down* Verfahren weiterhin für einfache Applikationen Anwendung finden, gelten diese weitläufig doch als überholt und wurden durch *bottom-up* Verfahren ersetzt.<sup>[27]</sup>

*Bottom-up* Synthesen beschreiben im Wesentlichen die Erstellung eines nanoskaligen Materials aus einzelnen Atomen.<sup>[28, 29]</sup> Um beispielsweise Eisennanopartikel zu erzeugen muss ein entsprechendes Eisensalz dazu gebracht werden, sich in Lösung zu *Clustern* aus Eisenatomen auszubilden, um dann zu einem Partikel zu wachsen. Der grundsätzliche Vorteil dieser Methode ist das prinzipiell sehr simple Vorgehen. Um beispielsweise Magnetit ( $\text{Fe(II)Fe(III)}_2\text{O}_4$ ) herzustellen, werden die entsprechenden Eisensalze im stöchiometrischen Verhältnis gelöst und anschließend über (Ko-)Fällung in einer geeigneten Base rapide zu Partikeln formiert.<sup>[30]</sup> Das Partikelwachstum wurde bereits vor fast 100 Jahren durch LaMer beschrieben. Die Entstehung von kolloidalen Nanopartikeln kann dabei im Wesentlichen in zwei Phasen unterteilt werden: Nukleation und Wachstum. Um eine möglichst monodisperse Probe zu erzeugen müssen diese Phasen nach Möglichkeit zeitlich vollständig voneinander separiert werden. Hierzu gibt es diverse Ansätze, bspw.

die *Hot-Injection* Methode, bei der Nukleation und Wachstum durch unterschiedliche Temperaturen getrennt realisiert werden.<sup>[31]</sup> So wird die Nukleation generell bei hohen Temperaturen bevorzugt und das Wachstum bei niedrigeren. Diese Methode spielt vor allem bei der Herstellung von Halbleiternanopartikeln eine wichtige Rolle, kommt für eine wässrige Synthese aufgrund der hohen Temperaturen aber nur in Reaktoren überhaupt in Frage. In diesem Projekt wird die Trennung der Nukleations- und Wachstumsphase über die Konzentration der entsprechenden Salze gesteuert. Abbildung 3 zeigt hierzu eine schematische Darstellung des LaMer-Modells.

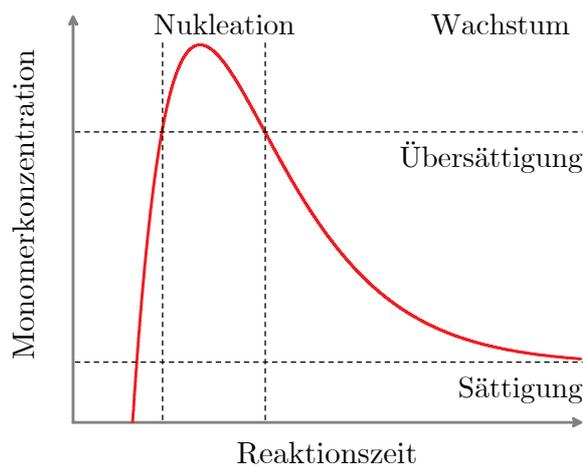


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Konzentrationsabhängigkeit des LaMer-Modells als Funktion der Reaktionszeit. Die wesentlichen Phasen der Partikelformation Nukleation und Wachstum können direkt über die Konzentration des Monomers gesteuert werden. Solange eine übersättigte Reaktionslösung vorliegt entstehen neue Partikel, wird diese unterschritten wachsen vorhandene Partikel ohne Ausbildung neuer Partikel.

Um eine monodisperse Probe zu erhalten muss die Nukleationsphase auf einen möglichst punktuellen Zeitraum begrenzt werden. Über die schnelle Zugabe des

Precursors wird eine rapide Übersättigung der Lösung erreicht, die zu einer schnellen Nukleation führt. Dadurch, dass die Nukleationsrate so hoch ist, sinkt die Konzentration schnell unter den übersättigten Bereich und es findet für die restliche Reaktionszeit lediglich ein Partikelwachstum statt.<sup>[32]</sup>

Metallische Nanopartikel wachsen in einer Vorzugsrichtung, typischerweise in einer kubischen Raumstruktur und bilden als Nanopartikel üblicherweise nahezu sphärische Partikel aus. Formanisotrope Partikel können über die Verwendung von organischen Liganden während der Synthese forciert werden. Der zugrunde liegende Mechanismus hierzu ist die selektive Blockierung der vorgezogenen Wachstumsnetzebene, sodass sich die Partikel erzwungenermaßen in einer nicht-präferierten Form ausbilden.<sup>[33]</sup> Auch die Kristallitgröße kann über Liganden gesteuert werden. Weinsäure hemmt beispielsweise das Wachstum von Cobaltferrit in Wasser und kann somit als Stellparameter für die Steuerung verschieden großer Nanopartikel verwendet werden.<sup>[34]</sup>

## 2.2 Ferrofluide

Der klassische Begriff Ferrofluid beschreibt stabile Dispersionen aus Eisennanopartikeln in einem Trägerfluid. Die ersten Ferrofluide wurden über *top-down* Verfahren durch langwieriges Zermahlen von magnetischen Bulkmaterialien in Kugelmøhlen und anschließendes Dispergieren in langkettigen organischen Trägermaterialien wie Kerosin oder Ölsäure erstellt.<sup>[6]</sup> Abgesehen vom hohen Zeitaufwand bei der Herstellung solcher ‚klassischen‘ Ferrofluide ist die geringe Kontrolle über die Beschaffenheit der Dispersion problematisch, vor allem durch die inhärent hohe Polydispersität der Partikel, wodurch bereits früh Anstrengungen unternommen wurden, die Produktion von Ferrofluiden zu optimieren. Heutzutage

werden Ferrofluide nahezu ausschließlich über *bottom-up* Verfahren aus den entsprechenden Salzen verschiedener metallischer Elemente, vorwiegend weiterhin Eisen, synthetisiert.

Der Begriff Ferrofluid hat sich mit der Evolution hochtechnischer Ferrofluide mittlerweile stark aufgeweitet. So beschreibt dieser heutzutage allgemein ein magnetisches Fluid bestehend aus metallischen Nanopartikeln in einem Trägermedium. Auch wenn der Großteil der Ferrofluide weiterhin Eisenverbindungen enthält ist dies kein zwingendes Charakteristikum für ein Ferrofluid.<sup>[35]</sup> In technischen Anwendungen, wie Lautsprecher<sup>[2]</sup> oder als Schmiermittel<sup>[36]</sup>, finden organisch dispergierte Ferrofluide bereits seit vielen Jahren Anwendung. Wässrige Ferrofluide haben in der letzten Dekade besondere Aufmerksamkeit erhalten, da die Möglichkeit für medizinische Anwendungen sehr vielversprechende Konzepte ermöglicht. Mittlerweile existieren diverse kommerzielle wässrige Ferrofluide von Firmen wie Ocean NanoTech<sup>[37]</sup> oder micromod,<sup>[38]</sup> die mitunter auch medizinische Zulassung als Kontrastmittel für die Magnetresonanztomographie besitzen, um das giftige und teure Gadolinium als Kontrastmittel zu verdrängen.<sup>[39]</sup>

In den letzten Jahren sind komplexere Anwendungsgebiete wie *drug-delivery*, *drug-targeting* oder Hyperthermie im Fokus der Forschung.<sup>[40-42]</sup> Auch bildgebende Verfahren wie das *Magnetic Particle Imaging* (MPI) bzw. die zwischengelagerte *Magnetic Particle Spectroscopy* (MPS) befinden sich in ständiger Weiterentwicklung.<sup>[43, 44]</sup> Hierfür stellt die Kompatibilität für den menschlichen Organismus eine neue Herausforderung für die Synthese dieser Fluide da und schränkt das Trägerfluid auf Wasser ein.<sup>[45]</sup> Weiterhin ist für die Biokompatibilität als zusätzlicher Parameter neben den magnetischen Eigenschaften, der Stabilität des

Fluids insbesondere im biologischen Medium auch die Toxizität der Fluide von elementarer Bedeutung.

## 2.3 Magnetismus

Magnetische Eigenschaften von Festkörpern werden in unterschiedlichen Formen des Magnetismus einsortiert. Materialien mit permanenten Dipolen, bspw. durch ungepaarte Elektronen, sind auf atomarer Ebene magnetisch. Wenn das magnetische Moment jedoch sehr klein ist, wie bei den meisten Paramagneten, kann makroskopisch kein magnetisches Verhalten beobachtet werden.

Wichtige Kenngrößen, die üblicherweise für die Charakterisierung von Magneten verwendet werden, sind die magnetische Permeabilität  $\mu$ , die magnetische Suszeptibilität  $\chi$  und das magnetische Moment  $m$ . Suszeptibilität und Permeabilität beschreiben die Magnetisierbarkeit eines Festkörpers. Dabei fungiert die Suszeptibilität als dimensionslose Größe als Kennzahl und beschreibt, wie stark sich ein Stoff bei gegebenem externem Magnetfeld magnetisieren lässt; hierbei gilt: je höher die Suszeptibilität desto stärker lässt sich ein Material magnetisieren. Die Suszeptibilität und Permeabilität werden weiterhin verwendet um Materialien grob in Diamagneten, Paramagneten sowie in die permanenten Magnetismusvarianten wie den Ferromagnetismus einzuordnen. Das magnetische Moment beschreibt die Stärke des dem Magnetismus zugrundeliegenden Dipols. Die Magnetisierung  $M$  ist eine typische Kenngröße, die verwendet wird, um magnetische Materialien in Ihrer Güte voneinander zu unterscheiden. Die Magnetisierung ist das magnetische Moment pro Masse (Massenmagnetisierung) oder pro Volumen (Volumenmagnetisierung).<sup>[46]</sup>

### 2.3.1 Elementare Begriffe des Magnetismus

#### 2.3.1.1 Magnetisches Moment

Das magnetische Moment  $m$  ist eine vektorielle Größe, die die Kraft beschreibt, die von einem Magneten, im elementarsten Fall von einem magnetischen Dipol ausgeht, ausgeübt wird. Das magnetische Moment ist eine materialspezifische Kraft, die den Vergleich zweier Materialien sehr gut ermöglicht. Üblicherweise wird als Materialparameter eines Magneten die Magnetisierung angegeben. Diese ist lediglich das auf Masse bzw. Volumen normierte magnetische Moment und wird über den Quotienten aus magnetischem Moment und der eingesetzten Masse bzw. dem eingesetzten Volumen dargestellt. Das magnetische Moment eines Materials ist weiterhin vom externen magnetischen Feld abhängig, typischerweise wird daher das Sättigungsmoment bzw. die Sättigungsmagnetisierung betrachtet.<sup>[46]</sup>

Materialien mit ungepaarten Elektronen verfügen über ein intrinsisches magnetisches Dipolmoment. Im einfachsten Fall (bei einem Bahndrehimpuls von eins) hat ein ungepaarter Spin das magnetische Moment des Bohr Magnetons, welches über Gleichung (1) beschrieben wird.<sup>[47]</sup>

$$\mu_B = \hbar \frac{e}{2m_e} \quad (1)$$

Das Bohr'sche Magneton gibt die Energie des magnetischen Moments eines stationären, ungepaarten p-Elektrons mit der Elementarladung  $e$ , seiner Masse  $m_e$  unter Verwendung des reduzierten Planck'schen Wirkungsquantums  $\hbar$  pro Tesla externen Feldes an. Das magnetische Moment ist ein kollektives Phänomen, d.h. das Gesamtmoment eines Materials ist die Summe aller Momente der beteiligten

Atome. Das magnetische Moment ist daher ein gutes Maß, die magnetische Stärke eines Materials zu beschreiben.<sup>[48]</sup>

### 2.3.1.2 Curie- und Néel-Temperatur

Thermodynamisch betrachtet hat das Phänomen des kollektiven Magnetismus zwangsläufig eine Obergrenze ab einer spezifischen thermischen Energie, da die parallele (Ferromagnetismus) bzw. antiparallele (Antiferromagnetismus) Ausrichtung magnetischer Momente einen metastabilen Zustand darstellt. Auf der einen Seite minimiert das System durch die geordnete Ausrichtung seine Austauschenergie, die sich bei identischen Teilchen null nähert, auf der anderen Seite erhöht sich durch die Ausrichtung vieler magnetischer Momente die magnetostatische Energie des gesamten Systems. Dies führt bei niedrigen Temperaturen unterhalb der Curie-<sup>[49]</sup> bzw. Néel-Temperatur<sup>[50]</sup> zur Bildung von sogenannten Weiss'schen Bezirken. Die Bildung dieser Bezirke sowie die kollektive Ausrichtung der Momente zur Verringerung der Austauschenergie verringern die Entropie des Systems signifikant. Wird das Material nunmehr erhitzt verschiebt sich das Energiegleichgewicht, sodass der Entropiebeitrag zur freien Energie des Systems eine immer signifikantere Rolle spielt. Dies führt dazu, dass die magnetischen Domänen des Materials ab einer für das jeweilige Material charakteristischen Temperatur zugunsten höherer Entropie aufgelöst werden und die magnetische Ordnung des Materials zerfällt. Oberhalb dessen verhält sich das Material dann paramagnetisch.<sup>[48]</sup>

### 2.3.1.3 Weiss'sche Bezirke

Wie bereits im Kontext der Curie- und Néel-Temperatur erwähnt, bilden sich Weiss'sche Bezirke in magnetischen Materialien im Wesentlichen aufgrund des Gleichgewichts zwischen Minimierung der magnetostatischen Energie und der Austauschenergie aus. Auf mikroskaliger Ebene gestaltet sich die Situation komplizierter, da an der Grenzfläche zweier Weiss'scher Bezirke die Austauschenergie sich bei plötzlicher Umkehr der Ausrichtung von einem zum benachbarten Dipol lokal maximieren würde.<sup>[51]</sup> Es bildet sich daher eine Grenzschicht zwischen den Weiss'schen Bezirken aus, in der sich die magnetischen Momente kontinuierlich in ihrer Ausrichtung annähern. Abbildung 4 skizziert eine solche Domänenwand in Form einer Blochwand, die charakteristisch Weiss'sche Bezirke ferromagnetischer Materialien voneinander abtrennt.

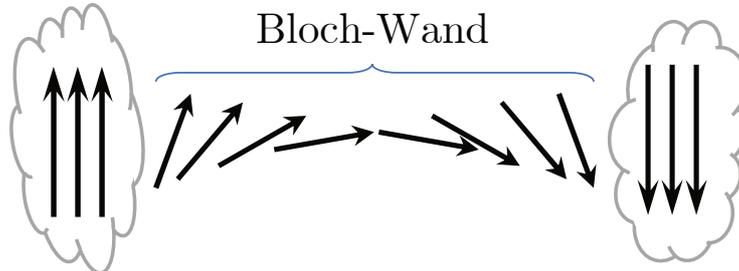


Abbildung 4: Skizze der Ausbildung einer Bloch-Wand zwischen zwei Weiss'schen Bezirken (skizziert durch graue Wolken). Die Darstellung nimmt keine Rücksicht auf die tatsächlichen Größenverhältnisse zwischen Domäne und Bloch-Wand. Ebenfalls ist die Länge der Pfeile nicht als Stärke des jeweiligen Moments zu verstehen, vielmehr soll die Magnetisierungsrichtung innerhalb der Bloch-Wand sowie der Beispielbezirke veranschaulicht werden.

Um die Energiebarriere zwischen zwei unterschiedlich ausgerichteten Weiss'schen Bezirken zu minimieren, erfolgt eine kontinuierliche Drehung der

magnetischen Momente innerhalb der Bloch-Wand in Ebene der Magnetisierungsrichtung beider benachbarter Domänen. Die Dicke einer Blochwand  $d_{\text{Bloch}}$  ist direkt abhängig von der Anisotropieenergie des jeweiligen Materials  $E_A$ . Dies resultiert daraus, dass die Ausrichtung der Blochwand zwangsläufig nicht der leichten Achse folgen kann (Gleichung (2)), da die leichte Achse orthogonal zur Magnetisierungsrichtung verläuft.<sup>[52]</sup>

$$d_{\text{Bloch}} \sim \frac{1}{\sqrt{E_A}} \quad (2)$$

#### 2.3.1.4 Magnetische Suszeptibilität

Die magnetische Suszeptibilität  $\chi$  ist eine dimensionslose Größe, die das Vermögen der Magnetisierung  $M$  eines Materials beschreibt, auf ein externes Magnetfeld  $H$  zu reagieren und wird häufig als Kenngröße für die Kategorisierung magnetischer Materialien verwendet (Gleichung (3)).

$$\chi = \frac{M}{H} \quad (3)$$

Die statische Suszeptibilität kann direkt im VSM anhand der Steigung der Magnetisierungskurve erfasst werden. In einem dynamischen AC-Magnetfeld ist die Suszeptibilität eine komplexwertige Größe, die über ein spezielles Verfahren, die Wechselfeldsuszeptometrie (ACS) erfasst werden kann, welche in Kapitel 3.4 ausführlich erläutert wird.<sup>[53]</sup>

### 2.3.1.5 Remanenz

Wird ein magnetisches Material einem Magnetfeld ausgesetzt, so wird dieses in Feldrichtung magnetisiert; im Fall des Diamagneten entgegen der Feldrichtung. Wird dieses Magnetfeld entfernt, so verbleibt beim Ferro- und Ferrimagneten eine Restmagnetisierung, die sogenannte Remanenz. Um die Remanenz  $M_R$  eines Magneten zu entfernen, kann ein magnetisches Feld entgegen der Magnetisierungsrichtung angelegt werden. Ab einer charakteristischen Feldstärke, der Koerzitivfeldstärke  $H_c$ , wird das Material entmagnetisiert. Grundlegend werden magnetische Materialien aufgrund der Koerzitivfeldstärke in zwei Kategorien aufgeteilt. Weichmagnetische Stoffe benötigen lediglich ein kleines Koerzitivfeld, um entmagnetisiert zu werden, hartmagnetische Stoffe wiederum ein hohes Koerzitivfeld (Abbildung 5).

Auch über thermische Energie können Permanentmagnete entmagnetisiert werden. Schon erhöhte Temperaturen weit unter der Curie-Temperatur verringern die Remanenz eines Ferromagneten merklich. Für kommerzielle NdFeB-Magneten liegt die Curie-Temperatur beispielsweise über 300 °C.<sup>[54]</sup> Hersteller warnen jedoch regelmäßig davor, die Magnete oberhalb von 80 °C zu verwenden, da bereits dort die magnetischen Eigenschaften aufgrund der erhöhten thermischen Energie im System permanent signifikant nachlassen.<sup>[55]</sup>

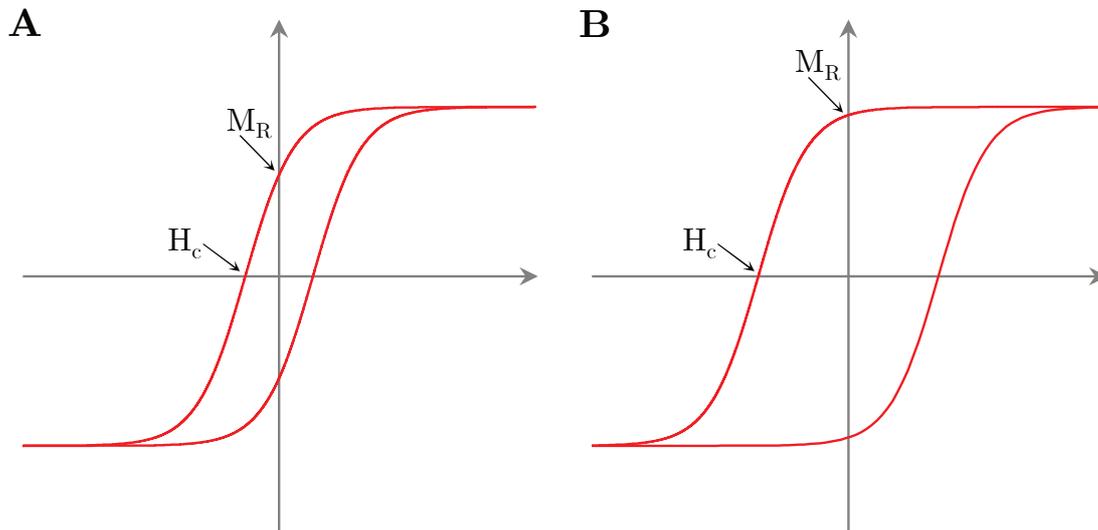


Abbildung 5: Schematischer Vergleich der Magnetisierungskurven eines weichmagnetischen (A) und eines hartmagnetischen (B) Stoffes. Die Koerzitivfeldstärke des hartmagnetischen Stoffes ist deutlich höher als die des weichmagnetischen, d.h. ein hartmagnetischer Stoff kann eine remanente Magnetisierung stabiler ‚speichern‘ und eignet sich daher eher für permanente Anwendungsbereiche.

### 2.3.1.6 Magnetische Relaxation

Ein magnetisches Material, das durch ein externes Feld magnetisiert wurde, relaxiert nach Abschalten des Feldes in einen energetisch günstigeren Zustand. Ein Paramagnet entmagnetisiert sich vollständig, während bei einem Ferro- oder Ferrimagneten eine Remanenz verbleibt. Unabhängig von der Ausprägungsform des Magnetismus folgt die Magnetisierung beim Relaxieren einem von zwei Mechanismen. Exakter ausgedrückt ist der Mechanismus mit der geringeren Zeitkonstante dominant, während der jeweils andere Mechanismus unterdrückt wird. Auf atomarer Ebene können die Mechanismen nicht völlig voneinander isoliert werden, im makroskopischen Bereich ist es allerdings durchaus möglich, dass einer der

beiden Mechanismen nahezu vollständig unterdrückt wird. Beim Brown'schen Relaxationsmechanismus bewegt sich ein magnetischer Nanopartikel geometrisch, d.h. der Partikel bewegt sich insgesamt. Beim Néel'schen Mechanismus bewegt sich das magnetische Objekt nicht sichtbar, da das magnetische Moment als solches seine Ausrichtung ändert. Aufgrund der tatsächlichen Bewegung des Partikels skaliert die Brown'sche Relaxationszeit (Gleichung (4)) mit dem hydrodynamischen Volumen  $V_H$  des Partikels, während bei der Néel'schen Relaxation (Gleichung (5)) das tatsächliche geometrische Volumen  $V_G$  des Partikels den wesentlichen Einfluss auf die Zeitkonstante hat.<sup>[56]</sup>

$$\tau_B = \frac{3\eta V_H}{k_B T} \quad (4)$$

$$\tau_N = \tau_0 \exp\left(\frac{KV_G}{k_B T}\right) \quad (5)$$

Die kollektive Ausrichtung magnetischer Momente ist grundsätzlich eine Konkurrenz zur thermischen Energie. Dies hat zur Folge, dass je höher die Temperatur eines Systems steigt desto kürzer verweilen magnetische Momente in Ausrichtung. Sinkt die Temperatur unter einen material- sowie größenspezifischen Wert, wird der magnetisierte Zustand eingefroren. Diese Temperatur wird daher *blocking* Temperatur genannt.<sup>[57]</sup> Bei Nanopartikeln ist neben den Charakteristika des eingesetzten Materials die Größe des Partikels entscheidend für den dominierenden Relaxationsmechanismus. Je größer ein Partikel, desto wahrscheinlicher wird dieser Partikel Brown'sch dominiert, da die Zeitkonstante für Néel schnell auf eine Größenordnung von Tagen oder sogar Jahren ansteigt. Der wesentliche Faktor bei Partikeln unterschiedlicher Materialien bei gegebener Partikelgröße und Temperatur, der entscheidet welcher Relaxationsmechanismus dominiert, ist die Anisotropiekonstante  $K$ . Je höher  $K$  bei desto kleinerer Partikelgröße werden

diese vom Brown'schen Relaxationsmechanismus dominiert. Ein geeigneter Vergleich für das unterschiedliche Verhalten sind hierbei Magnetit und Cobaltferrit. Letzteres verfügt über eine deutlich größere magnetokristalline Anisotropie als Magnetit und wird daher bereits im hohen einstelligen Nanometerbereich Brown'sch dominiert, während Magnetit bis über 20 nm Durchmesser noch Néel'sch dominiert werden kann.

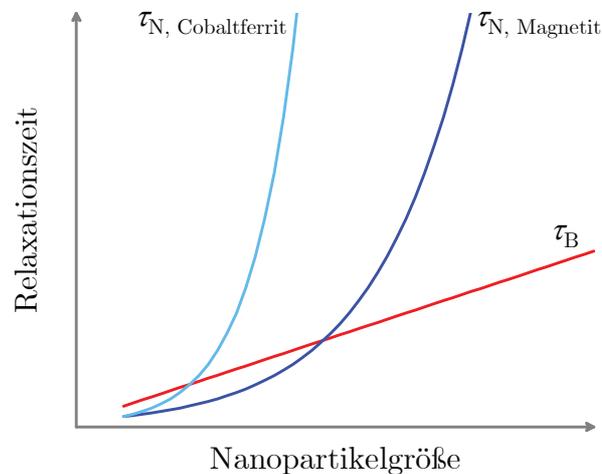


Abbildung 6: Schematische Veranschaulichung von Brown'scher (rot) und Néel'scher Relaxationszeit (Blautöne) in Abhängigkeit der Partikelgröße bei konstanter Temperatur und Viskosität. Durch die höhere magnetokristalline Anisotropie  $K$  des Cobaltferrits liegt der Schnittpunkt zwischen Brown'scher und Néel'scher Relaxationszeit bei Cobaltferrit bei deutlich kleineren Partikelgrößen. Die dominierende Zeitkonstante ist dabei die kürzere Zeitkonstante.

Abbildung 6 zeigt schematisch das Wechselspiel zwischen beiden Relaxationsmechanismen für zwei verschiedene Materialien. Die Graphen sind als Trend zu verstehen, da keine physikalischen Werte den Kurvenverläufen hinterlegt sind. Während die Brown'sche Zeitkonstante bei konstanter Temperatur und gleichem Medium unabhängig vom Material linear proportional zur Partikelgröße ist, ist

die Néel'sche Zeitkonstante neben der Partikelgröße stark von der Anisotropiekonstante des Materials abhängig. Cobaltferrit hat eine deutlich höhere magnetokristalline Anisotropie als Magnetit, welches auf die unterschiedlichen Spin-Bahn-Wechselwirkungen der beiden Stoffe zurückzuführen ist, wodurch es bereits sehr früh Brown'sch dominiert wird.<sup>[58, 59]</sup>

### 2.3.2 Diamagnetismus

Diamagneten sind Stoffe, die ohne externe Einflüsse über keine magnetischen Dipole verfügen. Durch Anlegen eines externen Feldes kann ein Moment induziert werden, welches sich antiparallel zur Feldrichtung ausrichtet. Die Suszeptibilität dieser Materialien ist daher negativ. Grundsätzlich sei erwähnt, dass jedes Material diamagnetische Eigenschaften aufweist, jedoch sämtliche anderen Formen des Magnetismus – sofern vorhanden – stark überwiegen, sodass weithin nur solche Materialien als Diamagneten bezeichnet werden, die keine der anderen Formen des Magnetismus aufweisen. Eine bekannte Eigenschaft von Diamagneten ist das ‚Levitieren‘ auf Permanentmagneten.<sup>[60]</sup> Durch die antiparallele Ausrichtung der induzierten magnetischen Momente wird das Material vom Magneten abgestoßen und wiederum durch die Schwerkraft in Richtung des Magneten gedrückt, sodass das Material schweben kann.<sup>[48]</sup>

### 2.3.3 Paramagnetismus

Als Paramagneten werden Festkörper bezeichnet, die sich parallel zu einem externen Magnetfeld ausrichten. Paramagnetische Materialien besitzen ein permanentes Dipolmoment, welches durch ungepaarte Elektronen entsteht. Übergangsmetalle sind daher typische magnetische Materialien. Paramagneten richten sich entlang externer magnetischer Felder aus, verlieren jedoch jegliches kollektives Moment nach Abschalten des Feldes, da sich die Dipolmomente ohne Feld durch thermische Fluktuation wieder zufällig ausrichten und somit ein magnetisches Nettomoment von null aufweisen.<sup>[48]</sup>

### 2.3.4 Ferromagnetismus

Die gemeinhin bekannteste Form des kollektiven Magnetismus ist der Ferromagnetismus. Ferromagnetische Materialien verhalten sich in einem externen Magnetfeld wie ein Paramagnet, d.h. sie richten sich in Feldrichtung aus. Beim magnetisierten Ferromagneten richten sich alle Weiss'schen Bezirke in Feldrichtung aus, benachbarte Bezirke sind daher parallel zueinander ausgerichtet. Im Gegensatz zum Paramagneten weisen Ferromagneten nach Abschalten des Magnetfelds weiterhin eine Remanenz auf. Zusätzlich ist das maximale magnetische Moment eines Ferromagneten im externen Feld deutlich größer als das eines Paramagneten.

Ferromagneten sind nicht beliebig stabil. Ab einer materialspezifischen Temperatur, der sogenannten Curie-Temperatur, wird der Beitrag der thermischen Energie auf das System so groß, dass die Formation von Weiss'schen Bezirken energetisch ungünstiger wird als eine Konfiguration freier Elementarmagnete; das

Material wird paramagnetisch. Curie-Temperaturen sind signifikant unterschiedlich von Material zu Material und reichen von wenigen hundert Grad Celsius bis zu mehreren tausend. Grundsätzlich ist Ferromagnetismus allerdings ein metastabiles System.<sup>[48]</sup>

### 2.3.5 Antiferromagnetismus

Phänomenologisch ist ein Antiferromagnet ein Material, das nicht magnetisierbar ist und daher nicht auf ein Magnetfeld reagiert. Auf Strukturebene gleichen sich Antiferro- sowie Ferromagneten jedoch nahezu vollständig. Der wesentliche wengleich auch definierende Unterschied liegt in der Ausrichtung der Elementarmagnete innerhalb der Weiss'schen Bezirke. Bei einem Ferromagneten sind die Elementarmagnete innerhalb der Bezirke parallel, bei einem Antiferromagneten antiparallel, sodass das Material kein Nettomoment besitzt. Die Begründung für das unterschiedliche Verhalten der Spins zwischen Antiferro- und Ferromagneten lässt sich über die Austauschwechselwirkung erklären, die je nach Material eine parallele (Ferro) oder Antiparallele (Antiferro) Ausrichtung der magnetischen Dipole zueinander begünstigt. Diese wird durch das Ising Modell näher beschrieben.<sup>[61]</sup> Da Antiferromagnetismus keine Relevanz für diese Arbeit innehat, soll an dieser Stelle auf die Exkursion in die statistische Physik abgesehen werden. Grundsätzlich sei dennoch erwähnt, dass auch Antiferromagneten einen Übergang zum Paramagneten aufweisen. Die korrespondierende Temperatur hierzu ist die Néel-Temperatur.<sup>[48]</sup>

### 2.3.6 Ferrimagnetismus

Ferrimagneten gleichen auf molekularer Ebene Antiferromagneten, während sie phänomenologisch einem Ferromagneten gleichen. Auch Ferrimagneten haben innerhalb ihrer Weiss'schen Bezirke antiparallel ausgerichtete Elementarmagnete, deren Momente sich gegenseitig aufheben. Die Besonderheit von Ferrimagneten ist die Zusammensetzung aus verschiedenartigen Elementarmagneten, typischerweise einem zweiwertigen Element, bspw. Co(II), Fe(II) und einem dreiwertigen Element, bspw. Fe(III). Trotz der antiparallelen Ausrichtung heben sich die Momente in Summe im Gegensatz zum Antiferromagneten nicht auf und das Material verhält sich effektiv daher wie ein Ferromagnet. Ferrimagnetische Materialien werden als Ferrite bezeichnet.<sup>[48]</sup>

## 2.4 Toxizität

Der Begriff Toxizität umfasst ein breites Spektrum an Möglichkeiten einen Organismus negativ zu beeinträchtigen. Grundsätzlich werden unter dem Begriff toxisch Materialien zusammengefasst, die in der Lage sind, ein Lebewesen bereits in kleinen Dosen zu schädigen.<sup>[62]</sup> Die Expositionswege mit toxischen Substanzen sind hierbei für den Menschen mannigfaltig und häufig in ihrer Wirkung gravierend unterschiedlich. So kann ein Stoff beim Einatmen toxisch sein, allerdings beim Verschlucken völlig unbedenklich. Die Einschätzung zur Toxizität ist daher ein äußerst komplexes Thema.<sup>[63]</sup> Nanopartikel, die für den Einsatz in der Medizin angedacht sind, müssen daher eine Vielzahl von gerechtfertigten Bedenken überwinden, bevor sie für die Anwendung in Betracht gezogen werden können.<sup>[64]</sup> Ein üblicher erster Schritt zur Einschätzung der Toxizität von potenziellen Wirkstoffen sind daher Zelltests. Für einen Zelltest wird eine Zelllinie mit dem zu testenden

Wirkstoff inkubiert und die Zellen unter Einfluss des Wirkstoffes analysiert. Toxizitätstests dieser Form legen üblicherweise keinen Wert auf den Expositionsweg und lassen auch den Metabolismus außer Acht.<sup>[65]</sup> Zelltests sind trotz Vernachlässigung der Exposition und des Abbaus der Nanopartikel im Organismus ein äußerst komplexes Thema. Der Körper von Säugetieren besteht aus einer Vielzahl an unterschiedlichen Zelltypen, die alle signifikant unterschiedlich auf Toxine reagieren und je nach Applikationsweg überhaupt nicht erreicht werden. Die Bestimmung der Toxizität führt im Ergebnis daher nicht, wie häufig bei Toxinen in der Literatur als LD<sub>50</sub>-Wert zu finden, zu einem Wert, sondern zu unzähligen, sehr spezifischen Werten direkt abhängig vom Applikationsweg.<sup>[66]</sup> Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine toxikologische Ersteinschätzung unternommen, um einen Anhaltspunkt für die Zellverträglichkeit der eingesetzten Ferrofluide zu gewinnen. Nur auf den Unteraspekt der generellen Zellverträglichkeit in der toxikologischen Betrachtung soll daher im Folgenden eingegangen werden.

Grundsätzlich können Fremdkörper verschiedenste Formen von Stress auf eine Zelle bewirken. Es gilt daher zunächst zu klären, ob der Fremdkörper überhaupt in der Lage ist, in eine Zelle einzudringen.<sup>[67, 68]</sup> Auch ein Nanopartikel, der nicht in eine Zelle eindringen kann, übt einen Stress auf die Zelle aus. Je nach Applikation kann es daher unerheblich sein, ob ein Partikel in die Zelle eindringt, nur adsorbiert wird oder sich einfach unabhängig der Zellen im Zellkulturmedium anlagert. Das wesentliche Verfahren zur Auswertung von Toxizitätstests ist die Durchflusszytometrie, aber auch durch einfache Lichtmikroskopie kann die Zellviabilität überprüft werden.<sup>[69]</sup>

Die Durchflusszytometrie ist ein optisches Verfahren, das auf Lichtstreuung basiert. Durch einen sehr schmalen Durchflusskanal werden einzelne Zellen nacheinander durch das Licht eines Lasers, in moderneren Geräten mehrere Laser, daher auch *multichannel* Durchflusszytometrie genannt, geleitet und im Anschluss die Streuung des Lichts in kleinen Winkeln *forward scatter* (FSC) und im 90° Winkel *side scatter* (SSC) untersucht.<sup>[70]</sup>

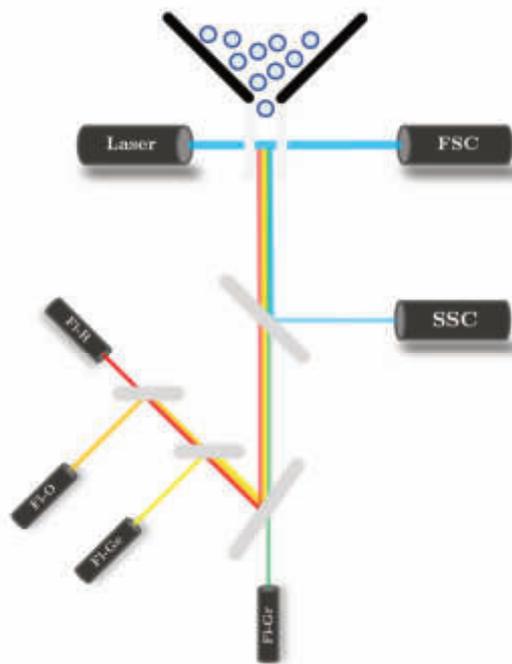


Abbildung 7: Schematischer Aufbau eines 4-Kanal-Durchflusszytometers. Die zu vermessenden Zellen (hellblaue Kugeln) werden einzeln durch den Laserstrahl geführt und der FSC gemessen. Das im 90° Winkel gestreute Licht wird ebenfalls direkt als SSC detektiert. Über Strahlteiler und Spiegel werden die einzelnen langwelligeren Spektrallinien an die entsprechenden Detektoren (Fl-x) zur Analyse geführt.

Abbildung 7 zeigt schematisch den Aufbau eines Durchflusszytometers. Während die FSC- sowie SSC-Werte Aufschluss über die Größe und Granularität der

Zellen geben, können über die Spektrallinien Informationen über den Zustand einzelner Zellorganellen gewonnen werden.<sup>[71]</sup> Diese Methode bedingt allerdings den Einsatz von korrekten und spezifischen Farbstoffen. Eine typische Kombination von Farbstoffen ist hierbei Propidiumbromid (PI) in Verbindung mit Annexin A5. Propidiumbromid kann in DNA interkalieren, Annexin A5 (AxV) ist ein spezifisches Bindungsprotein an Phosphatidylserin (Ptd-L-Ser). Ptd-L-Ser wird von Zellen als Marker zu Beginn der Apoptose an der Oberfläche der Zellmembran präsentiert. Das grundlegende Vorgehen zur Bestimmung der Viabilität von Zellen anhand der Durchflusszytometrie soll im Folgenden zur Veranschaulichung schrittweise beschrieben werden. Zunächst muss eine Zellkultur unter Einfluss der zu testenden Nanopartikel inkubiert werden. Üblicherweise werden für jede Konzentration sowie für die Positivkontrolle als auch Negativkontrolle Quadruplette angelegt. Für die Negativkontrolle werden Zellen unter denselben Bedingungen wie die eigentlichen Testzellen im reinen Kulturmedium inkubiert. Für die Positivkontrolle werden diese Zellen nach der Inkubationszeit mit Dimethylsulfoxid (DMSO) abgetötet. Nach einer gewählten Inkubationszeit, häufig 24 und 48 h, werden die Proben dann mit PI und AxV versetzt und nach kurzer Inkubation gewaschen. Anschließend werden die Proben im Durchflusszytometer vermessen.<sup>[72]</sup>

PI fluoresziert im Maximum bei 590 nm im freien und bei 617 nm im mit DNA gebundenen Zustand. PI kann nicht in eine intakte Zelle migrieren, sodass viable Zellen keine Emission bei 617 nm aufweisen. Ptd-L-Ser wird von einer Zelle nur präsentiert, wenn diese bereits die Apoptose eingeleitet hat. Zu diesem Zeitpunkt lebt die Zelle zwar noch und hat eine intakte Membran, weswegen kein PI Signal angezeigt wird, hat aber bereits den Zelltod eingeleitet. AxV kann daher nicht an

viable Zellen binden. Ein Fluoreszenzsignal, genauer das Emissionsmaximum, bei 490 nm weist daher auf frühapoptotische Zellen hin. Über die Kombination von PI und AxV kann daher auf eines von drei Zellstadien geschlossen werden. Die Nomenklatur verwendet die Bezeichnungen + und - für das Vorhanden- bzw. Abwesend sein des jeweiligen Farbstoffsignals. „PI- AxV-“ kennzeichnet dementsprechend viable Zellen, da kein PI durch die Membran viabler Zellen migrieren und dementsprechend keine Bindung mit der DNA eingehen kann. Außerdem präsentiert eine viable Zelle kein Ptd-L-Ser, wodurch kein AxV an der Zelle haften kann. „PI- AxV+“ kennzeichnet frühapoptotische Zellen, da diese zwar bereits Ptd-L-Ser präsentieren, aber noch über eine intakte Zellmembran verfügen. Nekrotische Zellen werden über den Nachweis „PI+ AxV+“ bestimmt, da sowohl die Bindung von AxV nachgewiesen werden kann und das PI durch die fragmentierte Zellmembran in die DNA interkalieren kann. Durch die Mikroküvette ist sichergestellt, dass sich pro Messung nur eine Zelle im Messfenster befindet, sodass durch diese Methode eine quantitative Aussage über das Verhältnis von viablen zu frühapoptotischen zu nekrotischen Zellen getroffen werden kann.<sup>[72]</sup>

Eine weitere Methode zur Kontrolle der Zellviabilität, die parallel zum PI-AxV *staining* im Durchflusszytometer analysiert werden kann, ist die Betrachtung des mitochondrialen Membranpotentials. Ist eine Zelle intakt, ist dieses Potenzial negativ und ein entsprechend kationischer Fluoreszenzfarbstoff kann an die Membran binden. Ein in Verbindung mit PI-AxV *staining* häufig eingesetzter Farbstoff ist 1,1',3,3',3',3'-Hexamethylindodicarbocyaniniodid (DiIc1(5)), ein kationischer Cyaninfarbstoff, der in der Lage ist in Zellen zu migrieren und sich an die Membran von Mitochondrien anzulagern, wenn das Membranpotential intakt (negativ geladen) ist. Über die Fluoreszenzstärke der DiIc1(5) Emissionsbande kann dann

im Durchflusszytometer detektiert werden, ob das Membranpotenzial von Zellen intakt (DiIC1(5)-Nachweis positiv) oder gestört (DiIC1(5)-Nachweis negativ) ist.<sup>[73]</sup>

## 2.5 Hyperthermie

Im klassischen Sinne ist Hyperthermie ein Krankheitssymptom, welches die Überhitzung des menschlichen Körpers beschreibt, beispielsweise bei einer Heliosis.<sup>[74]</sup> In der Medizin gibt es schon lange Zeit das Bestreben über gezielte Überhitzung spezifischer Körperregionen malignes Gewebe, z.B. Tumore, zu zerstören. Die Methode zur Temperaturinduktion für die medizinische Hyperthermie ist allerdings problematisch, da klassische Verfahren zur Temperaturerhöhung entweder auf Kontakt beruhen oder unspezifisch sind. Typische Heizmethoden sind, neben der klassischen Kontakterwärmung, kontaktlose Methoden, wie Infrarotstrahlung oder Mikrowellen. Infrarotstrahlung ist eine nichtinvasive Methode, heizt allerdings lediglich Oberflächen. Mikrowellen können problemlos auch tiefes Gewebe heizen, da die wesentliche Hitzeentwicklung aus der Schwingung von Wasseratomen resultiert. Diese Methode ist allerdings wenig gerichtet und zerstört im entsprechenden Messfenster potenziell sämtliches Gewebe.<sup>[75-77]</sup>

Glücklicherweise ist der menschliche Organismus jedoch größtenteils unempfindlich gegenüber magnetischen Wechselfeldern, selbst bei signifikanter Feldstärke.<sup>[78, 79]</sup> Die Grundidee der magnetischen Hyperthermie ist daher diese für den Körper weitgehend unschädliche Strahlung zu verwenden, spezifische Körperregionen mit malignem Gewebe anzugreifen. Hierzu muss magnetisches Material spezifisch in der zu schädigenden Region angelagert werden, um anschließend über

ein magnetisches Wechselfeld die Region gezielt zu erhitzen. Das spezifische *targeting* von Tumorgewebe sowie der ideale Applikationsweg und weitere toxikologische Risiken sind zwar eine wichtige Problemstellung, die physikalische Herausforderung an das magnetische Material ist aber ebenso elementar und ein grundlegender Ansatz hierzu soll in dieser Arbeit veranschaulicht werden.<sup>[41]</sup>

Magnetische Elemente bzw. Verbindungen kommen im menschlichen Körper nur in sehr geringen Konzentrationen vor.<sup>[80]</sup> Der Organismus verfügt daher unabhängig von möglichen toxischen Effekten über keine Möglichkeit das eingebrachte Material zu metabolisieren und die Gefahr einer Anlagerung und ggf. Thrombenbildung besteht.<sup>[81]</sup> Es ist daher grundlegend wünschenswert lediglich geringe Mengen eines Stoffes einzusetzen. Ein gutes Maß für die Möglichkeit wenig magnetische Nanopartikel für einen gewünschten Zweck zu benötigen ist daher das magnetische Moment. Je höher das magnetische Moment eines Nanopartikels ist, desto weniger Partikel werden benötigt, einen festgelegten Effekt zu erreichen. Die Anregungsfrequenz spielt zwar eine entscheidende Rolle, um ein Partikelsystem zu heizen, da die Frequenz allerdings extern gesteuert wird, spielt diese für die Art der eingesetzten Partikel nur eine untergeordnete Rolle. Ein weiterer wichtiger Faktor ist der Relaxationsmechanismus der Partikel. Prinzipiell eignen sich Partikelsysteme, die vom Brown'schen Relaxationsmechanismus dominiert werden, deutlich besser für die magnetische Hyperthermie, da sie über eine deutlich höhere spezifische Verlustleistung (Kapitel 6.1.2.2) verfügen als ein Pendant welches nach Néel relaxiert.<sup>[82]</sup> Auch wenn das eigentliche *drug targeting* in dieser Arbeit keine Betrachtung findet, sei angemerkt, dass durch die Fixierung eines nach Brown relaxierenden Systems am Zielobjekt mittels einer chemischen Verbindung das Partikel ggf. an der Rotation gehindert wird.

Die *specific loss power* (SLP) oder spezifische Absorptionsrate (SAR) ist eine kalorimetrische Betrachtung des ein magnetisches Partikel umgebenden Mediums und ist damit eine indirekte Beschreibung der Heizleistung, die in Watt pro Masse angegeben wird und ist in Gleichung (6) beschrieben.<sup>[83]</sup>

$$\text{SAR} = \frac{c}{m} \frac{\Delta T}{\Delta t} \quad (6)$$

Hierbei wird betrachtet welche Temperaturerhöhung  $\Delta T$  in einem Zeitintervall  $\Delta t$  in einem Medium der Wärmekapazität  $c$  durch eine bekannte Masse  $m$  an Nanopartikeln induziert werden kann. Für die Vergleichbarkeit der Messwerte müssen hierbei die externen Parameter wie Feldstärke, Frequenz und Gesamtvolumen berücksichtigt und zusätzlich genannt werden. Der große Vorteil dieser Betrachtungsweise ist die gute Zugänglichkeit aller Messgrößen und trotz Einschränkungen eine gute Vergleichbarkeit der Daten unabhängig vom eingesetzten Material. Da die SLP jedoch keine direkten Rückschlüsse auf die externen Parameter des Magnetfeldes schließen lässt, wird in der Literatur langsam versucht die SAR durch die *intrinsic loss power* (ILP) zu verdrängen. Die intrinsische Verlustleistung ist in Gleichung (7) in Abhängigkeit der SLP gezeigt.

$$\text{ILP} = \frac{\text{SLP}}{fH} \quad (7)$$

Es sollte nicht unerwähnt bleiben, dass die ILP nicht dazu dient, zusätzliche Informationen über die Hyperthermieeffizienz zu erhalten, sondern lediglich dazu die interessanten Parameter in einer Kennzahl zu vereinigen.

## 3. Methoden

In diesem Kapitel sollen in Kürze die wesentlichen Standardmessmethoden für die Datenakquise des Projekts vorgestellt werden. Die Diskussion nicht standardisierter Messverfahren, insbesondere der dynamisch magnetischen Charakterisierung, soll an späterer Stelle erfolgen.

### 3.1 Transmissionselektronenmikroskopie

Die Transmissionselektronenmikroskopie (TEM) ist ein bildgebendes Verfahren, um besonders kleine Strukturen im Nanometerbereich auflösen zu können. Eine Faustregel für die konventionelle Lichtmikroskopie nach Abbe ist, dass die zur Bildgebung verwendete Strahlung im idealen Fall Strukturen bis maximal zur halben Wellenlänge des eingesetzten Lichts auflösen kann.<sup>[84]</sup> Das sichtbare Lichtspektrum beginnt bei etwa 400 nm, d.h. selbst mit einem idealen Lichtmikroskop können Strukturen bis minimal 200 nm aufgelöst werden. Die Wellenlänge eines über eine Spannung beschleunigten Elektrons wird über die de Broglie Wellenlänge (Gleichung (8)) bestimmt.<sup>[85]</sup>

$$\lambda = \frac{h}{p} = \frac{h}{\sqrt{2Um_e}} \quad (8)$$

Die Wellenlänge eines Elektrons ist demnach unter Berücksichtigung des Planck'schen Wirkungsquantums  $h$  invers proportional zu dessen Impuls  $p$ . Da der Impuls über ein elektrisches Feld gegeben wird, ergibt sich für die de Broglie Wellenlänge ein direkter Zusammenhang zwischen  $\lambda$  und Beschleunigungsspannung  $U$  unter Verwendung der Elementarladung  $e$  sowie der Elektronenmasse  $m_e$ . Für eine typische Beschleunigungsspannung von 100 kV ergibt sich daher eine

## Methoden

---

Elektronenwellenlänge von 0.004 nm und somit eine theoretische Auflösungsgrenze von 0.02 Å. Analog zum Lichtmikroskop sind diese theoretischen Auflösungslimits im Messbetrieb nicht erreichbar. Ein typisches TEM kann daher üblicherweise Strukturen im einstelligen Nanometerbereich auflösen. Ein Elektronenmikroskop ist ein hochkomplexes System zur Erzeugung, Fokussierung und Bildgebung von Elektronenstrahlung. Abbildung 8 zeigt schematisch den Grundaufbau eines solchen TEM.

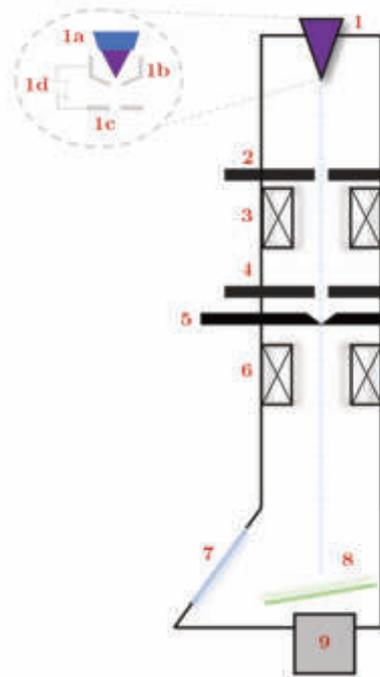


Abbildung 8: Schematischer Aufbau eines Transmissionselektronenmikroskops mit Elektronenquelle (1), Kondensator- (2) und Objektivapertur (4), Kondensator- (3) und Objektivlinse (6), Probenhalter (5) sowie Sichtfenster (7), Fluoreszenzschirm (8) und CCD-Kamera (9). Das Inlay zeigt eine Elektronenquelle mit einer  $\text{LaB}_6$ -Glühkathode mit dem Filament (1a), dem Wehneltzylinder (1b), der Anode (1c) und der Beschleunigungsspannung (1d).

– eigene Darstellung

Die Apparatur muss unter Hochvakuum betrieben werden, da Elektronen leicht von Luftmolekülen abgelenkt werden können und folglich dann nicht mehr für die Bildgebung zur Verfügung stehen. Das Schema zeigt des Weiteren nur den Grundaufbau eines TEM. Die meisten kommerziellen Geräte bieten Möglichkeiten zur Aufnahme von Elektronenstreuung und verfügen daher über mindestens ein zusätzliches Paar Elektronenlinsen sowie über eine entsprechende Apertur.

An der Elektronenquelle, auch *gun* genannt, wird ein  $\text{LaB}_6$ -Kristall erhitzt. Aufgrund der geringen Elektronenaustrittsarbeit von  $\text{LaB}_6$  reichen bereits geringe Temperaturen um  $30\text{ °C}$  aus, um den Kristall zur Elektronenemission zu bewegen. Mittels der Beschleunigungsspannung werden die emittierten Elektronen in Richtung Probe beschleunigt und vom Wehneltzylinder grob selektiert, sodass nur geringe Streuwinkel aus der *gun* austreten können. Die Kondensorapertur selektiert im Strahlengang, bevor die Probe getroffen wird, die Elektronen weiter vor. Über eine große Kondensorapertur kann eine hohe Elektronenintensität auf der Probe erzeugt werden jedoch nimmt die Helligkeit ab. Die Elektronenlinsen dienen der Fokussierung des Strahls und über die Objektivapertur kann der Kontrast erhöht werden, da von der Probe gestreute Elektronen herausgefiltert werden. Die Elektronenlinsen sind keine klassischen Linsen, sondern Spulenpakete, die über einen angelegten Strom ein Magnetfeld erzeugen, welches die Elektronen in die gewünschte Richtung ablenken kann. Die klassische Detektion erfolgt auf einem Fluoreszenzschirm, der es ermöglicht ein Negativbild der Probe in starker Vergrößerung mit bloßem Auge zu sehen. Der Schirm kann in der Regel eingeklappt werden, um die Aufnahmen mittels einer CCD-Kamera zu digitalisieren.<sup>[86]</sup>

### 3.2 Dynamische Lichtstreuung

Die dynamische Lichtstreuung (DLS) ist ein zeitaufgelöstes Streuverfahren, das auf elastischer Streuung von Strukturen in Lösung, bspw. kolloidaler Nanopartikel oder gelöster Polymere, basiert. Über DLS kann eine Vielzahl von Informationen über eine Probe gewonnen werden. Hauptsächlich wird diese für die Bestimmung des hydrodynamischen Radius  $R_H$  und der zugehörigen Größenverteilung eingesetzt. Aber auch das Vorliegen mehrerer Größenverteilungen oder Anisotropie einer Probe können bestimmt werden. Sämtliche Messungen können theoretisch winkelabhängig sowie temperaturabhängig durchgeführt werden. Der grundlegende Aufbau für eine DLS-Apparatur besteht aus einer monochromatischen Lichtquelle, meist ein Laser mit einer Wellenlänge im sichtbaren Bereich zwischen 400 und 600 nm, einer temperierbaren Probenkammer und einem Detektor, dessen relativer Winkel zur Probe über ein Goniometer verfahren werden kann.

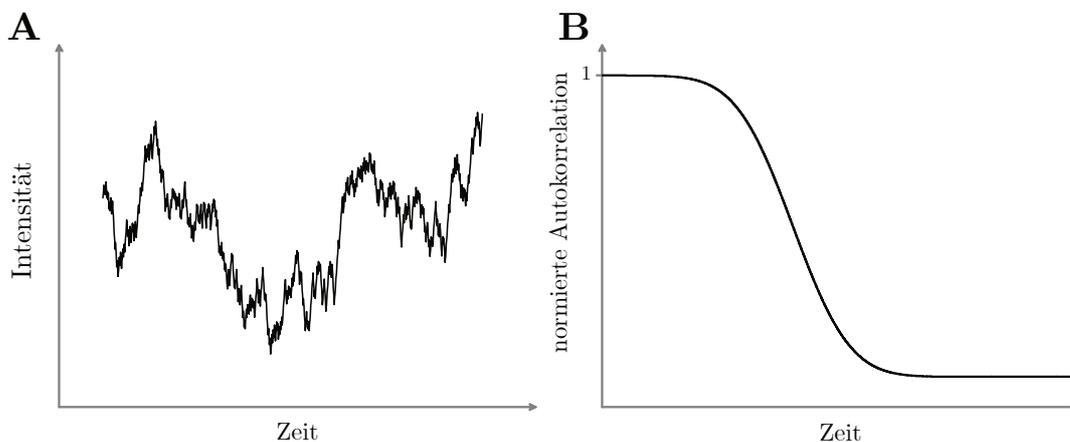


Abbildung 9: Schematische Intensitäts-Zeit Fluktuation einer verdünnten Partikelprobe in der dynamischen Lichtstreuung (A). Aus dieser Fluktuation ergibt sich eine Autokorrelationsfunktion für  $g_1$  (B), die häufig normiert dargestellt wird, welche anschließend gefittet werden kann, um Informationen über die Diffusion der Partikel zu erlangen.

Abbildung 9A zeigt die typische zeitabhängige Intensitätsfluktuation einer verdünnten Probe bei fixem Winkel. Diese Intensitätsverteilung kann mittels einer Autokorrelationsfunktion zweiter Ordnung  $g_2$  beschrieben werden (Gleichung (9)). Die Korrelationsfunktion stellt einen Zusammenhang zwischen der Intensität zu einem beliebigen Zeitpunkt  $I(t)$  mit der Intensität verschiedener Zeitinkremente  $\tau$   $I(t+\tau)$  her. Da sehr verdünnte Proben vermessen werden, ist es unwahrscheinlich, dass die aufgrund von Streuung entstehende und über Diffusion fluktuierende Intensität mehrerer Teilchen korreliert.

$$g_2(\tau) = \frac{\langle I(t)I(t+\tau) \rangle}{\langle I(t) \rangle^2} \quad (9)$$

Der Verlauf der Autokorrelationsfunktion gibt daher Aufschluss über die mittlere Verweildauer eines Streuzentrums im Laserstrahl, d.h. an dem Punkt, ab dem die Korrelationsfunktion abnimmt, verlässt das vermessene Teilchen den Laserstrahl. Große Teilchen diffundieren langsamer und verweilen daher länger im Messfenster, während kleine Teilchen schneller diffundieren und kürzer im Messfenster verweilen. Die übliche Herangehensweise zur Auswertung dieser Daten ist die Autokorrelationsfunktionsfunktion erster Ordnung  $g_1$  als einfachen exponentiellen Abfall zu betrachten. Der Zusammenhang zwischen Autokorrelation erster und zweiter Ordnung ist hierbei durch die Siegert Beziehung gegeben (Gleichung (10)).<sup>[87]</sup>

$$g_1(\tau) = \sqrt{g_2(\tau) - 1} = \exp(-\Gamma\tau) \quad (10)$$

Da realistische Proben in der Regel nicht monodispers sind, wird  $g_1$  als Summe aller exponentiellen Abfälle dargestellt. Es gilt daher die erweiterte Form von Gleichung (10) (Abbildung 9B):

$$g_1(\tau) = \int_0^\infty G(\Gamma) \exp(-\Gamma\tau) d\Gamma \quad (11)$$

Für die Auflösung nach der mittleren Abfallrate  $\bar{\Gamma}$  gibt es diverse numerische Ansätze. Der greifbarste und vermutlich meist genutzte Ansatz ist der sogenannte Kumulantenfit, bei dem es sich um eine Taylorentwicklung von  $g_1$  handelt (Gleichung (12)).

$$g_1(\tau) = \exp(-\bar{\Gamma}\tau(1 - \frac{\mu_2}{2!}\tau + \frac{\mu_3}{3!}\tau^2 \pm \dots)) \quad (12)$$

Die mittlere Abfallrate kann direkt über den ersten Kumulanten bestimmt werden und steht in direktem Zusammenhang mit dem Diffusionskoeffizienten  $D$  unter Berücksichtigung des Streuvektors  $q$  (Gleichung (13)).

$$D = \frac{\bar{\Gamma}}{q^2} \quad (13)$$

Die Bestimmung von  $R_H$  erfolgt letztlich über die Stokes-Einstein Beziehung, die die Diffusion unter Berücksichtigung der thermischen Energie  $k_B T$  und der dynamischen Viskosität  $\eta$  des Lösungsmittels in Beziehung mit dem hydrodynamischen Radius setzt (Gleichung (14)).<sup>[88]</sup>

$$R_H = \frac{k_B T}{6\pi\eta D} \quad (14)$$

Der geschilderte Ansatz ist für relativ schmal verteilte, monomodale Proben sehr genau. Mehrere Moden können ebenfalls über zwei oder mehrere gefittete Abfallraten sehr genau bestimmt werden. Bei der Auswertung der Messdaten muss allerdings berücksichtigt werden, dass die Streuintensität insgesamt mit der sechsten Potenz vom Partikelradius abhängt. Dies hat zur Folge, dass eine ungewichtete Größenverteilung zweier Partikelspezies mit einem kleinen Anteil großer

Partikel und einem großen Anteil kleinerer Partikel das gegenteilige Verhältnis suggeriert. Eine Intensitätsgewichtung der entsprechenden Größenverteilungen ist daher sehr wichtig.<sup>[87]</sup>

### 3.3 *Vibrating Sample* Magnetometer

Zur Bestimmung der Magnetisierbarkeit eines Materials wird in der Regel ein *Vibrating Sample* Magnetometer (VSM) verwendet.<sup>[89]</sup> Hierzu wird mittels eines homogenen Magnetfeldes die Probe schrittweise magnetisiert. Die jeweilige Probe wird dabei parallel zur Feldrichtung mit einer geringen Frequenz von ca. 25 Hz vibriert. Der magnetische Fluss des durch das externe Feld magnetisierten Materials induziert nach dem Faradaygesetz orthogonal zur Bewegungsrichtung einen Strom.<sup>[90]</sup> Dieser Strom wird über *Pick-up* Spulen gemessen und kann mittels einer Referenz in das magnetische Moment bzw. zusätzlich über Relation zur Masse/zum Volumen in die Magnetisierung umgerechnet werden. Standardmäßig werden solche Magnetisierungsmessungen als M/H-Kurven aufgetragen und haben einen charakteristischen sigmoidalen Verlauf.

Abbildung 10A zeigt eine beispielhafte Magnetisierungskurve eines weichmagnetischen ferro- oder ferrimagnetischen Materials unter Auslassung der Neumagnetisierungskurve, die im Ursprung starten und bis zur Sättigungsmagnetisierung verlaufen würde. Aus einer solchen Magnetisierungskurve lassen sich wichtige Parameter eines magnetischen Materials direkt bestimmen. Das Hauptaugenmerk bei der Messung im VSM liegt i.d.R. in der Sättigungsmagnetisierung  $M_S$ , die im Maximalwert – analog im Minimalwert – abgelesen werden kann.

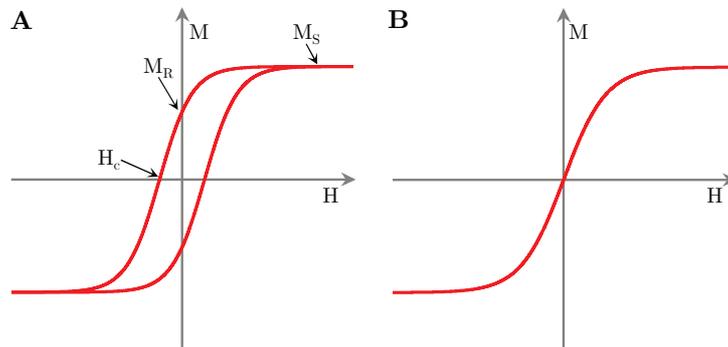


Abbildung 10: Typische Darstellungsform einer Magnetisierungskurve, auch M/H-Kurve genannt. (A) zeigt die Magnetisierung ( $M$ ) gegen die Feldstärke des Magnetometers ( $H$ ) eines weichmagnetischen ferro- oder ferrimagnetischen Materials mit den typischen magnetischen Kenngrößen: Der Sättigungsmagnetisierung  $M_S$  im Maximum des Verlaufs, der Remanenz  $M_R$  im Schnittpunkt der y-Achse sowie der Koerzitivfeldstärke  $H_c$  im Schnittpunkt der x-Achse. (B) zeigt die M/H-Kurve eines (super-)paramagnetischen Materials, welches keine Hysterese und daher keine Remanenz und Koerzitivfeldstärke aufweist.

Bei ferro- bzw. ferrimagnetischen Materialien kann außerdem die Remanenz  $M_R$ , d.h. die Restmagnetisierung nach Abschalten des Feldes, sowie die Koerzitivfeldstärke  $H_c$ , die zur Entmagnetisierung des Materials nötige entgegengesetzte Feldstärke, abgelesen werden. Während vorgenannte Parameter direkt aus der Magnetisierungskurve abgelesen werden können, können auch relative Informationen gewonnen werden. Anhand der Steigung im linearmagnetischen Bereich kann beispielsweise die Anfangssuszeptibilität  $\chi_0$  oder die Größenverteilung der magnetischen Momente bestimmt werden (Kapitel 6.1.2.4). Grundsätzlich kann anhand der Kurvenform außerdem wie bereits geschildert erkannt werden, ob ein Stoff sich ferro- oder ferrimagnetisch oder eher wie ein Paramagnet (vgl. Abbildung 10 A und B) verhält. In Ferrofluiden kann anhand von Vergleichsmessungen außerdem die Konzentration des magnetischen Anteils bestimmt werden.

### 3.4 Wechselfeldsuszeptometrie

Die Wechselfeldsuszeptometrie (*Alternating Current Susceptometry* - ACS) ist eine Methode zur Bestimmung der dynamisch magnetischen Eigenschaften, insbesondere der Wechselfeldsuszeptibilität. Der Messaufbau besteht typischerweise aus einem entkoppelten, in Reihe geschalteten Paar identischer Zylinderspulen, die für die Erzeugung eines Wechselfeldes verwendet werden, und einem Paar identischer Detektionsspulen mit entgegengesetztem Wicklungssinn, sodass ohne externe Faktoren der gemessene Strom durch Induktion null beträgt. In eine der Spulen wird eine magnetische Probe fixiert und mittels Anregungsspule ein magnetisches Wechselfeld niedriger Feldamplitude angelegt. Die Feldstärke muss gering genug sein, dass die Magnetisierung der Probe nicht in Sättigung geht, da nur die Fundamentalfrequenz detektiert werden kann (vgl. linearer Kurvenanteil in Abbildung 10). Nach Faraday ist die induzierte Spannung  $U$  negativ proportional zur zeitabhängigen Änderung der magnetischen Flussdichte  $\Phi$  bzw. Magnetisierung  $M$ , welche durch das Wechselfeld innerhalb der Probe erzeugt wird (Gleichung (15)).

$$U_{\text{ind}} \propto -\frac{d\Phi}{dt} \propto -\frac{dM}{dt} \quad (15)$$

Die Suszeptibilität  $\chi$  ist die Abhängigkeit der Magnetisierung von der externen Feldstärke. Auch zeitabhängig gilt dieser Zusammenhang (Gleichung (16)).

$$\chi = \frac{dM}{dH} / \frac{dH}{dt} = \frac{dM}{dH} \quad (16)$$

Das Detektionssignal als Funktion der Frequenz ist dabei eine komplexe Größe, die allgemein durch Gleichung (17) beschrieben werden kann:

$$Ae^{i\omega t + \alpha} = A(\cos(\alpha) + i\sin(\alpha)) \quad (17)$$

Mit der Amplitude, hier die induzierte Spannung  $A$ , der Kreisfrequenz des Magnetfelds  $\omega$  und dem Winkel der Phasenverschiebung  $\alpha$ . Bei niedrigen Frequenzen unterhalb der effektiven Zeitkonstante der Nanopartikelprobe kann die Magnetisierung dem Anregungssignal folgen, d.h. es findet keine Phasenverschiebung des Messsignals statt und das Messsignal ist eine rein reelle Größe. Oberhalb der Zeitkonstante der Nanopartikel können diese dem Anregungssignal nicht mehr (vollständig) folgen und es findet eine steigende Phasenverschiebung des Messsignals statt, d.h. der Realteil nimmt ab und der Imaginärteil nimmt zu. Steigt die Frequenz weiter kann die Probe dem Anregungssignal gar nicht mehr folgen und es entsteht kein induzierter Strom mehr, also sinkt auch der Imaginärteil auf null ab. Die Frequenzabhängigkeit der Suszeptibilität  $\chi(\omega)$  kann über das Debye-Modell beschrieben werden (Gleichung (18)). Dieses kann in Real- (19) und Imaginärteil (20) aufgeteilt werden. Moderne digitale Lock-in Verstärker sind in der Lage Real- und Imaginärteil automatisch getrennt auszugeben.

$$\chi(\omega) = \chi'(\omega) + i\chi''(\omega) = \chi_0 \frac{1}{1+i\omega\tau} \quad (18)$$

$$\text{Re}(\chi) = \chi' = \chi_0 \frac{1}{1+(\omega\tau)^2} \quad (19)$$

$$\text{Im}(\chi) = \chi'' = \chi_0 \frac{\omega\tau}{1+(\omega\tau)^2} \quad (20)$$

Aus den ACS Daten kann neben der eigentlichen frequenzabhängigen Suszeptibilität auch die DC Suszeptibilität  $\chi_0$  direkt sowie die Zeitkonstante der Probe  $\tau$  über das Maximum des Imaginärteils abgelesen werden, dabei gilt für die Ableitung des Imaginärteils im Maximum:

---

$$\tau = \frac{1}{2\pi f_{\max}} \quad (21)$$

Ist der Relaxationsmechanismus der Partikel bekannt, kann aus der Zeitkonstante direkt der hydrodynamische bzw. geometrische Radius des vorliegenden Partikelsystems über die Zeitkonstante bestimmt werden. Im einfachsten Fall – wie auch das in dieser Arbeit primär diskutierte Partikelsystem – relaxieren die Partikel nach dem Brown'schen Mechanismus, hierfür wird der üblicherweise das indexierte  $\tau_B$  verwendet. Für den hydrodynamischen Radius  $R_H$  kugelförmiger Teilchen gilt daher Gleichung (22) unter Berücksichtigung der Viskosität  $\eta$  des Suspensionsmediums und der thermischen Energie  $k_B T$ .

$$R_H = \sqrt[3]{\frac{k_B \tau_B T}{4\pi\eta}} \quad (22)$$

Eine beispielhafte ACS Messung einer ideal dem Debye-Modell folgenden Probe ist in Abbildung 11 dargestellt. In einer realen Messung ist es unüblich, dass das Maximum des Imaginärteils direkt im Wendepunkt des Realteils liegt, da die Größenverteilung von Nanopartikelproben direkten Einfluss auf den realen Kurvenverlauf nimmt.<sup>[56]</sup>

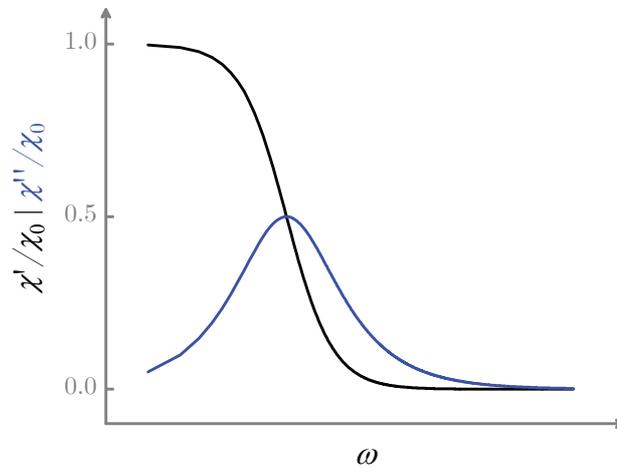


Abbildung 11: Beispielhafte Darstellung eines typischen ACS-Spektrums nach dem Debye-Modell, normiert auf  $\chi_0$  gegen die Kreisfrequenz. Der Schnittpunkt zwischen Real- und Imaginärteil liegt dabei nur bei ideal monodispersen Partikeln im Wendepunkt des ersteren und Maximum des zweiten. In realen Proben ist dieses Verhalten nicht zu beobachten.

### 3.5 Röntgendiffraktometrie

Röntgendiffraktometrie (XRD) ist ein Standardverfahren zur Strukturaufklärung kristalliner Materialien. Der verbreitetste Ansatz ist hierbei das Debye-Scherrer-Verfahren, bei dem eine pulverförmige Probe von Röntgenstrahlung winkelabhängig bestrahlt werden und das resultierende Streumuster ausgewertet wird. Die Idee hinter der Verwendung von pulverförmigen Proben ist, dass bei einem Pulver jede Netzebene statistisch von Röntgenstrahlung getroffen wird. Eine gemahlene Metallprobe liefert dabei diskrete Signale (*Dirac Peaks*) bei charakteristischen Winkeln, die die Bragg-Bedingung (Gleichung (23)) erfüllen.

$$n\lambda = 2d\sin(\theta) \tag{23}$$

Da Winkel und Wellenlänge vom jeweiligen Gerät vorgegeben werden, findet Streuung nur an ganzzahligen Vielfachen von  $d$  statt. Eine Auftragung der Streuintensität gegen den Winkel liefert also zunächst einmal Informationen, ob gewisse Gitterabstände im vermessenen Pulver vorkommen (Signal) oder nicht (kein Signal). Treffen zwei Röntgenstrahlung in gleichem Winkel auf einen Kristall so findet konstruktive Interferenz nur statt, wenn die Bragg-Bedingung erfüllt ist. Die Intensität der Signale gibt dabei direkt Auskunft über die relative Häufigkeit entsprechender Gitterabstände. Die einem Streuwinkel zugeordnete Kristallebene ist über die Miller'schen Indizes für die erste Beugungsordnung  $n$  für eine Gitterkonstante  $a_0$  gegeben (Gleichung (24)).<sup>[91]</sup>

$$h^2 + k^2 + l^2 = \frac{4 a_0^2 \sin(\theta)^2}{\lambda^2} \quad (24)$$

Über entsprechende Referenzkarten können Diffraktogramme direkt einer kristallographischen Struktur zugeordnet werden. Bei Nanopartikeln kann die Kristallitgröße ebenfalls über XRD bestimmt werden. In einem idealen Kristall findet konstruktive Interferenz und somit das Auftreten eines Reflexes im Diffraktogramm pro Netzebene nur bei exakt einem spezifischen Winkel auf. Ist ein Kristall allerdings zu klein hat dies eine Verbreiterung der diskreten Peaks aufgrund typischer Oberflächendefekte zur Folge. Diese Eigenschaft kann über die Scherrer-Gleichung (25) zur Größenbestimmung verwendet werden. Hierzu wird die Halbwertsbreite bei einem starken Reflex mit dem Cosinus des Streuwinkels und dem Formfaktor  $K$  unter Berücksichtigung der Wellenlänge verrechnet. Die entsprechende Länge  $L$  entspricht dabei dem Durchmesser der Nanopartikel.<sup>[92]</sup>

$$L = \frac{K\lambda}{\Delta(2\theta) \cos \theta_0} \quad (25)$$



## 4. Reproduzierbarkeit von Forschungsdaten

Zunächst war es geplant, die in diesem Projekt vorgestellten Daten mit verschiedenförmigen  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$  Partikelsystemen zu akquirieren und zu vergleichen. Hierbei sollten die Partikel im Grunde dieselben Parameter erfüllen, die bereits eingangs aufgelistet wurden, insbesondere hohe Stabilität im wässrigen Medium. Es sollten neben sphärischen vor allem formanisotrope Partikel für die Eignung von dynamisch-magnetischen Messungen, insbesondere Hyperthermie und MPI, untersucht werden, da formanisotrope Partikel in der Bildgebung deutlich interessanter zu beobachten sind.

Das grundlegende Vorgehen für die Synthese bestand wie üblich in der Literaturrecherche zu bereits publizierten Syntheserouten für formanisotrope  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$ -Nanopartikel (NP). Im Vergleich zu Magnetit ist Cobaltferrit zwar eine etwas unbeliebtere Ferritphase, vor allem im Bereich der wässrigen Synthesen, Es finden sich dennoch zahlreiche Publikationen unter diversen Kombinationen der Stichworte „anisotropic“, „cobalt ferrite“, „form anisotropic“ und weiteren typischen Synonymen. Generell zeichnen sich diese Synthesen augenscheinlich durch ihre Simplizität aus. So besteht die übliche Synthese für vorgeblich anisotrope  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$ -NP üblicherweise aus dem Lösen der entsprechenden Eisen- und Cobaltsalze und deren Fällung in einer Base unter Vorlage eines jeweiligen Liganden, häufig weitläufig verbreitete wie Polyvinylpyrrolidon (PVP), Polyethylenglycol, Citrat, Cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB). Die Bedingungen variieren im Wesentlichen in Reaktionstemperatur, Reaktionszeit und Reaktionsdruck.

Es zeigte sich bereits relativ früh, dass die publizierten Synthesen trotz des simplen Vorgehens faktisch nicht reproduzierbar waren. Die meisten Synthesen

lieferten phasenreine, isotrope  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$ -NP, manche Syntheserouten scheiterten jedoch bereits an der Ausbildung der korrekten magnetischen Phase. Eine nähere Betrachtung der jeweils zugrundeliegenden Journale, die grundsätzlich *peer reviewed* waren und mit einem *Impact Factor* größer eins, häufig sogar in der Größenordnung von drei, ausgezeichnet waren, lieferte zunächst keine näheren Verdachtsmomente, warum die gezeigten Synthesen nicht reproduzierbar waren. Jedoch veröffentlichte Monya Baker bereits 2016 die Auswertung einer interdisziplinären Studie, die ein großes Problem in der Datenreproduzierbarkeit in den Naturwissenschaften, insbesondere der Chemie, aufzeigt.<sup>[93]</sup> Fast 90% der publizierten chemischen Synthesen können nicht von externen Wissenschaftlern reproduziert werden, zu über 60% scheitern selbst der publizierenden Arbeitsgruppe angehörigen Wissenschaftler an der Reproduktion der Forschungsergebnisse. Auf die Gründe hierzu soll an dieser Stelle nicht vertiefend eingegangen werden, es zeigt sich jedoch ein tiefgreifendes Problem im Publikationswesen und eine deutliche Vernachlässigung der statistischen Belastbarkeit von publizierten Synthesen und Messungen.

Es soll an dieser Stelle kein Vorsatz unterstellt werden, allerdings wird von einer Zitation des Großteils der gescheiterten Synthesen abgesehen, da diese Praxis nicht unterstützt werden soll. Sämtliche in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse sind aufgrund der Erfahrungen mit schlechter (statistischer) Wissenschaftspraxis nach bestem Wissen und Gewissen reproduzierbar durchgeführt worden und konnten auch von kurzzeitig beschäftigten Studenten, wie Praktikanten und Bachelorstudenten sowie durch Kooperation mit anderen Arbeitsgruppen erfolgreich in Einklang gebracht werden.

## 5. Aufbau einer Hyperthermieapparatur

Im Zuge dieser Promotion wurde erfolgreich ein hochstabiles Cobaltferrit Nanopartikelsystem mit und ohne Silikahülle synthetisiert und in verschiedenartigen PNIPAM-Hydrogelen eingebettet. Diese Systeme fanden reges Interesse innerhalb des Schwerpunktprojekts SPP1681 und wurden insbesondere an die PTB-Berlin, TU Ilmenau, TU Braunschweig und das Uniklinikum Erlangen versendet. Aus der Kooperation mit letzteren beiden Arbeitsgruppen sind Publikationen 1.2, 2.1 sowie 2.2 entstanden.

Zur Charakterisierung der Beeinflussung der thermoresponsiven Matrixeigenschaften durch die Cobaltferrit Nanopartikel sollte magnetische Hyperthermie gemessen werden. Vor Ort stand hierzu anfänglich bereits ein Mittelfrequenzofen zur Verfügung. Das erzeugte Magnetfeld mit unter 5 mT sowie die Frequenz von 250 kHz gepaart mit der fehlenden Einstellbarkeit sämtlicher Parameter sorgte allerdings dafür, dass dieser nicht für die Akquise von brauchbaren Ergebnissen geeignet war. In Zusammenarbeit mit Sebastian Draack von der TU Braunschweig wurde daher eine Hyperthermieapparatur mit entsprechend geeigneten Parametern von Grund auf zusammengestellt. Das folgende Kapitel soll wesentliche Grundlagen für den Aufbau einer solchen Apparatur inklusive elementarer Bauteile darstellen. Eine Auswahl der interessantesten Messergebnisse wurde publiziert (Publikation 1.2). Diese werden an gegebener Stelle in Kapitel 6 diskutiert.

### 5.1 Elektrotechnische Grundlagen

Die wesentlichen Grundlagen der Elektrotechnik, die für den Bau einer Hyperthermieanlage nötig sind, sollen nachfolgend vorgestellt werden. Reale Messwerte sowie entsprechende Kennzahlen werden gesondert in Kapitel 5.2 vorgestellt.

#### 5.1.1 Der ideale Schwingkreis

Ein Schwingkreis ist ein elektrisches Element im einfachsten Fall bestehend aus einer Kapazität  $C$  und einer Induktivität  $L$ , im Schwingkreis üblicherweise bestehend aus Kondensator und Spule, sowie einer Spannungsquelle. Der Kondensator wird zunächst von der Spannungsquelle geladen. Sobald der Kondensator geladen ist, beginnt ein Strom durch den gesamten Schwingkreis zu fließen. Dieser Strom induziert in der Spule dem Ampère'schen Gesetz folgend wiederum ein Magnetfeld. Die zeitliche Änderung dieses Magnetfeldes induziert wiederum eine Spannung in der Spule, die nach der Lenz'schen Regel entgegengesetzt zur Stromrichtung verläuft. Der Kondensator entlädt sich während dieser Prozedur und wird durch den aus der Selbstinduktion erzeugten Strom in Gegenrichtung erneut geladen. Nach vollständiger Ladung des Kondensators beginnt erneut ein Strom durch die Spule zu fließen, es bildet sich somit einen periodischen Prozess. Jeder Schwingkreis hat eine ideale Betriebsfrequenz, die sogenannte Resonanzfrequenz  $f_0$ , die in der Induktivität der Spule und der Kapazität des Kondensators begründet liegt und kann über die Thomson'sche Schwingungsgleichung berechnet werden (Gleichung (26)).

$$f_0 = \frac{1}{2\pi\sqrt{LC}} \quad (26)$$

In einem realen Schwingkreis ist der Betrieb in Resonanz wichtig, da aufgrund der Impedanz des Systems sonst ein signifikanter Anteil des Stroms aufgrund des steigenden Widerstands in Wärme umgewandelt wird.<sup>[53]</sup>

### 5.1.2 Impedanz & Impedananzanpassung

Die Impedanz  $Z$ , oder auch Wechselstromwiderstand, ist eine komplexwertige Größe, die sich aus dem Gleichstromwiderstand  $R$ , auch Wirkwiderstand genannt, und dem frequenzabhängigen Blind- oder auch Scheinwiderstand  $X$  zusammensetzt. Es gilt (27):

$$Z = R + iX \quad (27)$$

Der Blindwiderstand eines induktiven Bauteils  $X_L$  ist dabei per Konvention positiv, da die Spannung dem Strom gegenüber positiv phasenverschoben ist. Der Blindwiderstand eines kapazitiven Elements  $X_C$ , da die Spannung dem Strom gegenüber negativ phasenverschoben ist, ist per Konvention negativ. Für die Scheinwiderstände  $X_L$  (28) und  $X_C$  (29) gilt:

$$X_L = \omega L \quad (28)$$

$$X_C = -\frac{1}{\omega C} \quad (29)$$

Da sich beide Scheinwiderstände gegenläufig verhalten, gibt es eine ideale Frequenz zum Betreiben des Schwingkreises, die sich durch Gleichsetzen von  $X_L$  und  $X_C$  ergibt und wieder der Thomson'schen Schwingungsgleichung (Gleichung (26)) entspricht:

$$X_L = -X_C$$

$$2\pi fL = -\left(-\frac{1}{2\pi fC}\right)$$

$$f = \frac{1}{2\pi\sqrt{LC}} \quad (26)$$

Wie dargestellt, ist es für einen effektiven Schwingkreis wichtig, in Resonanz betrieben zu werden. Da Spulen aufwendig in der Herstellung sind, kann die Resonanzfrequenz des Systems realistisch nur über eine variable Kapazität manipuliert werden. Um eine gewünschte Frequenz zu ermöglichen muss mittels Gleichung (26) unter Berücksichtigung der Induktivität der Spule eine entsprechende Kapazität eingebaut werden.<sup>[53]</sup>

### 5.1.3 Die Signalerzeugung

Da ein modulares System vorgesehen war, war bereits früh aus ökonomischer Sicht klar, dass Frequenzgeber und Signalverstärkung zweigeteilt werden müssen, da fertig kombinierte Produkte meist auf einen engen Frequenzbereich bzw. auf eine geringe Verstärkung beschränkt sind. Im praktischen Aufbau erzeugt der Frequenzgeber dabei ein Niederspannungssignal frei wählbarer Frequenz, während eine Endstufe das Signal auf die gewünschte Amplitude verstärkt. Grundsätzlich gilt dabei zu beachten, dass die Impedanz des Verstärkers niedriger oder gleich hoch sein sollte, wie die des Verbrauchers, hier des Schwingkreises. Typische Kennwerte für Verstärker sind der Betrieb im einstelligen Ohmbereich, häufig 2, 4 oder 8  $\Omega$ . Da der Widerstand von Kupferdraht deutlich unterhalb von 2  $\Omega$  liegt, wäre kein Resonanzbetrieb möglich. Diese Problematik kann über eine Erweiterung des Schwingkreises mit einem in Reihe geschalteten Widerstand entsprechender Höhe umgangen werden, um die Impedanz des Gesamtaufbaus künstlich auf 2  $\Omega$  zu fixieren.

### 5.1.4 Magnetfeldmessung

Um den magnetischen Fluss eines Magneten zu bestimmen wird üblicherweise eine Hall-Sonde verwendet. Eine Hall-Sonde ist ein leitendes Material, das mit einem bekannten Strom durchflossen wird. Das Magnetfeld des zu messenden Magneten induziert eine Spannung  $U_H$  proportional zum Magnetfeld und kann über den Hall-Effekt in die magnetische Flussdichte  $B$  umgerechnet werden. Es gilt Gleichung (30):<sup>[94]</sup>

$$U_H = A_H \frac{IB}{d} \quad (30)$$

$A_H$  ist hierbei die Hall-Konstante,  $I$  die Stromstärke und  $d$  die Dicke der Sonde. Die drei vorgenannten Parameter sind bekannte Materialparameter und stehen nicht in Zusammenhang mit dem zu vermessenden Material, so kann direkt über die gemessene Hallspannung die magnetische Flussdichte eines Magneten bestimmt werden. Kommerzielle Hallsonden können auch Wechselstromfelder vermessen, scheitern aber in der Regel an Frequenzen oberhalb der Netzfrequenz von 50 Hz. Für die Magnetfeldmessung bei höheren Frequenzen bietet sich daher eine andere Messvariante an. Unter Ausnutzung des anisotropen magnetoresistiven (AMR) Effekts kann die Stromstärke innerhalb eines stromdurchflossenen Leiters anhand einer Widerstandsänderung in eine geringe Spannung umgewandelt werden und dann von einem einfachen Multimeter ausgelesen werden.<sup>[95]</sup> Es wird also eine Spannung gemessen, die über den Sensorwiderstand in die tatsächliche Stromstärke umgerechnet werden kann. AMR-Sensoren sind dabei sehr schnell und können Gleichströme sowie Wechselströme bis in den Gigahertzbereich vermessen. Um nunmehr den Amplitudenstrom innerhalb des Schwingkreises in eine Feldstärke umwandeln zu können muss erneut auf den Resonanzbetrieb verwiesen

werden. Ein Schwingkreis, der in Resonanz betrieben wird, hat einen Scheinwiderstand von null, d.h. die Impedanz eines Resonanzschwingkreises ist identisch mit dem Wirkwiderstand der Spule im Gleichstrombetrieb. Die Spule kann daher im Gleichstrombetrieb bei verschiedenen Stromstärken vermessen werden, um die Spulenkonstante  $K$  in mT pro Ampere Strom zu bestimmen. Im Wechselstrombetrieb kann also die bekannte Stromstärke mittels Multiplikation mit  $K$  direkt in die Feldstärke innerhalb der Spule umgerechnet werden.

### 5.1.5 Temperaturmessung

Die Temperaturmessung der Probe innerhalb des Schwingkreises hat zunächst einmal nichts mit der eigentlichen Funktion der Apparatur zu tun, ist allerdings für die Hyperthermie als wesentliche Messgröße unerlässlich. Die Temperaturmessung innerhalb eines hochfrequenten Wechselstromfeldes ist dabei alles andere als trivial. Nahezu alle klassischen Temperaturmessverfahren verfügen über einen Metallmesskopf, der sich in einem Wechselfeld stark erwärmen würde und das Thermometer entweder schädigt oder die Messung stark verfälscht. IR-Thermometer können dieses Problem als *non-contact* Methode zwar umgehen, sind aber für punktuelle Messungen ungeeignet, da der Messfleck bei gegebenem Abstand häufig mehrere Zentimeter groß ist. Wärmebildkameras sind IR-Thermometer, die pixelweise ausgelesen werden können, d.h. bei gegebenem Abstand kann der vermessene Punkt wenige Millimeter groß sein. IR-Thermometer haben allerdings den inhärenten Nachteil, dass die Temperaturgenauigkeit sehr gering ist. So ist der Fehler der Temperaturmessung selbst bei hochwertigen Wärmebildkameras häufig mit  $\pm 3$  °C angegeben und daher für das vorgestellte Messverfahren ungeeignet sind.<sup>[96]</sup> Weiterhin wird für die Temperaturmessung der vorliegenden Pro-

ben der Emissionsgrad  $\epsilon$  benötigt, der mit den vorhandenen Mitteln nicht bestimmt werden kann und nur näherungsweise anhand eines Tabellenwerts approximiert werden kann.

Platinmesswiderstände (Pt100) sind in der genauen Temperaturmessung eine weitverbreitete Methode und wurden daher für dieses Projekt als Möglichkeit in Betracht gezogen. Pt100-Sensoren basieren auf der temperaturabhängigen Widerstandsänderung des Platins. Über eine vom Hersteller mitgelieferte Kennlinie kann für jeden gemessenen Widerstand ein Temperaturwert zugeordnet werden. Ein weiterer Vorteil dieser Sensoren ist das breite Temperaturspektrum. Platin ist außerdem paramagnetisch und aufgrund des geringen Durchmessers des Widerstands in einem Pt100-Sensor kann davon ausgegangen werden, dass der durch das Magnetfeld induzierte Strom vernachlässigbar ist. Die Verdrahtung der Platinwiderstände erfolgt allerdings über normale Kupferdrähte. In ersten Praxistests musste festgestellt werden, dass der induzierte Strom durch die Spule die Temperaturmessung mittels der eingesetzten Pt100-Elemente stark verfälscht.

Eine Möglichkeit die Temperaturmessung über Pt100 zu realisieren, wäre der Einbau eines Tiefpassfilters. Tiefpassfilter, im einfachsten Fall eine Kapazität, sind in der Lage Signale ab einer bestimmten Frequenz herauszufiltern. Da die induzierte Spannung in das Pt100-Element der Resonanzfrequenz der Spule entspricht, könnte ein entsprechender Tiefpassfilter diesen Anteil herausfiltern und nur den DC-Anteil, der direkt mit der eigentlichen Temperaturänderung korrespondiert, passieren lassen. Von diesem Ansatz wurde aufgrund des zusätzlichen Aufwands und der Ungewissheit bzgl. der Verlässlichkeit abgesehen und auf ein kommerzielles Messsystem ausgewichen.

Eine metallfreie Kontaktmessmethode sind faseroptische Thermometer. Die Kontaktierung erfolgt hierbei über Glasfaser und die Temperaturmessung erfolgt optisch. Eine übliche Messvariante ist die Betrachtung der temperaturinduzierten Verschiebung der Bandkante eines Kristalls, z.B. GaAs. Galliumarsenid ist ein III-V-Halbleiter mit einer Bandlücke von ca. 1.4 eV.<sup>[97]</sup> Eine inhärente Eigenschaft von GaAs ist die Verschiebung der Bandkante unter Temperatureinfluss von etwa 0.4 nm/K, die über eine Kalibrationsmessung direkt in eine Temperatur umgerechnet werden kann. Die Genauigkeit dieses Messverfahrens ist proportional zur Länge des eingesetzten Glasfaserkabels und kann bei 2 m Länge  $\pm 0.1$  K erreichen. Die eingesetzten Materialien, die in Spulennähe kommen sind bei dieser Art Thermometer dielektrisch und werden daher nicht von elektromagnetischen Feldern geschädigt oder gestört. Außerdem ist eine Messung direkt in der Probe möglich, da der Sensorkopf mit einer chemikalienresistenten Schicht, bspw. Polytetrafluorethylen (PTFE) geschützt werden kann.<sup>[98]</sup>

## 5.2 Der Aufbau

Der Aufbau der Hyperthermieanlage verlief analog zur Reihenfolge, die in Kapitel 5.1 bereits für die theoretischen Grundlagen geschildert wurde. Die Konzeption der Spule verlief dabei über eine Simulation der gewünschten magnetischen Eigenschaften.

### 5.2.1 Spulenaufbau

Für die grundlegende Konzeption einer Spule gilt es diverse grundlegende Kriterien zu beachten. Jeder stromdurchflossene Leiter hat einen Widerstand, was zur Folge hat, dass die Spule umso heißer wird, je höher der durchfließende Strom

ist. Unabhängig von der Spulenkonstante wird die Stärke eines Magnetfelds innerhalb einer Spule immer größer je höher der Strom durch den Leiter ist. Da Abwärme nicht nur bei der eigentlichen Probenmessung problematisch ist, sondern auch Bauteile schädigen kann, gilt es einen Kompromiss zwischen Feldstärke und Stromstärke zu finden. Eine Möglichkeit die durch Widerstand entstehende Wärme zu reduzieren ist die Verwendung von dickerem Draht. Eine Faustformel besagt hierbei, dass bis zu 5 A Strom pro mm Leitungsquerschnitt wenig bis keine Erwärmung des Leiters zur Folge haben. Für die Konzeption wurde von einem Strom bis maximal 10 A bei einer Maximalfeldstärke von 25 mT ausgegangen. Anhand der Faustformel wurde daher ein Litzendraht (Rupalit<sup>®</sup> Safety V155, 3-fach Mylar<sup>[99]</sup>) der Firma Packlitzwire mit einem Leitungsquerschnitt von 2.26 mm ausgewählt. Da bei der Spulenwicklung der Draht direkten Kontakt zueinander hat, wäre der Stromkreis dauerhaft kurzgeschlossen. Der Rupalit<sup>®</sup> Safety Draht ist daher vom Hersteller mit einer dreifachen Lage Mylarfolie (Biaxial orientiertes Polyethylenterephthalat) beschichtet, die elektrisch isolierend wirkt und mechanisch sehr stabil ist.

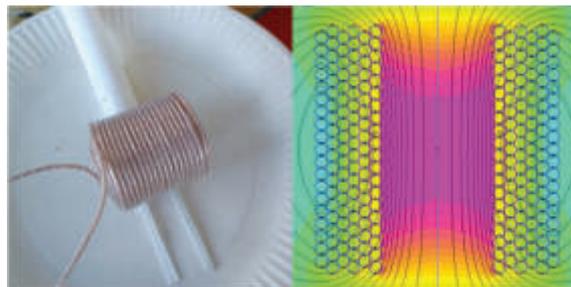


Abbildung 12: Fotografie der nach der Simulation gewickelten Spule (links). FEMM Simulation einer Kupferspule mit 5 Lagen mit alternierenden 20 und 19 Wicklungen mit einer Feldstärke von 2.5 mT/A im Purpur gefärbten Kern (rechts). Die gewickelte Spule wurde in Zweikomponentenkleber eingelassen, um eine dauerhafte Formstabilität zu gewährleisten.

Zur Approximation der Spulengeometrie wurde die Software FEMM von David Meeker verwendet.<sup>[100]</sup> Die Finite Element Method Magnetics (FEMM) Software kann mit sehr hoher Genauigkeit Magnetfelder für Spulen beliebiger Geometrie simulieren. Abbildung 12 zeigt die Simulation einer Spule mit 2.26 mm Kupferdraht. Der purpurne Bereich in der Mitte der Spule entspricht dabei einer Feldstärke von 2.5 mT pro Ampere Stromfluss. Die Geometrie besteht dabei aus sechs Lagen mit alternierenden Wicklungen von 20 und 19, da aufgrund des Runden Drahts keine 20 Wicklungen pro Lage möglich sind. Der Innendurchmesser der Spule beträgt dabei 2 cm. Die Spule wurde auf ein entsprechendes PTFE-Werkstück mit 2 cm Durchmesser gewickelt. Jede Spulenlage wurde dabei mit mittelviskosem technicoll® 9554 Cyanacrylatkleber<sup>[101]</sup> verklebt. Die fertige Spule wurde mit zwei Komponenten Polyurethankleber technicoll® 9430<sup>[102]</sup> begossen, um eine dauerhafte Formstabilität zu gewährleisten (Abbildung 12A). Die Induktivität der Spule wurde im Impedanzanalysator auf 176  $\mu\text{H}$  bestimmt.

### 5.2.2 Kapazität und Impedanzausgleich

Mit bekannter Induktivität der Spule kann nun über die Thomson'sche Schwingungsgleichung (26) für eine gewünschte Frequenz die entsprechend nötige Kapazität bestimmt werden. Da die Kapazität für die Resonanzbedingung möglichst exakt getroffen werden muss, ist der Einbau eines einzelnen passenden Kondensators in der Realität eher unwahrscheinlich, da kommerzielle Kondensatoren standardmäßig nur über ganzzahlige Kapazitäten verfügen. Für die Kapazität gilt, dass sich diese in Parallelschaltungen (P) addieren und in Reihenschaltung (R) invers addieren. Ein weiterer Vorteil des Verbauens mehrerer Kondensatoren in Reihe ist außerdem, dass sich die Spannung auf die Kondensatoren aufteilt und somit Spannungsspitzen ohne Schaden abgefedert werden können. Es gilt:<sup>[48]</sup>

$$C_{\text{ges}} = \sum C_i \text{ sowie } U_{\text{ges}} = U_i \quad (\text{P})$$

$$\frac{1}{C_{\text{ges}}} = \sum \frac{1}{C_i} \text{ sowie } U_{\text{ges}} = \sum U_i \quad (\text{R})$$

Es wurde daher ein Array passender Kapazität aus 3×3 Kondensatoren verwendet, um Schäden durch Spannungsspitzen zu verhindern und die nötige Kapazität in  $\mu\text{F}$  exakt zu erreichen.

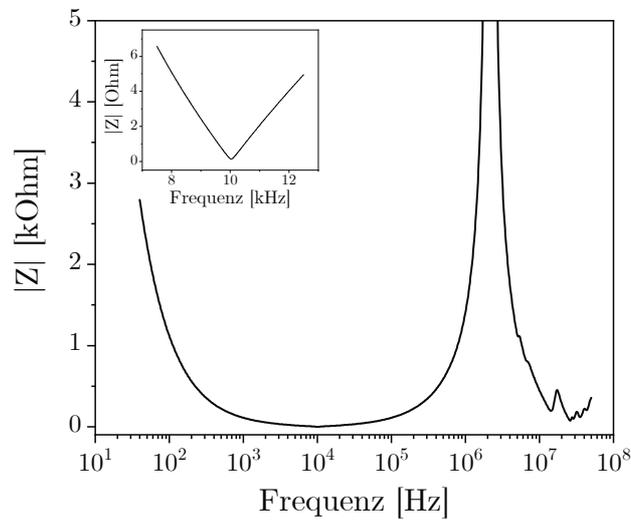


Abbildung 13: Messung des komplexen Wechselstromwiderstands des Schwingkreises gegen die Frequenz im Impedanzanalysator. Das Inlay zeigt eine Vergrößerung des Minimums um 10 kHz. Ein Betreiben der Spule bei minimalem Widerstand ist elementar für einen guten Leistungsübertrag und eine stabile Aufrechterhaltung des Schwingkreises.

Abbildung 13 zeigt die Messung der Impedanz für den Schwingkreis optimiert für 10 kHz. Der gezeigte Widerstand bei 10 kHz im Minimum beträgt  $0.14 \Omega$  und liegt damit in Höhe des Wirkwiderstands der Bauteile, insbesondere des Kupferdrahts. Der Scheinwiderstand wurde durch Impedanzanpassung erfolgreich auf nahezu Null reduziert. Ein analoges Vorgehen wurde für 7.5 kHz durchgeführt.

## Aufbau einer Hyperthermieapparatur

---

Beliebige weitere Frequenzen sind über diese Methode ebenfalls leicht zugänglich und können durch Bau eines entsprechenden Kapazitätsarrays realisiert werden.

### 5.2.3 Signalerzeugung

Wie eingangs erwähnt wurde die Signal- bzw. Felderzeugung für den Schwingkreis zweigeteilt. Für die Signalerzeugung wurde ein RedPitaya® mit STEMLab 125-14 board<sup>[103]</sup> verwendet. Der RedPitaya verfügt über eine integrierte SD-Karte mit der *Open Source STEMLab™* Plattform, die bereits ab Werk per Webinterface einen Signalgenerator sowie Oszilloskop bereitstellt und sowohl Signale erzeugen als auch empfangen (vgl. Kapitel 5.2.5 bzgl. Strommessung) kann. Ein Screenshot des Oszilloskops ist in Abbildung 14 beispielhaft mit einer 10 kHz Ausgangsfrequenz gezeigt (violette Sinuswelle). Der Signalgenerator kann dabei Signale in typischer Signalform (Sinus, Rechteck, Sägezahn etc.) mit einer Spannung von bis zu 1 V in einem Frequenzbereich von 0-50 MHz ausgeben.<sup>[104]</sup>

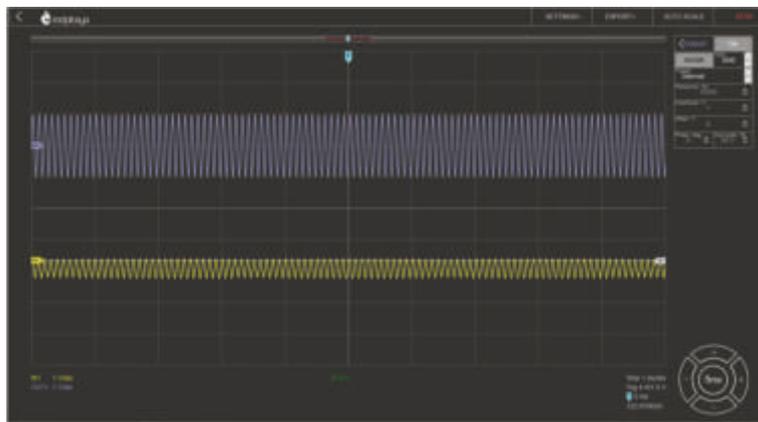


Abbildung 14: Webinterface des RedPitaya im laufenden Betrieb. Die blaue Sinuskurve zeigt ein  $\pm 1$  V Signal mit 10 kHz, die gelbe Kurve die gemessene Spannung des Stromwandlers zur Bestimmung der Feldstärke mit ca.  $\pm 0.5$  V, bzw. 5 A Stromfluss oder 12.2 mT Magnetfeld im Spulenzentrum.

Das über den RedPitaya erzeugte 7.5 bzw. 10 kHz Signal wird dann über einen t.amp TSA 2200 Endstufenverstärker der Firma Thomann<sup>[105]</sup> auf die gewünschte Signal- bzw. Feldstärke verstärkt (Kapitel 5.2.5). Der Verstärker liefert im 2  $\Omega$  Betrieb bis zu 1200 W Leistung. Um eine stabile Signalverstärkung zu gewährleisten wurde ein 2  $\Omega$  VISHAY LPS800<sup>[106]</sup> Dickfilm Leistungswiderstand in den Schwingkreis verbaut. Da der Widerstand unter Last entsprechend signifikanten Temperaturen ausgesetzt ist wurde ein 50×20 cm Aluminiumkühlkörper aus CPU-Lamellenkühlern zusammengestellt, die mit insgesamt 3 Wechselstromkühlern für einen besseren Wärmeabtransport aktiv mitgekühlt werden. Alle anderen Bauteile wurden mit einer Wärmebildkamera unter Last auf Ihre Wärmeentwicklung untersucht und es wurde festgestellt, dass keine weitere Kühlung für einen zuverlässigen Betrieb nötig ist.

### 5.2.4 Probenbestückung

Die Probendimension ist zunächst einmal ausschließlich durch den Innendurchmesser der Spule (2 cm) begrenzt. Als passendes Probengefäß, welches auch zur dauerhaften Aufbewahrung der Proben geeignet ist, wurden 4 mL ROTILABO® Probenfläschen von Carl Roth<sup>[107]</sup> mit 15 mm Außendurchmesser ausgewählt, da ein direkter Kontakt mit der Spule aufgrund etwaiger Wärmeentwicklung gegebenenfalls die Messungen hätte beeinträchtigen können. Als Probenhalter wurde ein entsprechendes Werkstück aus ABS im 3D-Drucker hergestellt, sodass das Probenvolumen mit 1 mL Füllvolumen exakt in der Mitte der Spule platziert werden kann. Da bei höherer Stromstärke im Testbetrieb eine entsprechend hohe Abwärme durch Spulenkonvektion entstanden ist, wurde der Probenhalter mit einem 2 mm Schlauch umwickelt und mittels Aquariumpumpe mit Wasser gegengekühlt. Die Abwärme der Spule konnte damit unabhängig der Feldstärke in den

## Aufbau einer Hyperthermieapparatur

---

ersten 5 Betriebsminuten vollständig kompensiert werden, bei 5 A Stromfluss sogar über die gesamte Messzeit. Abbildung 15 zeigt den fertigen Probenhalter nebst Probe und Kühlschläuchen.



Abbildung 15: Nahaufnahme des bestückten Probenhalters aus ABS mit 4 mL Probengefäß und Kühlschläuchen. Im Hintergrund ist die Spule in Holzhalterung sowie die Temperaturmessfühler (blau-rot-schwarze Kabel) zu erkennen.

### 5.2.5 Bestimmung der Messparameter

Bei der Messung der magnetischen Hyperthermie sind vier Parameter bereits unabhängig der Probe entscheidend: Die Feldstärke, die Feldfrequenz als vorgegebene Parameter und die Zeit sowie der Temperaturanstieg als eigentliche Messgrößen. Das verwendete FOTEMP1-OEM-PLUS GaAs faseroptische Thermometer von Optocon, in Deutschland vertreten durch Weidmann Technologies,<sup>[98]</sup> kann über RS-232 angesteuert werden und die zugehörige Software kann Temperaturlogfiles anlegen, wodurch die Parameter Temperaturanstieg sowie Zeit zuverlässig von einem einzelnen Gerät erfasst werden können.

Die Feldfrequenz als Geberparameter kann über den Signalgenerator des RedPitaya vorgegeben und im Webinterface überwacht werden. Die Feldstärke kann dabei nicht direkt erfasst werden, sondern muss über die Stromstärke analysiert werden. Für die Messung der Stromstärke wurde ein AMR-Sensor CMS3025 von Sensitec,<sup>[108]</sup> der über eine Leiterplatte direkt mit dem Primärschwingkreis verbunden wurde, eingesetzt. Der Stromsensor kann bis zu einer Frequenz von 2 MHz einen Eingangsstrom von  $\pm 25$  A in eine geringe Spannung von  $\pm 2.5$  V umwandeln. Der CMS3025 ist dahingehend sehr benutzerfreundlich, da der Zusammenhang zwischen ausgegebener Spannung und gemessener Stromstärke lediglich Faktor 10 beträgt. Die Spannung kann über einen Inputkanal des RedPitaya direkt im Webinterface angezeigt werden. 1 V Amplitudenspannung korrespondiert dementsprechend mit 10 A Amplitudenstrom im Schwingkreis. Diese Stromstärke kann über die Spulenkonstante direkt in die Feldstärke umgerechnet werden.

Die Spulenkonstante wurde im Gleichstrombetrieb mittels Hallsonde bei unterschiedlichen Stromstärken im Mittel auf 2.44 mT/A bestimmt. Im Standardbetrieb wurden Feldstärken in Höhe von 12.2 mT, 16.8 mT sowie 24.4 mT verwendet. Abbildung 16 zeigt den betriebsbereiten Hyperthermieaufbau nebst allen geschilderten Features.

## Aufbau einer Hyperthermieapparatur

---

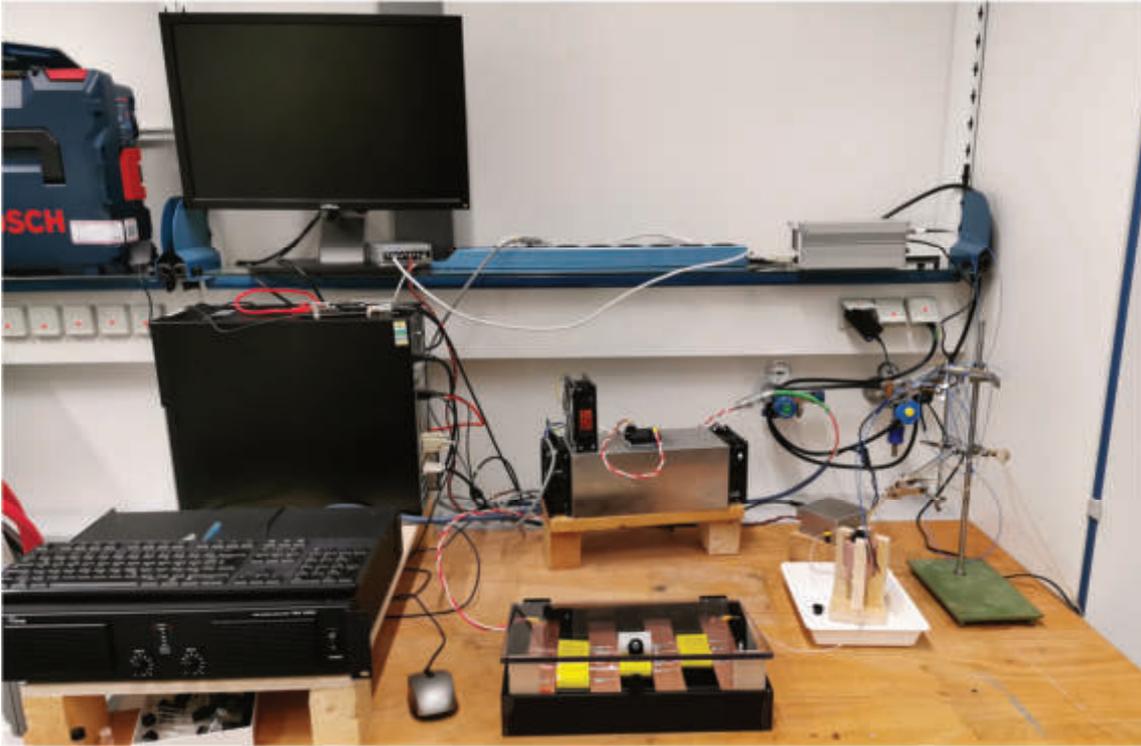


Abbildung 16: Übersichtsaufnahme des gesamten Hyperthermieaufbaus nebst Messrechner. Der RedPitaya (liegend auf dem PC) erzeugt das Signal. Dieses wird über den Verstärker (vorne links) verstärkt und erzeugt im Schwingkreis aus Widerstand (hinten mittig), Kapazität (Kasten vorne mittig) und Spule (rechts in der weißen Schale) das Magnetfeld. Die Feldmessung erfolgt über den abgeschirmten Stromwandler hinter der Spule (grauer Käfig), die Temperaturmessung über die blauen Lichtleiter, die am Stativ befestigt sind. Unter dem Tisch steht eine Aquariumpumpe zur Kühlung der Spule.

## 6. Ergebnisse und Diskussion

Die Stationen im Rahmen dieses Promotionsprojekts lassen sich insgesamt in vier Phasen unterteilen. In den Phasen I und II standen insbesondere die magnetischen Nanopartikel sowie deren Umhüllung im Vordergrund. In Phase III soll die weiche Matrix und die Einbettung der jeweiligen Nanopartikel im Fokus stehen, während in Phase IV die mögliche Applikation der Partikel in biomedizinischen Anwendungen geprüft werden soll.

### 6.1 Phase I: Nanopartikelsynthese

Die bereits geschilderten Versuche publizierte Synthesen formanisotroper Cobaltferritnanopartikel zu reproduzieren sollen in diesem Kapitel nicht erschöpfend diskutiert werden, da nicht reproduzierbaren Synthesen keine übermäßige Aufmerksamkeit gebühren soll. Diese Syntheseverfahren sollen in diesem Kapitel daher nur am Rande diskutiert werden. Die Synthese isotroper Nanopartikel hingegen verlief bei einer Vielzahl von Synthesen sehr erfolgreich. Der Fokus soll insbesondere auf der für die späteren Phasen gewählten Synthese liegen. Phase I ist daher in zwei Unterkapitel aufgeteilt. So sollen im ersten Unterkapitel Synthesen, die von der gewählten Primärsynthese abweichen sowie andere magnetische Phasen, wie Hämatit, behandelt werden, während im zweiten Abschnitt die Primärsynthese behandelt werden soll.

### 6.1.1 Allgemeine Betrachtung der Synthese diverser magnetischer Nanopartikel

Dieses Unterkapitel soll insbesondere Synthesen und Untersuchungen, die nur am Rande das Primärprojekt betreffen und dementsprechend als abgeschlossene Einheiten zu verstehen sein sollen vorstellen. Diese werden dementsprechend nicht in den Folgekapiteln erneut aufgegriffen werden.

#### 6.1.1.1 Hämatitspindeln in kontinuierlich viskosem Medium für *Oscillating magnetic Field-dependent Optical Transmission*

Für Dr. Andreas Tschöpe aus der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Rainer Birringer der Universität des Saarlandes wurden Hämatitspindeln mit und ohne Silikahülle hergestellt. Die Spindeln haben ein Aspektverhältnis von 3:1 bei einer Länge von  $50.7 \pm 1.4$  nm und einer Breite von  $16.8 \pm 1.4$  nm (Abbildung 17). Die Silikaschicht hat eine Stärke von ca. 2 nm.

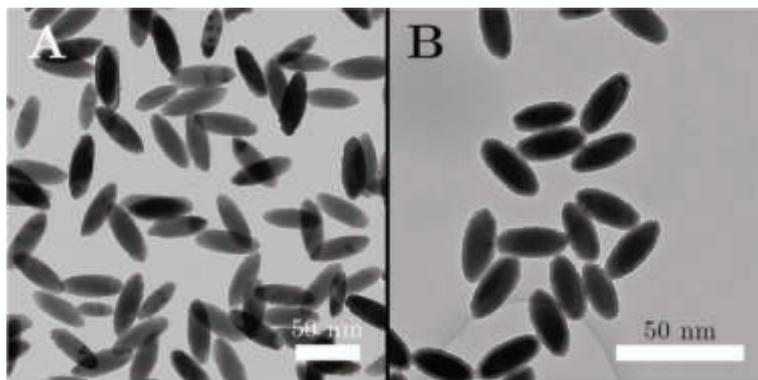


Abbildung 17: TEM Aufnahme von monodispersen Hämatitspindeln mit (B) und ohne (A) dünne Silikaschicht.

Die Untergruppe von Dr. Tschöpe hat ein Messverfahren für die *oscillating magnetic field-dependent optical transmission* (OFOT) etabliert. Für dieses Messverfahren wird ein oszillierendes magnetisches Feld konstanter Feldamplitude an eine wässrige Probe magnetischer, formanisotroper Nanopartikel angelegt. Gemessen wird in diesem Verfahren mittels linear polarisierten Lichts parallel zum magnetischen Feld allerdings im  $45^\circ$  Winkel zur Feldamplitude. Messgröße ist die zeitaufgelöste Lichtintensität des transmittierten Lichtes. Lokale rheologische Daten in Form des komplexen Schubmoduls, der in Speicher- ( $G'$ ) und Verlustmodul ( $G''$ ) aufgeteilt werden kann, können so unter Berücksichtigung der hydrodynamischen Größe der Nanostäbchen, die über bspw. Lichtstreuung bestimmt wurde, aus der Intensitätsfluktuation bestimmt werden. Das *Proof-of-Principle* hierzu wurde bereits 2019 von der Gruppe Tschöpe für Nickelnanostäbe veröffentlicht.<sup>[109]</sup> Im Zuge der Kooperation im Rahmen des SPP1681 wurden Hämatitnanospindeln vermessen, da die verwendeten Nickelstäbe in der praktischen Anwendung einige Nachteile aufwiesen. Beispielsweise war das physikalische Herstellungsverfahren sehr aufwändig und die Stabilisierung in unterschiedlichen Dispersionsmedien gestaltete sich oftmals schwer. Daher war es im Rahmen der ursprünglichen Publikation nicht möglich eine kontinuierliche Viskositätsreihe zu erstellen, vielmehr musste die Viskosität über verschiedene Kettenlängen eines kommerziellen Polyethylenoxids (PEO) und dessen Konzentration stufenweise eingestellt werden. Eine Viskositätsserie konnte über die Mischung von in Wasser sowie in Glycerin dispergierten Hämatitspindeln stufenlos eingestellt werden. Eine Publikation mit Ergebnissen zu diesem Nebenprojekt soll nach abgeschlossener Datenakquise durch die Gruppe Tschöpe erfolgen.

### 6.1.1.2 Formanisotropie $\text{CoFe}_2\text{O}_4$ Partikel

Wie bereits in Kapitel 4 zur Kritik an der Reproduzierbarkeit von Forschungsergebnissen beschrieben, war es nicht möglich, formanisotrope Cobaltferritnanopartikel über veröffentlichte Synthesen auch nur zu reproduzieren. Grundsätzlich sollten im Rahmen des Projekts hochstabile Cobaltferritstäbchen mit unterschiedlichen Aspektverhältnissen nasschemisch synthetisiert werden. Eine verpflichtende Eigenschaft der resultierenden Partikel war die Möglichkeit zur Herstellung stabiler wässriger Suspensionen. Aus diesem Grund waren physikalische Verfahren wie das Calcinieren der Probe vorab ausgeschlossen, da diese Produkte nicht mehr erneut in Wasser zu redispergieren wären. Cobaltferrit liegt in inverser Spinellstruktur vor und bildet während des Kristallwachstums näherungsweise sphärische Partikel zur Minimierung der Oberflächenenergie aus. Um nunmehr Partikel während des Wachstums in eine andere Form zu zwingen, werden Oberflächenliganden benutzt, die bevorzugt die Kristallwuchsrichtung des Kristallits blockieren und somit eine asymmetrische Form forciert wird. Eine weitere nasschemische Methode zur Erstellung formanisotroper Partikel, die insbesondere bei der Herstellung von Nanopartikeln in Spinellstruktur verwendet wird, ist die Herstellung formanisotroper *Precursor* Kristallite, die anschließend typischerweise zur gewünschten Eisenphase oxidiert oder auch reduziert werden können. Beispielsweise können Akaganeitstäbchen relativ einfach synthetisiert werden und in einem späteren Schritt zu Magnetit, der bekanntesten Eisenphase magnetischer Nanopartikel, mittels Hydrazin reduziert werden. Ein inhärentes Risiko dieser Strategie ist die Umformung der Kristallstruktur während der Reduktion, sodass die Formerhaltung nicht garantiert ist. Für inverse Spinellstrukturen ist diese Methodik nicht übertragbar, da Mischferrite wie Cobaltferrit zum einen sehr

stabil gegenüber Oxidation und Reduktion sind und zum anderen keine Cobalt-Eisen-Mischferrite existieren, die über einen reduktiven Prozess in Cobaltferrit umgewandelt werden können.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden dementsprechend eine Vielzahl oberflächenaktiver Liganden verwendet, um die geschilderte Wuchsrichtung zu forcieren. Es stellte sich bereits relativ früh heraus, dass eine spezifische Blockierung einer Kristallebene bei Cobaltferrit mit den publizierten Liganden offenkundig nicht möglich scheint. Es konnte nicht abschließend geklärt werden, ob die eingesetzten Liganden unspezifisch an Partikel binden oder gar nicht. Es liegt allerdings nahe, dass eine unspezifische Bindung vorliegt, da viele der eingesetzten Liganden, wie PVP oder Citrat häufig für die generelle Stabilisierung von Nanopartikeln eingesetzt werden.<sup>[110, 111]</sup>

### 6.1.2 Wahlsynthese für hochstabile wässrige Cobaltferrit Ferrofluide

Eine grundlegende Herausforderung bei der Synthese von magnetischen Nanopartikeln ist neben den üblichen Maßgaben wie Dispersität, Phasenreinheit und Form auch die Kolloidstabilität generell. Teilchen mit permanentem magnetischem Moment neigen zur Agglomeration und daraus resultierend zur Segregation. Bei Nanopartikeln führt Agglomeration aufgrund der hohen Oberflächenenergie der Partikel üblicherweise zu irreversibler Verschmelzung der Partikel aufgrund von Ostwald-Reifung. Eine hohe Kolloidstabilität und entsprechende Abstandhaltung durch Liganden ist daher obligatorisch für ein anwendbares Ferrofluid.

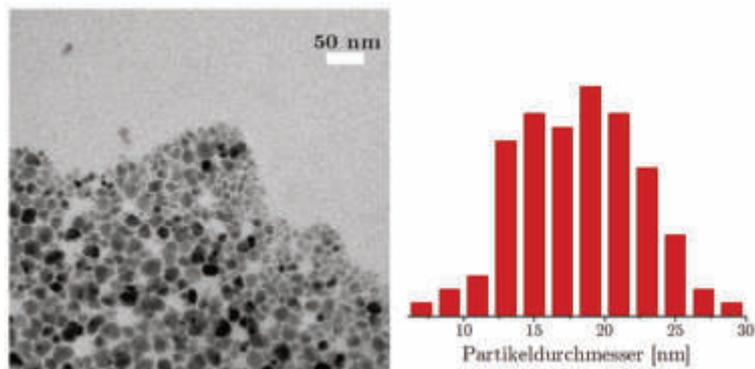


Abbildung 18: TEM-Aufnahme von CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>-NP nach Aufreinigung und Dialyse (links) sowie das zugehörige Histogramm von ca. 100 manuell vermessenen Partikeln (rechts).

Abbildung 18 zeigt eine TEM-Aufnahme der Cobaltferritpartikel frei nach Nappini *et al.*<sup>[112]</sup> Die Partikel bilden ein über Monate stabiles Kolloid und besitzen hervorragende magnetische Eigenschaften. Neben der hohen Stabilität zeichnet sich die Synthese an sich als sehr robust und verhältnismäßig schnell und simpel aus. Ein äußerst dankbarer Nebeneffekt, der erst im späteren Verlauf der Promotion an Priorität zugenommen hat, ist die geringe Toxizität der Materialien. Gerade bei der klassischen Hochtemperatursynthese von magnetischen Nanopartikeln wird eine Vielzahl toxischer Liganden verwendet und auch ein Phasentransfer in wässriges Medium liefert keine Garantie, dass sämtliche giftigen Liganden bzw. Lösungsmittelmoleküle entfernt wurden. Eine wässrige Synthese ohne den Einsatz solcher Liganden ist daher nicht nur praktikabler in der Durchführung, sondern auch leichter in der Risikobetrachtung. Die Partikel messen im Mittel  $18 \pm 4$  nm mit einer rauen Oberfläche. Die raue Oberfläche entsteht durch die Behandlung der Rohpartikel mit Salpetersäure. Die Rauheit erhöht die Oberfläche der Partikel, wodurch eine höhere Anzahl an Liganden pro Flächeneinheit am Partikel binden kann und somit die Stabilität zusätzlich erhöht wird.

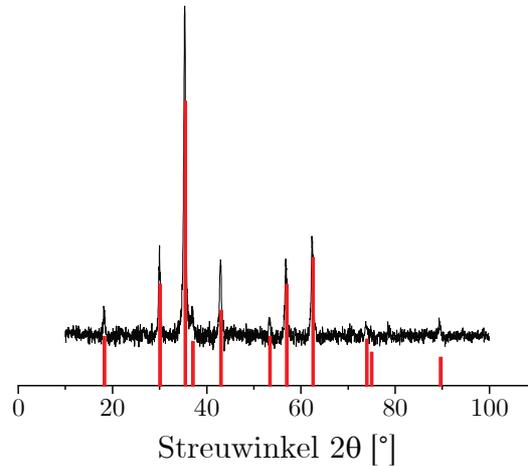


Abbildung 19: Normiertes Röntgendiffraktogramm von pulverförmigen  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$ -NP nebst Referenzkarte für Cobaltferrit aus der Software PANalytical Xpert Pro V1.1 (rot). Das Diffraktogramm wurde mittels Kupfer  $K_\alpha$ -Strahlung aufgenommen und der Untergrund mittels Sonnefeld & Visser Filter subtrahiert.

Abbildung 19 zeigt das Röntgendiffraktogramm der Cobaltferritnanopartikel nebst Referenzreflexen. Es zeigen sich keinerlei Fremdreflexe, sodass von Phaseneinheit ausgegangen werden kann. Anhand der Scherrer Gleichung (25) ergibt sich aus der Linienverbreitung des Reflexes der 511-Ebene bei  $57^\circ$  eine Kristallitgröße von 17 nm. Dieser Wert deckt sich sehr gut mit den Werten aus der Vermessung der Partikel mittels TEM. Die Diskrepanz lässt sich zum einen dadurch erklären, dass der Formfaktor  $K$  aus der Scherrer Gleichung nicht bekannt ist und dementsprechend mit eins approximiert wurde. Außerdem ist davon auszugehen, dass die raue Oberfläche der Partikel nur in geringem Maße kristallin ist und dementsprechend keine diskrete Streuung zu erwarten ist.

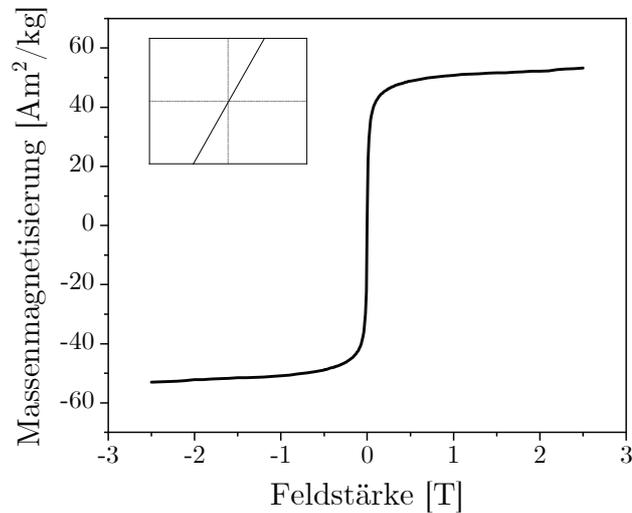


Abbildung 20: Statische Magnetisierungsmessung von  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$ -NP aus dem VSM. Aufgetragen ist die Massenmagnetisierung gegen die Feldstärke. Das Inlay zeigt den Nulldurchgang und das Fehlen einer Hysterese.

Die Sättigungsmagnetisierung (Abbildung 20) der Partikel liegt wie für Nanopartikel üblich zwar merklich unterhalb des Bulkmaterials, aber im Vergleich zu anderen Cobaltferritnanopartikeln auf einem sehr guten Niveau von ca.  $55 \text{ Am}^2\text{kg}^{-1}$ .<sup>[113-115]</sup> Die Partikel zeigen weiterhin keine Hysterese bei Raumtemperatur, was auf superparamagnetische Partikel hindeutet. Streng genommen können die Partikel anhand der Raumtemperaturmessungen nicht superparamagnetisch genannt werden, da per Definition nur Partikel, die nahe dem absoluten Nullpunkt keine Remanenz zeigen, wirklich superparamagnetisch genannt werden dürfen. Raumtemperatur kann theoretisch ausreichend sein, die Partikel über ihre Curie-Temperatur zu bringen und somit Paramagnetismus lediglich vortäuschen. Da kryoskopische Messungen nicht möglich waren, wird im Folgenden der Einfachheit der Formulierung halber dennoch von superparamagnetischen Partikeln gesprochen.

### 6.1.2.1 Dynamische Magnetisierungsmessungen in Kooperation mit der Technischen Universität Braunschweig

Im Rahmen des Schwerpunktprogramms wurde bereits früh eine Kooperation mit der Technischen Universität Braunschweig, deren Arbeitsgruppe Ludwig ebenfalls Teil des SPP1681 war, angestrebt. Neben standardisierten dynamisch-magnetischen Messungen, wie ACS, entwickelt die Arbeitsgruppe um Frank Ludwig primär einen Aufbau für MPI. Im Zuge der Eignungsanalyse verschiedener Nanopartikelsysteme hat die Arbeitsgruppe ein eigenes MPS System gebaut, mit dem eine schnelle Einschätzung der Eignung der Partikel für MPI möglich ist. Es war zunächst auch vorgesehen Magnetrelaxometrie (MRX) von den Partikeln in die Auswertung mit aufzunehmen. Die vorhandene MRX Anlage kann jedoch mit einer Messfrequenz von etwa 100 kHz die Relaxationszeit der Partikel nicht auflösen, da das Gerät nur bis in den einstelligen Mikrosekundenbereich sensitiv ist. Für Partikel zwischen 15 und 20 nm, die nach Brown relaxieren, liegt der Erwartungswert für die Relaxationszeit jedoch im hohen zweistelligen Nanosekundenbereich. Dies würde eine Sensitivität im zweistelligen Megahertz Bereich voraussetzen. Im Rahmen der Kooperation innerhalb des Projekts wurden maßgeschneiderte kolloidale Cobaltferritproben synthetisiert, die im MPS auf ihre Eignung für das MPI überprüft wurden. Analog zu den Proben für die Gruppe Tschöpe wurden ebenfalls Cobaltferritpartikel in Wasser sowie Glycerin präpariert, um eine Viskositätsserie zu ermöglichen.

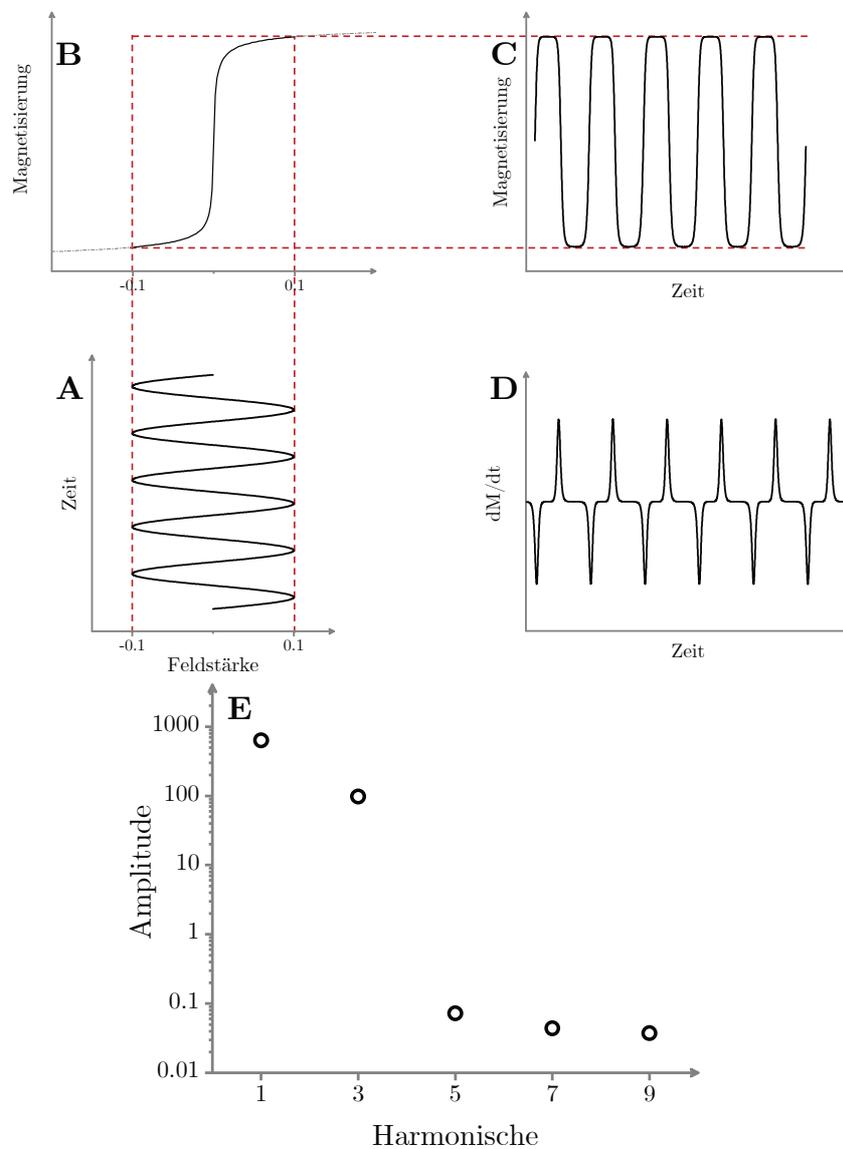


Abbildung 21: Schematische Veranschaulichung des Messverfahrens MPS. Ein sinusförmiges Anregungsfeld mit einer ausreichenden Feldstärke, den linearmagnetischen zu verlassen wird an die Probe angelegt (A). Die Magnetisierung der Probe verläuft dabei analog zu einer VSM-Messung (B). Die zeitabhängige Magnetisierung zeigt entsprechend (C) aufgrund der in Sättigung gehenden Partikel Plateaus auf. Das Amplitudenspektrum (E) ergibt sich aus der Fouriertransformierten des zeitabgeleiteten Antwortsignals (D) und zeigt diskrete Werte für die ungeraden Harmonischen des Antwortsignals auf.

– eigene Darstellung

MPS ist eine Methode zur dynamisch magnetischen Charakterisierung von Partikeln, die im Grundaufbau mit dem VSM vergleichbar ist. Eine Probe wird durch ein externes Magnetfeld magnetisiert und die entsprechende Magnetisierung der Probe detektiert. Im Gegensatz zum VSM wird beim MPS nicht das Feld graduell erhöht und für jede Feldstärke ein korrespondierender Magnetisierungswert gemessen, stattdessen wird das Anregungsfeld beim MPS sinusförmig mit einer variablen Frequenz im Kilohertzbereich erhöht bzw. erniedrigt (Abbildung 21). Die Feldamplitude muss ausreichen, die Probe außerhalb des linearmagnetischen Bereichs zu magnetisieren. Eine Feldstärke bis in die absolute Sättigung des Materials ist hingegen nicht nötig. Durch das Magnetisieren außerhalb des linearen Bereichs entstehen beim periodischen Antwortsignal Plateauregionen. Das eigentliche Spektrum wird durch zeitliche Ableitung des Antwortsignals mit anschließender Fouriertransformation erzeugt. Das Amplitudenspektrum zeigt in üblichen MPS-Aufbauten ein relativ intensives Signal für die dritte Harmonische und je nach Partikelsystem für die Fünfte und Siebte, die allerdings schon stark in der Intensität abfallen. Spätere Harmonische haben nur noch einen sehr kleinen Anteil am Gesamtspektrum. Die Fundamentalfrequenz (erste Harmonische) ist typischerweise nicht sichtbar, da diese vom Inputsignal des Geräts überlagert wird und die Filterung über ein zweites Spulenarray in Anbetracht der potenziellen Informationsgenerierung oftmals zu aufwendig ist. Das Fehlen der geradzahlig Harmonischen hat dabei vor allem mathematische Gründe. Die Fourierreihe einer ungeraden Funktion, d.h. wenn gilt:  $f(-t) = -f(t)$  bzw. die Funktion innerhalb einer gegebenen Periode punktsymmetrisch zum Mittelpunkt ist, besitzt nur ungerade Sinusterme, da sich das Integral der geradzahlig Terme aufhebt. Allgemein ist die Fourierreihe definiert als (31):

$$\mathcal{F}(t) = \frac{a_0}{2} + \sum_{n=1}^{\infty} a_n \cos\left(\frac{n\pi t}{L}\right) + \sum_{n=1}^{\infty} b_n \sin\left(\frac{n\pi t}{L}\right) \quad (31)$$

mit den Fourierkoeffizienten  $a_0$ ,  $a_n$  und  $b_n$ . Für eine ungerade Funktion gilt  $a_0 = 0$  und  $a_n = 0$ , wodurch lediglich der Koeffizient  $b_n$  und somit ausschließlich der letzte Summand verbleibt. Der Fourierkoeffizient  $b_n$  ist die Modulierung der Ausgangsfunktion  $f(t)$  mit einem Sinus. Es gilt (32) mit der halben Periode  $L$  der Ausgangsfunktion:

$$b_n = \frac{1}{L} \int_{-L}^L f(t) \sin\left(\frac{n\pi t}{L}\right) dt \quad (32)$$

Abbildung 22 zeigt exemplarisch verschiedene Vielfache einer einfachen Sinusfunktion und veranschaulicht die Auslöschung der geradzahigen Harmonischen bzw. Vielfachen. Das Integral einer Periode eines geradzahigen Sinus hebt sich immer genau auf, während ein Flächeninhalt ungleich null bei den ungeraden Sinustermen verbleibt.

Aus dem Amplitudenspektrum des MPS können zwar keine direkten physikalischen Eigenschaften abgeleitet werden, jedoch kann die Eignung eines Partikelsystems für das komplexere MPI Verfahren eingeschätzt werden. Grundsätzlich muss eine geeignete Probe für das MPI über eine möglichst hohe Anzahl intensiver höherer Harmonischer aufweisen. In der Literatur wird daher häufig der Quotient aus der Harmonischen fünf und drei angegeben.<sup>[25]</sup> Je näher dieser Wert an eins liegt, desto besser sind Partikel generell für das MPI geeignet. Beobachtungen haben gezeigt, dass die Harmonischen nach Néel relaxierender Partikel langsamer abfallen, die für Brown'sche Partikel schneller.

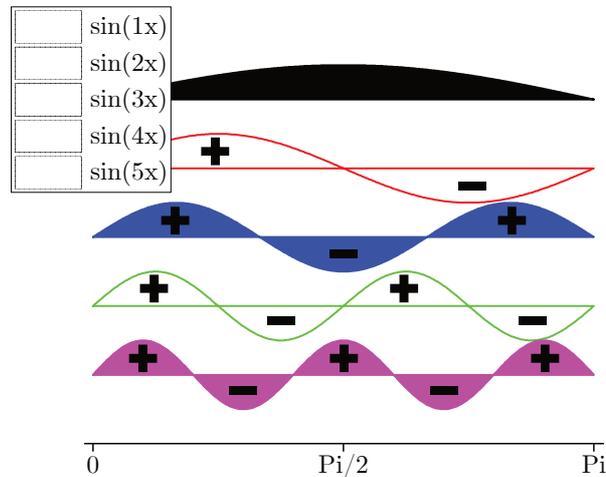


Abbildung 22: Graphische Veranschaulichung der Auslöschung gerader harmonischer Terme für ungerade Ausgangsfunktionen am Beispiel einer Sinusfunktion. Aufgetragen sind die Halperioden verschiedener Vielfacher des Sinus. Das Integral dieser Halperioden ergibt für geradzahlige Vielfache entsprechend null, da sich positive und negative Flächeninhalte aufheben, während bei ungeradzahligen Vielfachen immer ein Wellenkompartiment verbleibt.

Die grundlegende Technik des MPI ist identisch mit dem MPS. Ein sinusförmiges Anregungsfeld magnetisiert eine Probe, das zeitabgeleitete Antwortsignal wird mittels Fast Fourier Transformation (FFT) als Amplitudenspektrum ausgegeben. Die definierende Extrakomponente des MPI ist ein zusätzlich angelegtes statisches Gradientenfeld, welches im Mittelpunkt feldfrei ist und nach außen immer stärker wird. Dies hat zur Folge, dass das Antwortsignal im Mittelpunkt detektiert werden kann, während die Antwort innerhalb des Magnetfeldes ausgelöscht wird. Diese Ortsauflösung ist dabei begrenzt auf die Größe des feldfreien Punktes. Wenn nun die Probe oder das Gradientenmagnetfeld verfahren wird, kann ein orts aufgelöstes Spektrum einer Probe aufgenommen werden.

Die  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$ -Partikel aus diesem Projekt wurden in einer Viskositätsserie (Glycerin und Wasser) sowie bei unterschiedlichen Feldstärken im MPS charakterisiert.<sup>[25]</sup> Eine Charakterisierung im MPI war geplant, scheiterte allerdings zeitlich am Defekt des Geräts. Die feldstärkenabhängige Charakterisierung ist hierbei als erste Einschätzung der nötigen Feldstärke und -Frequenz für eine effektive Anregung außerhalb des linear magnetischen Bereichs der Partikel zu verstehen. Die feldabhängigen MPS-Daten nebst dynamischer Magnetisierungskurven sind in Abbildung 23 für die zwei Frequenzoptionen 5 und 10 kHz aufgetragen. Es fällt zunächst auf, dass die Daten der Fundamentalfrequenz (erste Harmonische) ebenfalls gezeigt sind. Der MPS Aufbau der TU Braunschweig verwendet ein Offsetfeld, um die erste Harmonische für die Detektionsspulen sichtbar zu machen.

Die Messergebnisse erscheinen zunächst unabhängig der Frequenz sehr ähnlich. Die höheren Harmonischen fallen schnell auf einen nahezu Minimalwert bei ca. der elften bis 15. Harmonischen ab. Das Minimum ist nicht mehr als Messsignal zu verstehen, sondern befindet sich außerhalb des Messbereichs der Anlage. Das Signal kann aufgrund der Fouriertransformation nicht verrauscht sein, weswegen die Auflösungsgrenze eher kontraintuitiv anmutet. Ein wesentlicher Unterschied der Messungen bei 10 kHz liegt in dem vorhandenen Signal über die elfte Harmonische hinaus, welches bei Feldstärken über 20 mT messbar wird. Es lässt sich also postulieren, dass die Partikel, mit 25 mT bei 10 kHz angeregt, sich für eine Messung im MPI eignen. Eine weitere Kooperation diesbezüglich ist nach Reparatur des Geräts geplant. Zumindest die ACS- und MPS-Ergebnisse der Viskositätsserie konnten bereits publiziert werden.<sup>[25]</sup>

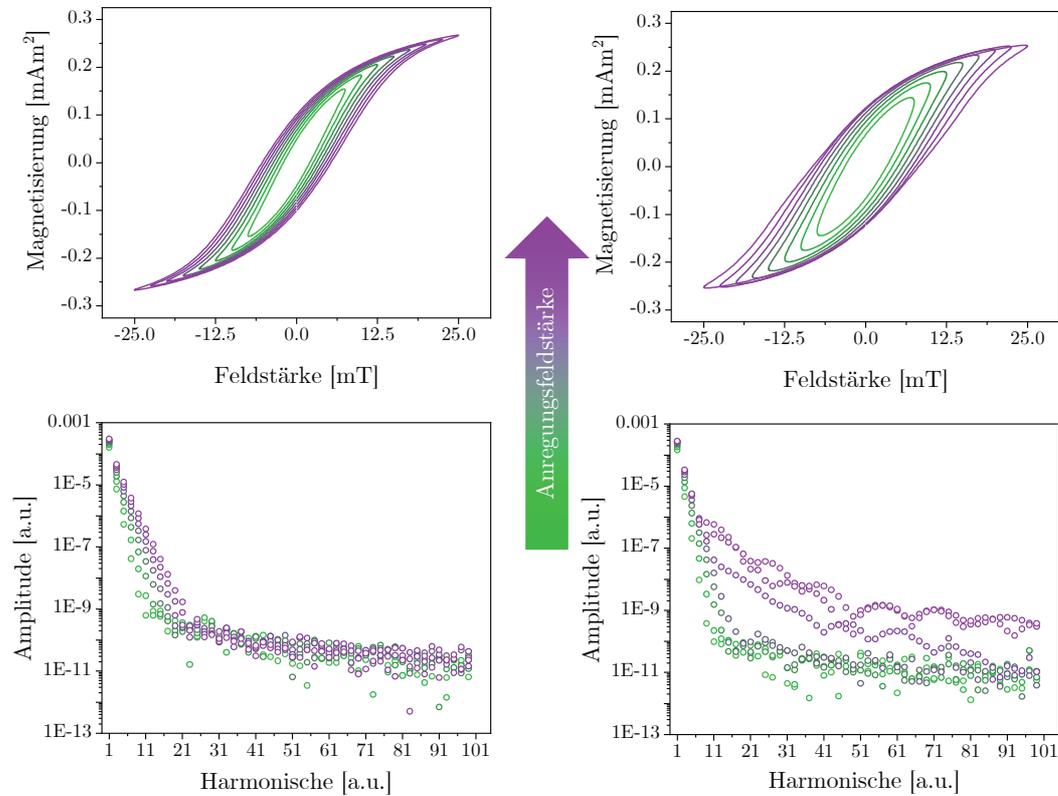


Abbildung 23: Dynamische Magnetisierungskurven (oben) sowie Amplitudenspektrum aus dem MPS (unten) von  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$ -NP in Wasser bei 5 kHz (links) und 10 kHz (rechts) in Abhängigkeit der Anregungsfeldstärke von 7.5 mT (hellgrün) bis 25 mT (violett).

Als standardisierte Methode wurden die Partikel im ACS vermessen. Die grundlegende Technik hierzu wurde bereits in Kapitel 3.4 näher beschrieben. Im eigentlichen Messbetrieb gibt es jedoch unabhängig der eigentlichen Messapparatur nur eine weitere Variable, die Feldstärke des Anregungsfeldes. Die Suszeptibilität einer magnetischen Probe ist feldabhängig. Dieses Phänomen ist bereits phänomenologisch in der statischen Magnetisierung ersichtlich. Die Suszeptibilität ist bekanntlich der Quotient von Magnetisierung und externem Feld. Im linearen

## Ergebnisse und Diskussion

---

Bereich ist die Suszeptibilität höher als im Sättigungsbereich, aber auch im linearen Bereich ist die Suszeptibilität bereits feldabhängig, da die Steigung einer Magnetisierungskurve auch dort nicht konstant ist. Bevor die Feldabhängigkeit weiter diskutiert wird, sollen im Folgenden zunächst jedoch die eigentlichen Messergebnisse diskutiert werden. Die ACS-Messungen sind hierbei als Nullfeld-ACS zu verstehen (Abbildung 24). Auch dieser Begriff soll weiter unten erneut aufgegriffen werden.

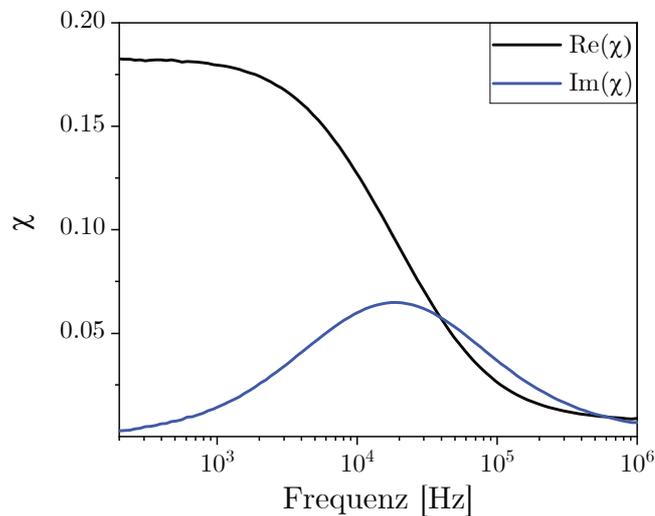


Abbildung 24: Nullfeld ACS-Messung von 5 wt%  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$ -NP in Wasser. Das Maximum des Imaginärteils liegt bei 19 kHz, die Suszeptibilität bei 10 kHz liegt bei 95% des Maximums.

Mittels Gleichung (21) kann die effektive Relaxationszeit der Partikel auf etwa  $19.5 \mu\text{s}$  bestimmt werden. Über Gleichung (22) ergibt sich daraus ein mittlerer hydrodynamischer Durchmesser der Partikel von etwa 19 nm. Dieser Wert passt hierbei gut zur Größenverteilung aus den TEM Daten, die  $18 \pm 4 \text{ nm}$  ergeben. Der Wert aus dem ACS ist hierbei generell zwar repräsentativer als die Auswertung über TEM, da bei ersterem das komplette Probenensemble betrachtet wird,

bei letzterem lediglich ein kleiner Ausschnitt. Zusätzlich muss außerdem beachtet werden, dass im TEM die tatsächliche geometrische Größe der Partikel vermessen wird, im ACS jedoch der pure magnetische Anteil zuzüglich einer etwaigen Hydrathülle. Um eine Vorstellung der Datenvergleichbarkeit zu gewinnen zeigt Abbildung 25 schematisch die verschiedenen Radiendimensionen, die bei einem magnetischen Nanopartikel betrachtet werden können und je nach Messmethode entsprechend erfassbar sind.



Abbildung 25: Schematische Darstellung eines magnetischen Nanopartikels zur Veranschaulichung unterschiedlicher Größenskalen in verschiedenen Messverfahren. Der magnetische Radius  $R_M$  beschreibt den fehlerfrei kristallinen Bereich der Nanopartikel, welche entsprechend magnetisch ist. Der geometrische Radius  $R_G$  beschreibt die Gesamtkristallitgröße unabhängig der physikalischen Eigenschaften, während der hydrodynamische Radius  $R_H$  die Hydrathülle, die je nach Partikelladung variiert, nicht direkt zum Partikel gehört, sondern lediglich in Lösung assoziiert vorliegt.

Der geometrische Partikelradius  $R_G$  ist die am einfachsten zu erfassende Größe eines Nanopartikels, da dieser einfach die tatsächliche Größe des Partikels angibt. Mittels TEM oder bei sehr großen Partikeln Lichtmikroskopie kann diese Größe

über einfaches Vermessen des Partikels erfasst werden. Die anderen beiden Größen sind über bildgebende Verfahren nicht greifbar. Der hydrodynamische Radius  $R_H$  ist die Kombination aus dem Partikelradius und der Dicke der Solvathülle, die üblicherweise über diffusive Prozesse in dynamischen Messungen erfasst wird, beispielsweise über DLS. Der magnetische Radius  $R_M$  ist in einem idealen Material äquivalent zu  $R_G$ . Nanopartikel besitzen allerdings grundsätzlich Defekte an ihrer Oberfläche, was bei magnetischem Material zu einer ‚toten‘ Schicht unterschiedlich starker Ausprägung führt. Magnetische Messverfahren ‚sehen‘ dementsprechend lediglich  $R_M$ . Das für dieses Projekt verwendete Partikelsystem relaxiert wie bereits vorab diskutiert nach Brown. Dementsprechend steht die Relaxationszeit in direktem Zusammenhang mit  $R_H$ . Zusätzlich zum Partikelradius kann aus dem ACS zudem die für Hyperthermie elementare ideale Nullfeldanregungsfrequenz im Peak von  $\chi''$  bei 19 kHz abgelesen werden. Die Diskrepanz zu diesem Maximum und den 10 kHz, die für den Hyperthermieaufbau verwendet wurden, rührt hierbei aus einer älteren fehlerbehafteten Messung her. Da die Abweichung vom Maximum der Suszeptibilität jedoch unterhalb von 7% liegt wurde beschlossen, dass diese Abweichung marginal genug ist sie für die entsprechenden Messungen in Kauf zu nehmen. In Anbetracht der feldstärkenabhängigen Suszeptibilität spielt diese Abweichung tatsächlich keine Rolle mehr.

### 6.1.2.2 Hyperthermie

Die Hyperthermieapparatur wurde mit einem Suszeptibilitätsmaximum bei 10 kHz geplant, hierbei wurde missachtet, dass die Position des Maximums feldstärkenabhängig ist. Es existiert derzeit keine analytisch exakte Methode die feldstärkenabhängige AC-Suszeptibilität eines Stoffes zu berechnen. Enpuku und Yos-

hidal<sup>[116]</sup> haben allerdings durch Lösung der Fokker-Planck Gleichung eine numerische Lösung für die Brown'sche Relaxation in einem Anregungsfeld vorgestellt, die erfahrungsgemäß sehr nah an praktische Messungen herankommt. Da es sich nicht um eine physikalisch exakte Lösung handelt ist daher zu beachten, dass die folgenden Berechnungen nur für sinusförmige Anregungsfelder gelten, nicht unbegrenzt korrekte Ergebnisse liefert und außerdem nur für Brown dominiert relaxierende Partikel überhaupt gültig ist. Für die feldabhängige Brown'sche Relaxationszeit  $\tau_{B,H}$  gilt (33):<sup>[116]</sup>

$$\tau_{B,H} = \frac{\tau_{B,0}}{\sqrt{1+0.126\xi^{1.72}}} \quad (33)$$

mit dem Quotienten  $\xi$  der magnetischen Energie aus Moment  $m$  multipliziert mit der Flussdichte  $B$  und der thermischen Energie  $k_B T$  (34):

$$\xi = \frac{mB}{k_B T} \quad (34)$$

Um nunmehr eine Aussage über die Feldabhängigkeit der Wechselfeldsuszeptibilität zu bekommen kann Gleichung (21) für das Maximum verwendet werden. Da ein Faktor hierbei eingänglicher als ein Zahlenwert ist, sei Gleichung (35) der Quotient des feldabhängigen Frequenzmaximums  $f(B)$  und des Frequenzmaximums bei Nullfeld  $f(B=0)$ .

$$\frac{f(B)}{f(B=0)} = \sqrt{1 + 0.126 \left( \frac{mB}{k_B T} \right)^{1.72}} \quad (35)$$

Dieser Zusammenhang ist zusätzlich in Abbildung 26 graphisch veranschaulicht. Es sei noch einmal betont, dass diese Art der Berechnung nur in einem begrenzten Bereich Gültigkeit besitzt und außerdem exklusiv für ein stark

## Ergebnisse und Diskussion

---

Brown'sch dominiertes Partikelsystem überhaupt gilt. Ebenfalls gelten sämtliche Annahmen nur bei einer sinusförmigen Feldfrequenz, die allerdings in diesem Projekt grundsätzlich gegeben ist.

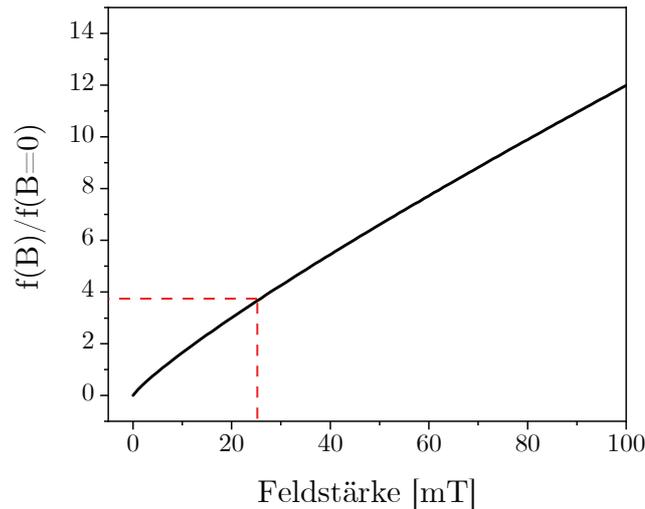


Abbildung 26: Numerische Lösung der Fokker-Planckgleichung für ein sinusförmiges Anregungsfeld zur Bestimmung der feldabhängigen Brown'schen Relaxationszeit. Aufgetragen ist die auf das Nullfeld normierte Verschiebung der Peakfrequenz für die imaginäre Suszeptibilität mit steigender Feldstärke. Bei 25 mT Feldstärke verschiebt sich demnach die maximale Anregungsfrequenz von 19 kHz auf etwa 72 kHz.

Die maximale Feldstärke, die im Hyperthermieaufbau realistisch erzeugt werden kann, liegt bei ca. 25 mT. Es lässt sich daher abschätzen, dass etwa eine Verdrei- bis Vervielfachung der Hyperthermieeffizienz bei 25 mT bei einer Frequenzanpassung der Hyperthermieanlage auf 72 kHz im Bereich des Realistischen liegt.

Ein weiterer zumindest grundsätzlich zu beachtender Faktor ist Wärmekonvektion der Anregungsspule. Wie in Kapitel 5.2.4 bereits beschrieben ist eine Kühlung in der eingesetzten Hyperthermieanlage verbaut worden. Ein durch eine

Spule geleiteter Strom erzeugt Wärme, aufgrund des inhärenten Widerstands jedes Leitermaterials. Dabei gilt, dass mit steigendem Strom auch die freigesetzte Wärmemenge stetig steigt. Eine elektrotechnische Faustregel besagt, dass bis zu 5 A pro mm<sup>2</sup> Leitungsquerschnitt zu keiner signifikanten Erwärmung des Leiters führt. In der Planung wurde daher ein Draht mit 2.26 mm<sup>2</sup> Durchmesser verwendet, da eine Feldstärke von 25 mT bei 10 A Strom angedacht wurde. Zur Bestimmung der tatsächlichen Wärmekonvektion seitens der Spule wurde der Spulenaufbau inklusive Kühlung am Probenhalter im Standardprobengefäß mit 1 mL Wasser, dem typischen Probenvolumen für tatsächliche Messungen, befüllt und bei gegebener Strom- bzw. Feldstärke die Temperaturentwicklung überwacht. Die Ergebnisse für eine Betriebszeit von 10 min sind in Abbildung 27 aufgetragen. Bei den Messkurven handelt es sich um die mittlere Spulenerwärmung von jeweils fünf Messungen, die in einem klimatisierten Raum bei etwa 22 °C Raumtemperatur gestartet wurden. Die Spule wurde nach jeder Messung für mindestens 30 min außer Betrieb genommen, um eine vollständige Abkühlung sämtlicher Komponenten zu gewährleisten.

Aus den Werten wird ersichtlich, dass sich die Spule bei 5 A Strom nahezu nicht erwärmt, bei 7.5 A um etwa 1 K und bei 10 A um 1.75 K in 10 min. Die kleinen *Peaks* in der Auftragung sind dabei das Messrauschen des faseroptischen Thermometers, das mit  $\pm 0.1$  K angegeben ist. Für eine realistische Angabe des Messfehlers wurde daher bei jeder Probenmessung eine Dreifachbestimmung durchgeführt. Der Mittelwert dieser Dreifachbestimmung wurde im Anschluss mit jeweils dem hälftigen Fehler der Blindmessung von Wasser sowohl in positive als auch negative Temperaturrichtung angegeben.

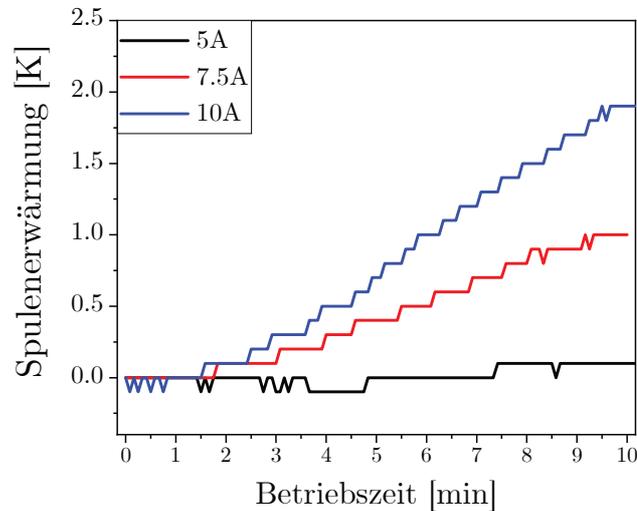


Abbildung 27: Aufwärmung von Wasser im Hyperthermieprobenhalter aufgrund von Wärmekonvektion der Spule in Abhängigkeit der Betriebsdauer für verschiedene Feldstärken. Bei 5 A findet nahezu keinerlei Wärmeübertrag über eine Betriebsdauer von 10 min statt, bei 7.5 A und 10 A um 1 K respektive 1.75 K.

Die prinzipielle Eignung eines Nanopartikelsystems für die magnetische Hyperthermie kann über wenige Kenngrößen eingeschätzt werden. Grundsätzlich sollten geeignete Partikel über ein hohes magnetisches Nettomoment, exakter ausgedrückt eine hohe Volumenssuszeptibilität, verfügen. Unter Berücksichtigung einer möglichen praktischen Anwendung ist jedoch eine Vielzahl anderer Kenngrößen von elementarer Wichtigkeit. Diese lassen sich im Wesentlichen in physikalische und biologische Voraussetzungen aufteilen. Zu den physikalischen Eigenschaften zählt hier vor allem das Maximum der Wechselfeldsuszeptibilität zur Erkennung der korrekten Anregungsfrequenz, da diese in einem realistischen Frequenzbereich liegen muss. Die biologischen Voraussetzungen werden in diesem Kontext etwas weiter gefasst und konnten nur am Rande im Rahmen dieses Projekts erfasst werden. Magnetische Nanopartikel, die für biologische Anwendungen auch nur in

Betracht gezogen werden, müssen in Organismen mobil sein und vor allem über einen gewissen Zeitintervall bleiben. In einer tatsächlichen medizinischen Anwendung ist diese Betrachtung weit komplexer, für dieses Projekt soll allerdings der Mobilitätsbegriff durch Kolloidstabilität substituiert werden, da eine tatsächliche medizinische Anwendung weit über die Zielsetzung dieses Projekts hinaus ginge.

Die Partikel sind in wässrigem Medium zunächst einmal über Monate stabil. Nach der Synthese werden die Partikel in einen Citrat-Zitronensäure-Puffer überführt und anschließend gegen Millipore Wasser dialysiert und sind nach der Dialyse auch in hohen Konzentrationen bis 7 wt% stabil. Gegenüber einfachen Verunreinigungen, wie geringe Mengen Salze oder kurzkettige Organika wie Ethanol oder Methanol, sind die Kolloide ebenfalls sehr stabil. Bei den Toxizitätstests hat sich allerdings gezeigt, dass die Partikel im Zellkulturmedium nur sehr kurzfristig stabil sind. Im humanen Blut präzipitieren die Partikel binnen Sekunden. Dieses Verhalten ist sowohl bei den Partikeln ohne Hülle als auch denen mit Silikahülle, welche an späterer Stelle aufgegriffen werden soll, nahezu identisch.

Das Vorgehen der Hyperthermiemessung wurde bereits an anderer Stelle teilweise beschrieben, soll an dieser Stelle jedoch der Vollständigkeit halber noch einmal zusammengefasst werden. Unabhängig der eigentlichen Prüfsubstanz wurde grundsätzlich 1 mL Gesamtvolumen vorgelegt, um eine maximale Vergleichbarkeit der Proben aufgrund etwaiger externer Parameter, wie Erwärmung durch die Spule, Thermometerposition oder ungleichmäßiger Erwärmung im Magnetfeld zu gewährleisten. Ebenfalls unabhängig von der tatsächlichen Probe wurde die Konstanz der externen Parameter für jede Probe mittels zeitversetzter Mehrfachbestimmung überprüft. Rückblickend auf den inhärenten Messfehler jeder Messung aufgrund möglicher Spulenkonvektion war zunächst zu klären, welche

## Ergebnisse und Diskussion

---

Partikelkonzentration nötig ist, eine signifikant größere Erwärmung durch Hyperthermie als durch puren Wärmeübertrag zu induzieren. Hierzu wurden die Cobaltferritnanopartikel in unterschiedlicher Konzentration vermessen und die Ergebnisse in Abbildung 28 aufgetragen. Erwartungsgemäß steigt die Erhitzungsrate mit steigender Konzentration. Eine Konzentration von 1 wt% reicht zwar aus, eine messbare Wärmeinduktion zu verzeichnen, die Daten sind jedoch relativ stark fehlerbehaftet. Die aufgetragenen Messungen sind jeweils bei der höchsten Feldstärke von 24.4 mT entstanden. Um die Wärmeentwicklung der Spule zu minimieren wurde die höchste Konzentration ebenfalls bei geringeren Feldstärken hyperthermisch vermessen.

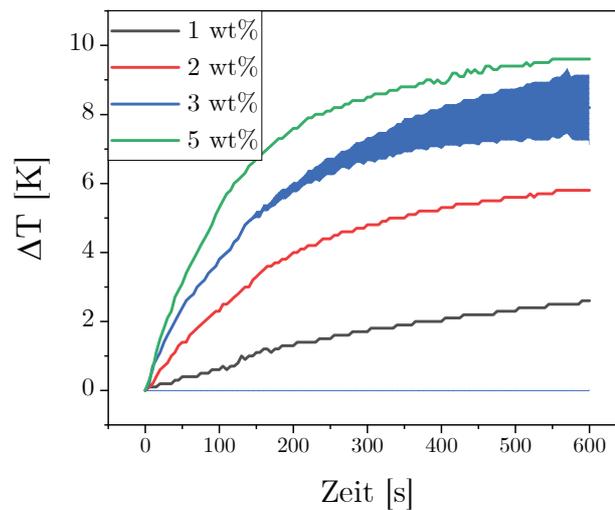


Abbildung 28: Konzentrationsabhängige Erwärmungs-Zeit-Kurven von  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$ -NP in Wasser in der Hyperthermie bei 24.4 mT Feldstärke über 10 min. Die Messung bei 1 wt% weicht stark von den anderen ab und legt dementsprechend nahe, dass eine höhere Konzentration für eine fehlerfreie Messung nötig ist.

Abbildung 29 zeigt die feldabhängigen Temperatur-Zeit-Kurven für die vorgenannte Probe mit 5 wt%  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$ -NP in Wasser. Erwartungsgemäß erhöht sich die Geschwindigkeit der Temperaturerhöhung mit steigender Feldstärke, wenngleich auch der Messfehler signifikanter wird. Die Datenauswertung der Temperatur-Zeit-Kurven erfolgt über ein einfaches Steigungsdreieck. Hierzu wird der lineare Steigungsbereich identifiziert und die entsprechenden Werte in Gleichung (6) eingesetzt.

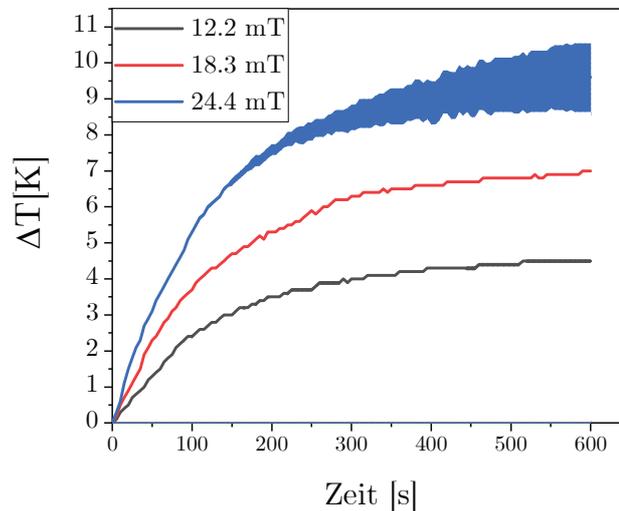


Abbildung 29: Feldabhängige Erwärmungs-Zeit-Kurven von 5 wt%  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$ -NP in Wasser. Erwartungsgemäß steigt die Erwärmung mit steigender Feldstärke, während der Fehler (stilisiert durch farbige Flächen um die Messkurve) ebenfalls über die Messdauer zunimmt. Im nahezu linearen Bereich sind sämtliche Feldstärken nahezu fehlerfrei aufgelöst.

Die erhaltenen SLP-Werte steigen linear mit der Feldstärke an. Da jedoch wie bereits vorab beschrieben die SLP direkt keine Informationen zum Anregungsfeld beinhaltet, wird versucht die Daten in die ILP zu konvertieren, dies geschieht mittels Gleichung (7). Sowohl SLP als auch ILP sind in Abbildung 30 aufgetragen.

## Ergebnisse und Diskussion

---

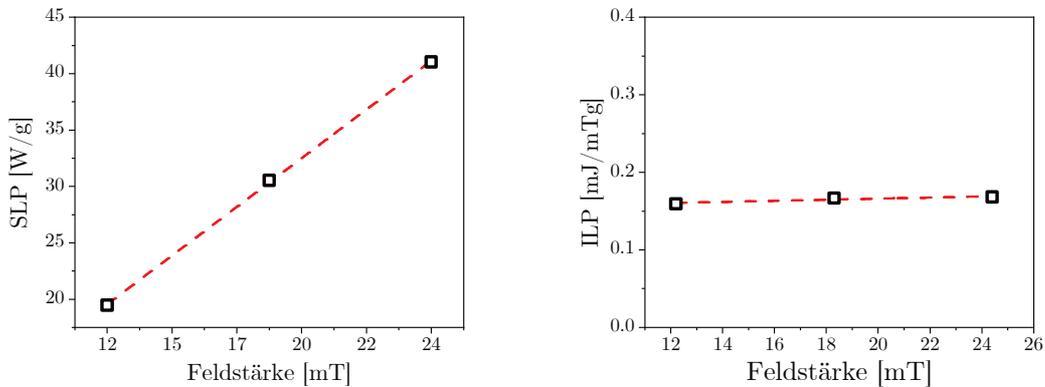


Abbildung 30: Verschiedene Darstellungsformen der Heizleistung von  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$ -NP in Abhängigkeit der Feldstärke als SLP in  $\text{Wg}^{-1}$  (links) und als ILP in  $(\text{mJmT}^{-1}\text{g}^{-1})$ . Die SLP ist dabei im linearmagnetischen Bereich linearproportional zur externen Feldstärke, die ILP konstant.

Die Werte für die ILP sind wie bereits durch die Gleichung zu erwarten konstant über sich verändernde Feldstärken. Der grundlegende Informationsgehalt von SLP und ILP ist zunächst identisch. Die Darstellungsform ist dabei in erster Linie eine Geschmacksfrage. Während die Angabe der SLP es bedingt, dass weitere Informationen wie Feldstärke und Feldfrequenz zwangsläufig im Beschriftungstext aufgenommen werden müssen, wird dieses Problem für die ILP umgangen. Der wesentliche Nachteil an der Angabe der ILP ist die derzeit noch geringe direkte Vergleichbarkeit, da die SLP in der Literatur eindeutig dominant ist. Letztlich hat die Einheit der ILP zwar einen physikalischen Bezug, jedoch ist diese schwer direkt nachzuvollziehen.

### 6.1.2.3 Toxizität

Die grundlegende Eignung der Nanopartikel für die Hyperthermie konnte im vorherigen Kapitel veranschaulicht werden. In Kapitel 6.3 wird außerdem die Hyperthermie verschiedener Gelsysteme behandelt. Die Toxizität des vorliegenden Partikelsystems wurde jedoch lediglich für reine Partikel sowie Partikel mit Silikahülle erfasst, letztere sollen Kapitel 6.2 als solches näher betrachtet werden, werden allerdings an dieser Stelle als Vergleichsmöglichkeit vorab herangezogen. Biokompatibilität als generelles Schlagwort umfasst neben der Toxizität eines Wirkstoffs auch dessen Metabolismus und, auch wenn es zunächst banal erscheint, die Stabilität des Wirkstoffs im entsprechenden Medium.

Für die Bestimmung der Kolloidstabilität in einem Medium existiert kein standardisiertes Verfahren. Die Stabilität kann dafür bereits zu Beginn eines Toxizitäts-Assays sehr gut optisch beobachtet werden. Magnetische Nanopartikel bzw. Nanopartikel generell neigen dazu relativ empfindlich auf Änderungen des Mediums zu reagieren. Die vorliegenden citratstabilisierten Partikel sind zwar relativ unempfindlich gegenüber leichten Verunreinigungen, fallen jedoch binnen weniger Minuten im physiologischen Zellmedium aus. Dies kann bereits optisch ohne weitere Hilfsmittel problemlos beobachtet werden. Ein einfacher Stabilitätstest mit humanem Blut sorgte für einen Ausfall der Partikel binnen Sekunden. Die Partikel in ihrer jetzigen Stabilisation sind daher grundsätzlich nur bedingt geeignet für eine Zirkulation *in vivo*. Da weder *in vivo* noch *in vitro* Anwendungen in den Rahmen dieses Projekts fallen, sondern lediglich eine Ersteinschätzung zur Biokompatibilität getroffen werden sollte, wird von diesen Problemen im weiteren Verlauf abgesehen. Es wurden zusätzlich zu den folgenden Toxizitätstests auch

## Ergebnisse und Diskussion

---

Zellzyklus Assays durchgeführt, die aufgrund der geringen Stabilität im Zellkulturmedium und der daraus resultierenden Agglomeration nicht ausgewertet werden konnten.

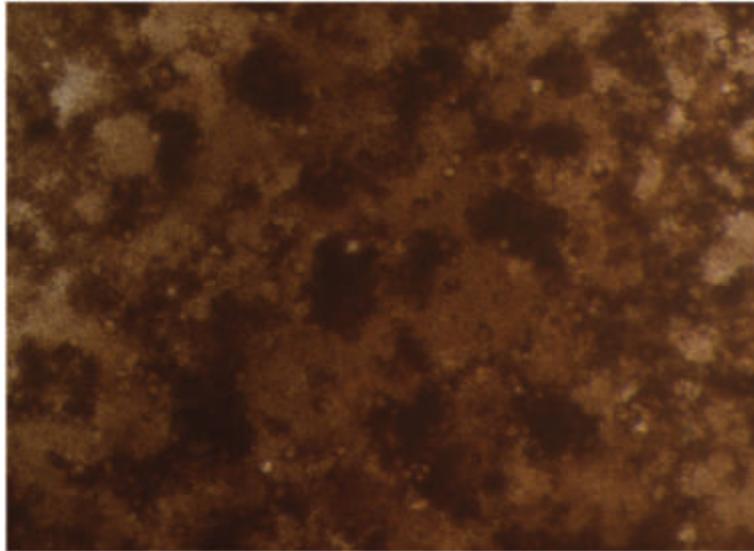


Abbildung 31: Fotografie einer Jurkat-Zellkultur im Zellkulturmedium inkubiert mit 400 µg/mL CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>-NP.

Auch für ein Toxizitätsassay müssen bestimmte experimentelle Schranken berücksichtigt werden. Kolloide sind nur bis zu einer begrenzten Maximalkonzentration stabil. Für das vorliegende System liegt diese zwischen 7 und 8 wt%. Die Präparation für ein Toxizitätsassay verdünnt diese maximale Grundkonzentration um etwa den Faktor 20. Dies hat zur Folge, dass die maximal testbare Konzentration des vorliegenden Partikelsystems bei etwa 400 µg mL<sup>-1</sup> lag; weitere Verdünnung ist hierbei prinzipiell grenzenlos möglich. Die Nanopartikelsysteme CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>-Citrat sowie CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub> wurden dementsprechend in Konzentrationen 400 µg mL<sup>-1</sup> und abwärts auf Ihre Toxizität untersucht. Die Konzentrationsangaben beziehen sich bei sämtlichen Daten auf den Gewichtsanteil festen Materials und nicht den magnetischen Anteil. Für eine bessere Vorstellung der höchsten

verwendeten Konzentration zeigt Abbildung 31 eine Fotografie von Zellen im Zellkulturmedium mit einer Partikelbelastung von  $400 \mu\text{g/mL}^{-1}$ .

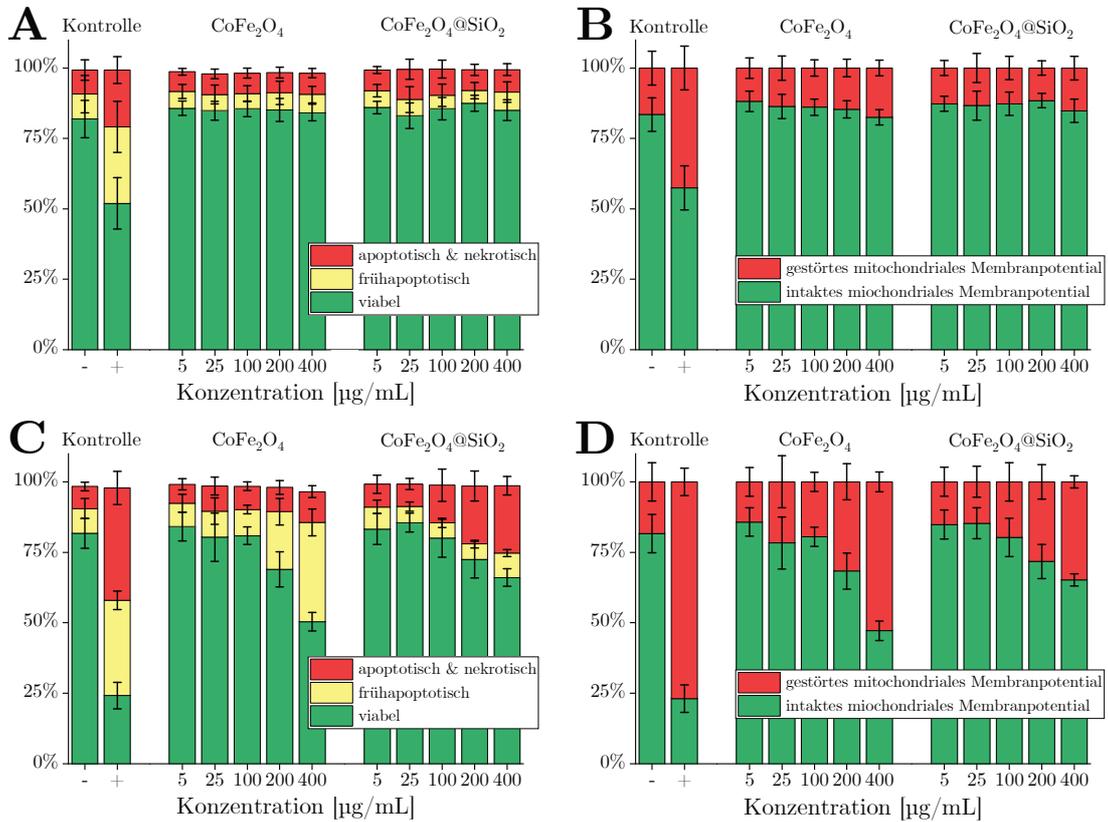


Abbildung 32: Toxizitätsassays von  $\text{CoFe}_2\text{O}_4\text{-NP}$  und  $\text{CoFe}_2\text{O}_4\text{@SiO}_2\text{-NP}$  nach 24 h (A,B) und 48 h (C,D) in Abhängigkeit der Konzentration. Die Analyse erfolgte über Durchflusszytometrie über AxV und PI staining und liefert das Verhältnis viabler (Ax- PI-), frühapoptotischer (Ax+ PI-) sowie spätapoptotischer Zellen (Ax+ PI+). Das mitochondriale Potential wurde über DilC1(5) staining anhand der Fluoreszenzabnahme bestimmt. Für die Positivkontrolle wurden der Zelllösung 2 % DMSO anstatt des Ferrofluids und für die Negativkontrolle Wasser der Zelllösung zugesetzt. Die statistische Signifikanz wurde mittels t-Test mit  $n=8$  gesichert. Die angegebenen Konzentrationen beziehen sich auf den tatsächlichen Partikelgehalt und nicht den magnetischen Anteil.

Grundsätzlich steht für Toxizitätsassays nahezu jede Zelllinie zur Verfügung. Es bleibt auch zu berücksichtigen, dass ausnahmslos jede Zelllinie erwartungsgemäß anders auf einen Fremdkörper reagiert. Auch die Angriffsvektoren unterscheiden sich je nach Fremdkörper.<sup>[117]</sup> Zellen können bereits durch das in die Nähe bringen eines Fremdkörpers angegriffen werden, viele Nanopartikel sind allerdings ebenfalls in der Lage in die Zelle zu migrieren. Gerade letzteres eröffnet wieder eine Vielzahl neuer möglicher Angriffswege.<sup>[72]</sup> Es wird daher schnell offenkundig, dass eine erschöpfende Toxizitätseinschätzung eines Nanopartikelsystems ein äußerst komplexes Unterfangen ist und die entsprechend folgenden Daten nur als Ersteinschätzung verstanden werden können. Für die Assays wurden Jurkat-Zellen, d.h. humane Leukämie T-Lymphozyten, verwendet, da diese bekanntermaßen eine durchschnittliche Empfindlichkeit aufweisen. Jurkat-Zellen bilden daher ein gutes Modell für eine generelle Ersteinschätzung der Verträglichkeit eines Antigens ab (Abbildung 32).<sup>[118]</sup>

### 6.1.2.4 Bestimmung der Nanopartikelgrößenverteilung über statische Magnetisierungskurven

Im Zuge des Projekts wurde eine Partikelprobe an die Arbeitsgruppe von Ingo Rehberg aus Bayreuth versendet. Die AG Rehberg errechnet mittels Invertierung der Langevin Funktion eine eindeutige Größenverteilungen aus statisch magnetischen (VSM) Messungen. Soll aus einer statischen Magnetisierungskurve die Größenverteilung von magnetischem Material bestimmt werden, muss konventionell zunächst ein statistisches Modell angenommen werden. Dementsprechend gibt es für diese Herangehensweise keine eindeutige Lösung, wodurch das ‚klassische‘ Verfahren ein inkorrekt gestelltes Problem beschreibt. Durch Invertierung der Langevin Funktion entfällt der Schritt der Annahme eines Verteilungsmechanismus

sodass die Lösung eindeutig wird und das mathematische Problem korrekt gestellt ist und gelöst werden kann. Hierzu wird auf Anfrage ein *Open Source* Python-Skript zur Verfügung gestellt, sodass prinzipiell jede Magnetisierungskurve ausgewertet werden kann. Das  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$  Partikelsystem aus diesem Projekt diene neben anderen kommerziellen Systemen als *Proof-of-Concept* für eine auf dieser Theorie basierenden Publikation.<sup>[119]</sup> In diesem Unterkapitel soll die entsprechende Auswertung anhand von eigenen  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$ -NP vorgestellt und in Kürze erläutert werden.

Die Magnetisierung einer idealen Probe ohne Größenverteilung kann über die Langevin-Funktion dargestellt werden, es gilt (36):

$$M = M_S \left( \coth\left(\frac{mB}{k_B T}\right) - \frac{k_B T}{mB} \right) \quad (36)$$

Liegt nunmehr eine disperse Probe vor, ist die Magnetisierung eine Funktion der effektiven Sättigungsmagnetisierung  $M_S^*$  und des effektiven magnetischen Moments  $m^*$ , die wiederum eine Funktion der Größenverteilung sind. Die effektive Magnetisierung  $M^*$  bzw. die effektive Langevin-Funktion ist also eine Überlagerung aller an der Messung beteiligten Langevin-Funktionen der jeweilig korrespondierenden Partikelgröße, es gilt Gleichung (37)

$$M(B) = \sum_i M_i L\left(\frac{B}{\beta_i}\right) \quad (37)$$

mit den Fitparametern  $M_i$  und  $\beta_i$  (38).

$$\frac{1}{\beta_i} = \frac{m_i}{k_B T} \quad (38)$$

Das Python-Skript ist in der Lage die Fitparameter anhand einer gegebenen Magnetisierungskurve zu bestimmen. Über die Inverse Langevin-Funktion kann

## Ergebnisse und Diskussion

---

die Größenverteilung des magnetischen Materials als Funktion des magnetischen Moments gegen den magnetischen Fluss  $B$  dargestellt werden, es gilt für die Inverse (39):

$$m_{\text{ch}} = \frac{k_{\text{B}}T}{B} L^{-1}\left(\frac{M}{M_{\text{s}}}\right) \quad (39)$$

Die relative Standardabweichung ergibt sich aus der Wurzel des Quotienten des arithmetischen Mittels  $m_{\text{a}}$  – Maximalwert bei  $B = 0$  von (39) – und dem harmonischen Mittel  $m_{\text{h}}$  – Minimalwert bei  $B \rightarrow \infty$  – es gilt (40):

$$\sigma_{\text{m,rel}} = \sqrt{\frac{m_{\text{a}} - m_{\text{h}}}{m_{\text{h}}}} \quad (40)$$

Eine exemplarische Auswertung für die vorgestellten mit einem Durchmesser von  $18 \pm 4$  nm Partikel ist in Abbildung 33 dargestellt. Anhand von Gleichung (40) ergibt sich eine Standardabweichung von 3.6 nm, die sich in guter Übereinkunft mit der ausgezählten Verteilung der Partikel aus dem TEM versteht.

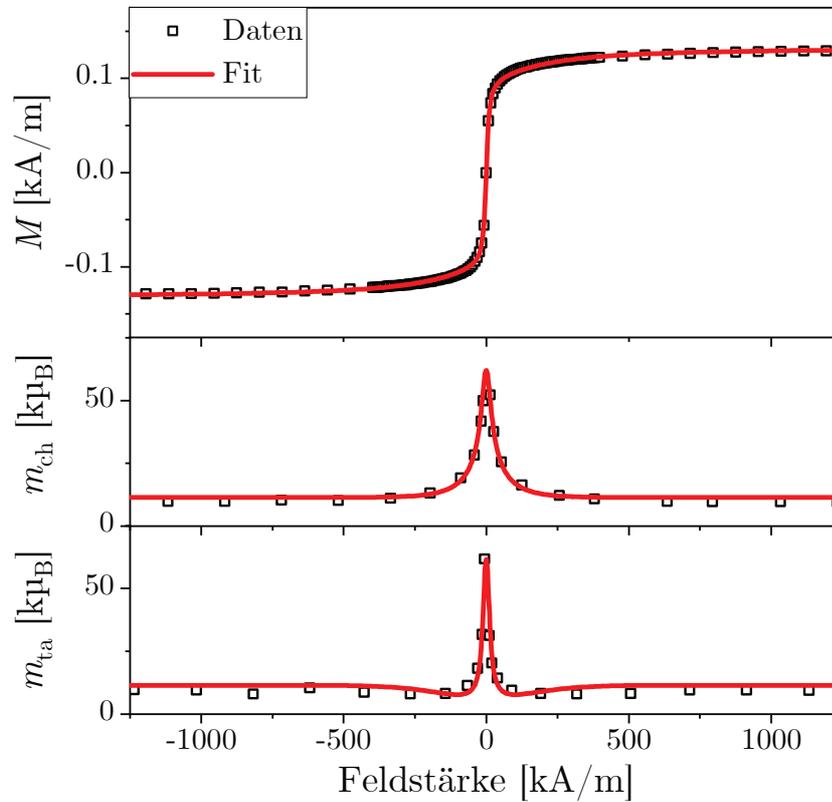


Abbildung 33: Mathematische Anpassung (rote Linien) einer statischen Magnetisierungsmessung aus dem VSM (schwarze Kästchen). Die Güte des Fits kann anhand der Übereinstimmung mit der gemessenen Magnetisierungskurve (Oben) abgelesen werden. Die Inverse Langevin-Funktion (Mitte) sowie die Partialableitung der Inversen (Unten) kann zur Bestimmung der relativen Standardabweichung des vermessenen Materials verwendet werden.

Zur besseren Veranschaulichung der Methode werden Tabelle 1 die Daten von drei verschiedenen Partikelgrößen, mithin 4 nm, 14 nm sowie 18 nm mit den Werten aus dem TEM verglichen. Es lässt sich eine hervorragende Übereinstimmung der Verteilungen beobachten.

Tabelle 1: Vergleich der Größenverteilungen zwischen Partikelanzählung aus dem TEM mit der mathematischen Anpassung der zugehörigen Magnetisierungskurven aus dem VSM.

Partikelgröße [nm]	$\sigma_{\text{abs}}$ TEM [nm]	$\sigma_{\text{rel}}$ VSM [%]	$\sigma_{\text{abs}}$ VSM [nm]
4	0.9	14	0.6
14	3	24	3.3
18	4	21	3.6

### 6.2 Phase II: *Core-Shell* Cobaltferritnanopartikel

Die Synthese von reinen  $\text{SiO}_2$ -Nanopartikeln ist schon seit den späten 60er Jahren bekannt und vor allem durch den Namen Werner Stöber geprägt.<sup>[120]</sup> Während reine  $\text{SiO}_2$ -Nanopartikel in der chemischen Forschung nur auf geringes Interesse stoßen wird der Name Stöbermethode dennoch in sehr vielen Publikationen verwendet, da sich für die basenkatalysierte Kondensation eines Siliziumprecursors, meist Tetraethylorthosilicat (TEOS), dieser Begriff durchgesetzt hat. Hierbei handelt es sich in der Regel nicht um die Synthese tatsächlicher  $\text{SiO}_2$ -Nanopartikel, sondern vielmehr um die Umhüllung bereits in Suspension befindlicher Nanopartikel.

#### 6.2.1 Synthese nach Stöber

Die bereits 1968 publizierte Synthese reiner  $\text{SiO}_2$ -Nanopartikel verwendet einen Silikaprecursor, welcher im basischen Milieu zunächst hydrolysiert wird und anschließend in Form kugelförmiger Partikel kondensiert. Die Synthese findet hierbei in kurzkettigen Alkoholen statt, da die meisten Silikaprecursoren nicht in

Wasser löslich sind. Die basischen Bedingungen werden meist über NaOH eingestellt und  $\text{NH}_3$  wird als zusätzlicher Katalysator eingesetzt. Es wurde bereits früh entdeckt, dass die geschilderte Syntheseroute sich nahezu eins zu eins auch auf eine Umhüllung bereits vorliegender Nanopartikel übertragen lässt. So fungieren die Nanopartikel in der Synthese als Kristallisationskeime und es bilden sich uniforme Hüllen um diese. Auch in diesem Projekt konnten über die Stöbermethode uniforme Umhüllungen des Nanopartikelsystems herstellen lassen. Jedoch stellte sich im Zuge der Projektgestaltung der Phasentransfer als inhärentes Problem bei der Verwendung der Stöbermethode heraus.

Die  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$ -NP werden in Wasser synthetisiert, müssen für die Stöbersynthese in Ethanol überführt werden und anschließend für Hyperthermie bzw. die Gelsynthese zurück in die wässrige Phase transferiert werden. Dies ist nicht nur experimentell sehr zeitaufwendig und führt zu relativ hohen Verlusten aufgrund von teilweise sedimentierenden Partikeln, sondern erhöht ebenso das Risiko, dass die relativ empfindliche *grafting to* Gelsynthese im Anschluss sämtliche Partikel präzipitieren lässt.

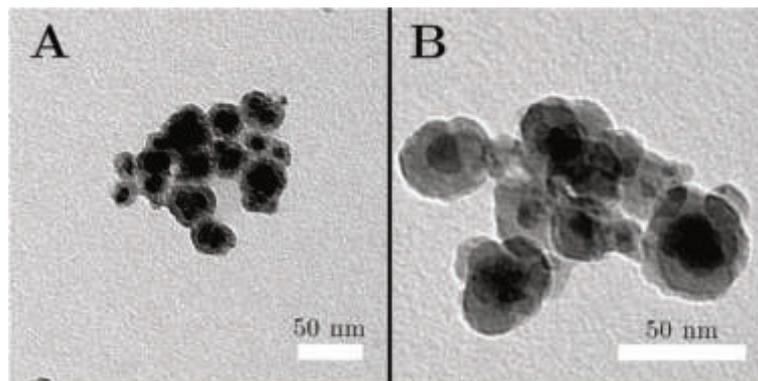


Abbildung 34: TEM-Aufnahmen zweier unterschiedlicher Silikaschichtdicken (A: 4 nm, B: 14 nm) der gleichen Charge  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$ -NP hergestellt durch ein erhöhtes Zugabevolumen des TEOS-Precursors.

Nichtsdestotrotz lassen sich über die Stöbermethode sehr uniforme Hüllschichtdicken erzeugen und allein über Variation des TEOS-Gehalts in der Schichtdicke beeinflussen. Abbildung 34 zeigt exemplarisch zwei verschiedene Hüllschichtdicken, die über Variation des TEOS-Gehalts als *semi-batch* Reaktion erreicht wurden. Es soll an dieser Stelle nicht unerwähnt bleiben, dass der Phasentransfer von Wasser zu Ethanol in der Regel zu einigen Verlusten führt und die relative Anzahl an umhüllten Partikeln daher in der Regel höchstens 75% der Ausgangspartikelanzahl beträgt. Ein inhärenter Nachteil der Stöbermethode, ist das Risiko der Ausbildung von reinen Silikapartikeln zusätzlich zur eigentlichen Umhüllung. Die gesamte Reaktionszeit betrachtend spielt es für einen sich ausbildenden Silikananopartikel keine signifikante Rolle, ob ein bereits vorhandenes Partikel anderen Materials umhüllt wird oder sich reine Silikapartikel ausbilden. Da die Reaktion allerdings sehr schnell abläuft ist es weitaus wahrscheinlicher, dass bereits vorhandene Partikel als Kristallisationskeime fungieren und somit eine Umhüllung typischerweise präferiert wird. Dieses Gleichgewicht zwischen Bildung eines eigenen Kristallisationskeims und Umhüllung eines bestehenden Keims kann durch die Reaktionsbedingungen verschoben werden. Eine höhere Temperatur erhöht zwar die Reaktionsgeschwindigkeit beider Seiten des Gleichgewichts, sorgt aber nahezu zwangsläufig dafür, dass auch reine Silikapartikel in signifikanter Anzahl zusätzlich zur eigentlichen Umhüllung entstehen. Die Reaktionsführung der Stöbermethode findet daher üblicherweise bei Raumtemperatur oder moderaten Temperaturen von 30-40 °C statt. Ein weiterer wesentlicher Reaktionsparameter ist die Konzentration des Precursors. Zwar kann die Hülldicke über Steigerung der Precursorkonzentration erhöht werden. Diese Steigerung ist allerdings nicht

beliebig möglich, da eine zu hohe Konzentration die Bildung von reinen Silikapartikeln stark begünstigt und bei deutlich zu hohen Konzentrationen sogar zur exklusiven Bildung solcher Partikel führen kann, wie Abbildung 35 exemplarisch veranschaulicht.

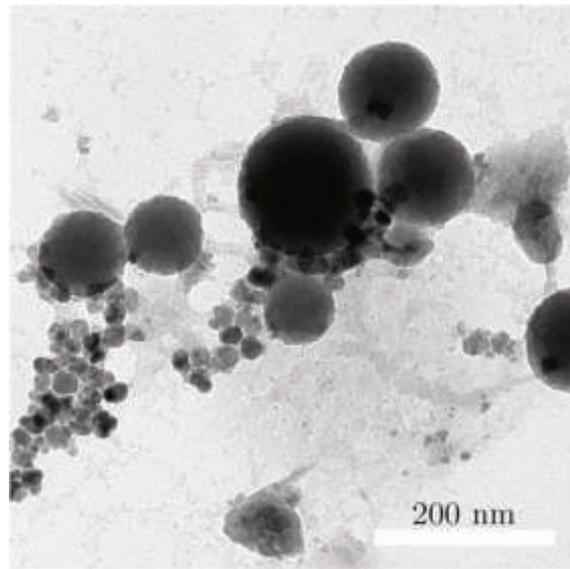


Abbildung 35: Beispielspielhafte TEM-Aufnahme von  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$ -NP (kleine Partikel) und Silikapartikeln (große Partikel). Die Bildung reiner Silikapartikel anstatt einer Hüllschicht ist hierbei bedingt durch eine zu hohe TEOS-Konzentration während der Reaktion.

Aufgrund der Phasentransferschwierigkeiten gepaart mit den signifikanten Verlusten an Partikeln wurde nach einer anderen Methode in wässrigem Medium gesucht. Kapitel 6.2.2 beschreibt die Wahlsynthese nach Zou *et al.*<sup>[121]</sup>, die eine Silikaumhüllung in wässrigem Medium bei simpler Reaktionsführung und sehr guten Ergebnissen beschreibt.

### 6.2.2 Modernisierte Silikasythese

Die von Zou *et al.*<sup>[121]</sup> publizierte Synthese nutzt die Wasserunlöslichkeit von TEOS mit einem bemerkenswert simplen Trick aus, um uniforme Hüllen um Nanopartikel zu erzeugen und außerdem das Entstehen von reinen Silikapartikeln zu inhibieren. Die Synthese nutzt ebenfalls TEOS als Precursor, jedoch statt einer starken Base wie Natronlauge die schwache Base Hydrazin in sehr geringen Konzentrationen und daher sehr moderate Bedingungen, in Wasser. Da sich TEOS nur sehr schlecht mit Wasser mischt ist die Bildung von Kristallisationskeimen stark unterdrückt, während die bereits in Suspension vorhandenen Kristallisationskeime, in Form der  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$ -NP, hervorragend dispergiert sind.

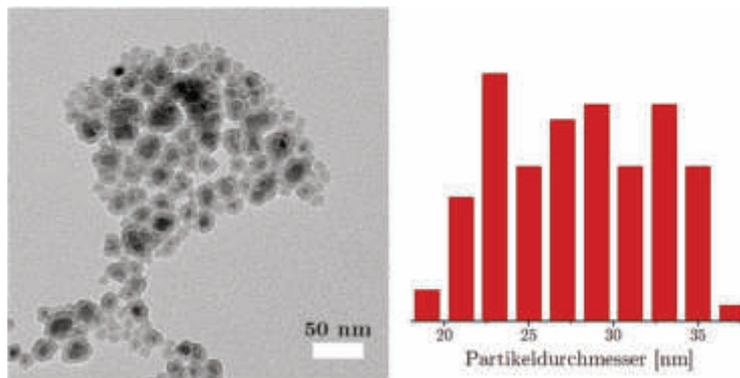


Abbildung 36: TEM-Aufnahme von  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$ @ $\text{SiO}_2$ -NP nach Aufreinigung und Dialyse (links) sowie Histogramm von ca. 100 manuell vermessenen Partikeln (rechts).

Aufgrund der schlechten Lösungseigenschaften des TEOS in Wasser wurde diese Synthese von Zou *et al.* Zweiphasensynthese getauft. Dieser Name soll auch im weiteren Verlauf dieser Arbeit Anwendung finden und eine simple Unterscheidbarkeit zur Stöbermethode ermöglichen. Die Zweiphasenmethode liefert sehr verlässlich uniforme Silikahüllen, ohne einen Phasentransfer zu benötigen. Die Synthese ist außerdem deutlich schneller als die Stöbermethode und verlangt aufgrund

der deutlich milderen Bedingungen eine deutlich kürzere Zeit in der Dialyse. Im Gegensatz zur Stöbersynthese ist allerdings die Einstellbarkeit der Hüllschichtdicke eher unzuverlässig. Grundsätzlich ist es zwar möglich über ein erhöhtes Zugabevolumen von TEOS die Hüllschichtdicke zu erhöhen. Dieser Prozess ist allerdings wenig reproduzierbar und es ließ sich über die Dauer des Projekts kein entsprechend reproduzierbares Syntheseprotokoll zur Hüllschichtdickenvarianz erstellen. Dementsprechend wurde je nach geplantem Anwendungsbezug für ein Partikelsystem entsprechend wahlweise die Zweiphasen- oder die Stöbermethode verwendet.

### 6.2.3 Ätzversuche

Das grundlegende Vorgehen bei der Synthese von Ferrogelen, d.h. Kompositen aus magnetischen Nanopartikeln und einer Polymermatrix besteht aus einem in der Regel dreistufigen Verfahren. Zunächst wird das entsprechende Partikelsystem, in der vorliegenden Arbeit  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$ , synthetisiert und stabilisiert. Im Anschluss werden Partikel mit einer der beiden in den vorherigen Kapiteln beschriebenen Syntheserouten mit einer Silikahülle umhüllt. Diese Hülle wird im Anschluss postsynthetisch mit einer Doppelbindung funktionalisiert, hier Trimethoxysilylpropylmethacrylat (TPM), um anschließend die *grafting to* Polymerisation an der Oberfläche durchzuführen und somit eine dreischichtige Kompositkugel zu erhalten, wie in Abbildung 37 skizziert. Die Polymerketten können dabei zu einem gewählten Grad mittels eines Quervernetzers, bspw. *N,N'*-Methylenbisacrylamid, der während der Synthese hinzugegeben wird, quervernetzt werden. Da die Herstellung des vollständigen Komposits sehr aufwendig ist und nur geringe Gewichtsanteile  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$ -NP in einem Gel eingebettet werden können, wurde auf den dritten Schritt für die Ätzversuche zunächst verzichtet. Nachdem

## Ergebnisse und Diskussion

---

das Verfahren mit reinen *Core-Shell* Partikeln erfolgreich und reproduzierbar getestet wurde, wurden nachfolgend erste Versuche auf Gelsysteme übertragen, auf die in Kapitel 6.3 näher eingegangen werden soll.

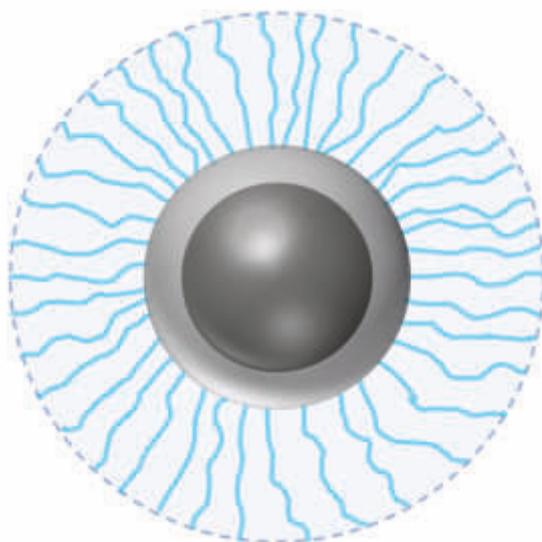


Abbildung 37: Schematische Darstellung einer PNIPAM Mikrogelkugel mit magnetischem  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$  Kern (schwarz), einer Silikahülle (grau) und quervernetzbaaren Polymerketten (hellblau) an der Partikeloberfläche. Der hydrodynamische Radius ist durch eine gestrichelte Linie stilisiert. Die Darstellung ist nicht maßstabsgetreu.

Zunächst galt es eine geeignete Methode zu finden, die Silikahülle effektiv zu entfernen. In der Literatur sind insbesondere Ammoniak und Natronlauge als Ätzagenzien präsent.<sup>[122-125]</sup> Der grundlegende Nachteil an beiden Substanzen ist, dass sie zwar durchaus in der Lage sind Silikahüllen aufzulösen, aber auf der anderen Seite direkt eine erneute Kondensation von Partikeln an anderer Stelle katalysieren können. Besonders vielversprechend zeigte sich in der Theorie Essigsäure, die eine Rückreaktion vollständig unterdrückt.<sup>[126]</sup> Nach einem anfänglichen Erfolg konnte diese Methode jedoch nicht reproduziert werden. Gegen Ende des

Projekts wurde weiterhin Ammoniumfluorid als vielversprechendes Agens entdeckt, welches als Reaktionsprodukt Siliziumfluorid hat, das stabilste Siliziumsalz und daher keine Rückreaktion ermöglicht. Ammoniumfluorid wird z.B. benutzt, um Siliziummasken bei der Lithografie zu entfernen.<sup>[127]</sup> Nachteilig wirkt sich aus, dass Ammoniumfluorid bereits in kleinen Dosen sehr toxisch ist. Grundsätzlich erfolgreich konnten Silikahüllen sowohl mit Natronlauge als auch mit Ammoniumfluorid entfernt werden, wobei erstere Reaktion zwar verlässlich funktioniert, aber keinen Parameterspielraum zulässt, während Letztere tendenziell ungeeignet für biokompatible Anwendungen sind. Beide Methoden eignen sich aus technischer Sicht allerdings hervorragend, die Silikahülle nahezu quantitativ zu entfernen. Abbildung 38 zeigt exemplarisch eine Ätzung mit 1 M NaOH für 24 h bei Raumtemperatur nach Dialyse gegen Wasser.

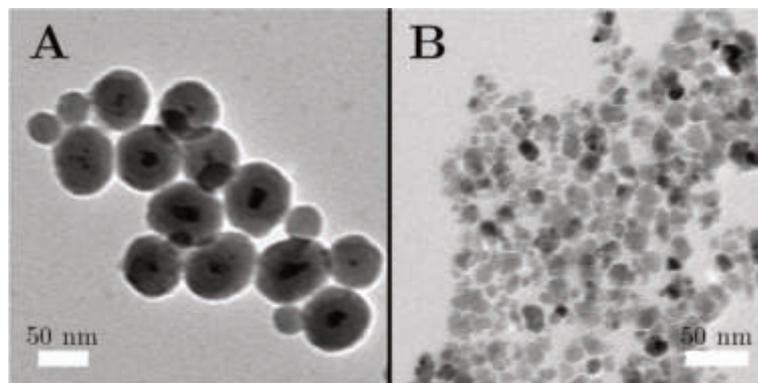


Abbildung 38: TEM-Aufnahme von mittels Zweiphasenmethode umhüllten CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>-NP vor (A) und nach Ätzung mit NaOH und anschließender einwöchiger Dialyse gegen Wasser (B).

Das vorliegende Nanopartikelsystem relaxiert nach dem Brown'schen Relaxationsmechanismus, d.h. bei konstantem magnetischen Anteil – die CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>-NP werden zwar modifiziert jedoch nicht in ihrer Phase verändert – wird die Relaxation mit steigendem hydrodynamischen Durchmesser der Kompositpartikel immer

langsamer. Dementsprechend relaxieren die reinen NP am schnellsten, gefolgt von den NP@SiO<sub>2</sub>. Die Kompositpartikel relaxieren sehr langsam, da das Polymergel stark mit Wasser gequollen ist und der hydrodynamische Durchmesser dementsprechend sehr groß ist. Sollte es gelingen die Silikahülle zu entfernen und die strukturelle Integrität der Polymermatrix zu erhalten, sollte die Brown'sche Relaxationszeit sich wieder der der reinen NP annähern. Das grundlegende Ätzprotokoll wurde daher zunächst an reinen CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-NP optimiert und im Anschluss erste Feldversuche mit Gelen durchgeführt (Kapitel 6.3.2).

### 6.2.4 Dichtebestimmung von SiO<sub>2</sub> via VSM

Wie bereits in Kapitel 6.2.3 angemerkt führten viele der publizierten Ansätze für die Entfernung der Silikahüllen nur bedingt oder gar nicht zum Ziel. Da die Synthese der Silikaschicht nicht identisch zu den Ansätzen in den jeweiligen Publikationen war, die meist über die Stöbermethode hergestellt wurden, wurde zunächst davon ausgegangen, dass ggf. der Vernetzungsgrad der einzelnen TEOS-Einheiten und somit die Dichte der gesamten Hülle bei der Zweiphasenmethode sich signifikant von den geschilderten Hüllen unterschied. Bei der Kondensationsreaktion zu Silikananopartikeln bzw. zu einer Silikahülle kann die Interaktion zweier TEOS-Moleküle entweder über eine OH-Wasserstoffbrücke oder unter Abspaltung von Wasser über eine kondensierte Si-O-Si-Bindung erfolgen. Letztere ist stabiler, bildet sich allerdings langsamer aus. Je nach Reaktionsgeschwindigkeit bildet sich also vermehrt das kinetische Produkt „Wasserstoffbrücke“ oder das thermodynamische Produkt „Si-O-Si“ aus. Es ist daher zu erwarten, dass sich die Dichten verschiedener Silikapartikelsynthesen sowohl in Reinform als auch als Hüllmaterial unterscheiden. Da in den meisten Publikationen, in denen Ätzme-

thoden beschrieben werden, entweder reine Silikapartikel oder Oberflächen aufgelöst werden, war davon auszugehen, dass sich die Dichten der jeweiligen Materialien signifikant unterscheiden und dementsprechend eine Ätzung u.U. nicht oder nur teilweise wie beschrieben funktioniert. Da die Dichte des Silikamaterials nicht direkt zu messen ist, wurde eine mathematische Methode entwickelt, die mittels der Kombination von Daten aus dem TEM und dem VSM ermöglicht, die tatsächliche mittlere Dichte der Silikahülle zu approximieren.

Bekanntlich gilt für die Dichte eines Materials der Quotient aus Masse und Volumen (41):

$$\rho = \frac{m}{V} \quad (41)$$

Das Volumen in der Silikahohlkugel lässt sich über Vermessungen aus dem TEM über eine einfache Subtraktion erfassen, es gilt (42):

$$V_{\text{Si}} = V_{\text{ges}} - V_{\text{Co}} \quad (42)$$

Die Masse des Silikaanteils kann nicht direkt abgelesen werden, kann aber über das Fehlen der magnetischen Eigenschaften des Silikats aus dem VSM indirekt bestimmt werden. Hierfür wird zunächst eine bekannte Masse reiner Cobaltferrit-NP vermessen und anschließend dieselbe Masse  $\text{CoFe}_2\text{O}_4@ \text{SiO}_2$ -NP. Da die Magnetisierung eines Materials linear proportional zur Masse des vermessenen Materials ist, kann über die Verringerung der Sättigungsmagnetisierung der *Core-Shell*-Partikel der Gewichtsanteil  $\text{SiO}_2$  abgeleitet werden. Hierzu wird die Massenmagnetisierung des reinen Materials als 100% angenommen und die Massenmagnetisierung der *Core-Shell*-Partikel abgelesen. Die Differenz von 100% gibt dabei den

## Ergebnisse und Diskussion

---

Gewichtsanteil des nichtmagnetischen Materials, in diesem Fall  $\text{SiO}_2$  an. Es gilt daher für die Dichte des nichtmagnetischen Anteils (43):

$$\rho_{\text{Si}} = \left(1 - \frac{M_{\text{S,core shell}}}{M_{\text{S,Co}}}\right) \frac{\rho_{\text{Co}} V_{\text{Co}}}{V_{\text{Si}}} \quad (43)$$

mit der Literaturdichte von Cobaltferrit  $\rho_{\text{Co}}$ , dem Quotienten der Sättigungsmagnetisierungen aus den Magnetisierungskurven, bspw. Abbildung 39, sowie den Volumina der  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$ -NP  $V_{\text{Co}}$  und der (*Core*-)*Shell*-Hohlkugel  $V_{\text{Si}}$ .

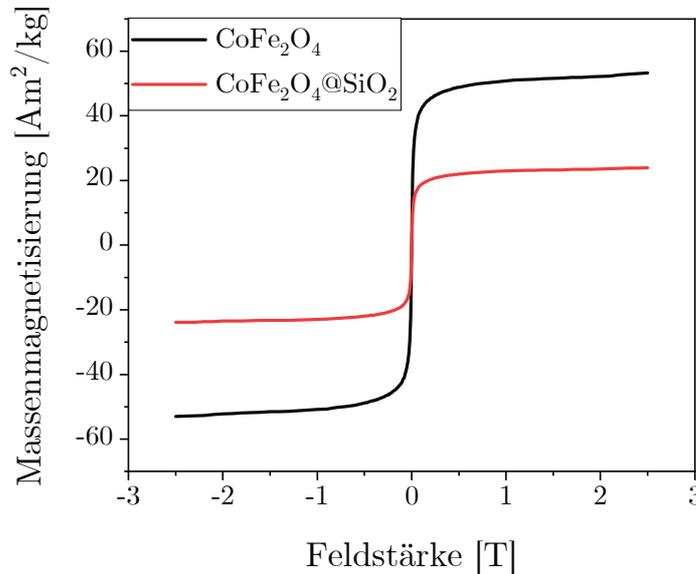


Abbildung 39: Statische Magnetisierungsmessungen von  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$ -NP und  $\text{CoFe}_2\text{O}_4@ \text{SiO}_2$ -NP zur Ermittlung der Sättigungsmagnetisierung bei gleichbleibender Partikelkonzentration. Aus dem Verhältnis beider Sättigungsmagnetisierungen kann der Gewichtsanteil magnetischem zu nichtmagnetischem Material bestimmt werden.

Bei dieser Bestimmungsform ist die Fehlerbehaftung diverser Messgrößen jedoch besonders zu beachten. Zunächst liegen keine Informationen über die tatsächliche Dichte der  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$ -NP vor, es wird lediglich der typische Literaturwert

von Cobaltferrit-NP angenommen. Weiterhin werden im VSM nur wenige Milligramm Probe vermessen, der Fehler der Massenmagnetisierung ist daher erwartungsgemäß größer als 10%. Jedoch lassen sich in der Tat über die geschilderte Methode realistische Dichtewerte für die Silkahüllen im Bereich zwischen 1.3 und 2 gcm<sup>-3</sup> abschätzen. Die Literaturberichte für Silikananopartikel nach der Stöbermethode liegen üblicherweise zwischen 1.5 und 2.5 gcm<sup>-3</sup>.<sup>[128]</sup> Entgegen des ursprünglichen Postulats konnte keine unterschiedliche Dichte zwischen Stöber und Zweiphasenmethode festgestellt werden. Die exemplarisch errechneten Dichten, mithin fünf pro Methode, lagen alle zwischen 1.3 und 2 gcm<sup>-3</sup>. Ein systematischer Unterschied der Dichte des Silikamaterials konnte nicht festgestellt werden. Eine Erklärung der nichtvorhandenen Reproduzierbarkeit der meisten Protokolle zur Silikaätzung liefert die Silikadichte an dieser Stelle allerdings nicht.

### 6.3 Phase III: Gelsynthese

Wie bereits in Abbildung 37 skizziert ist das hehre Ziel des gesamten Projekts die Erstellung von *Core-Shell*-Hybridkompositen, die für sich geschlossene Kugeln bilden. Als Fernziel soll hierbei eine *Toolbox* entstehen, in der die magnetische Phase des Kerns sowie das Matrixmaterial frei gewählt werden können, um mit dem magnetischen Kern die Hülleneigenschaften zu steuern. Das Modellsystem hierfür besteht zunächst aus Cobaltferrit, welches bereits ab kleinen Kristallitgrößen überwiegend nach dem Brown'schen Mechanismus relaxiert, mit einer PNIPAM-Matrix, um so bereits magnetische und thermoresponsive Eigenschaften zu vereinen.<sup>[129]</sup> Analog zur Beschreibung in Kapitel 6.1.2.2 wird für eine gute Hyperthermiemessung eines vorliegenden Partikelsystems im eigenen Aufbau mindestens eine Gewichtskonzentration von 1 wt% benötigt. Da die Synthese dieser

*Core-Shell*-Komposite sehr aufwendig ist und hohe Konzentrationen an Cobaltferrit nur schwer und in sehr geringen Volumina zu verwirklichen sind, wurde eine zweite Form eines Komposits durch Vermischung etabliert, um mit geringerem Aufwand besser einstellbare Gele zu erzeugen.

### 6.3.1 *Core-Shell* Ferrogele

Die im Folgenden als *Core-Shell* Ferrogele bezeichnete Synthese von Kompositgelen ist die bereits in den vorherigen Kapiteln grob beschriebene Form der Gelkugeln, die aus magnetischem Kern, Silikahülle und Polymermatrixhülle bestehen. Die Synthese dieser Komposite besteht aus einem aufwendigen Stufenprozess. Zunächst müssen die Partikel synthetisiert und stabilisiert werden. Im Anschluss muss die Silikahülle ebenfalls synthetisiert und stabilisiert werden. Weiterhin muss die Oberfläche der *Core-Shell*-Partikel mit TPM funktionalisiert werden und im letzten Schritt muss die Polymerisation durchgeführt werden. Um die Stabilität der Partikel zu gewährleisten muss nach jedem der vier geschilderten Teilschritte über etwa eine Woche gegen Wasser dialysiert werden. Eine magnetische Charakterisierung des Materials kam aufgrund der geringen Ferritkonzentration nicht in Betracht, da die magnetischen Anteile unterhalb der Messgenauigkeit der Apparaturen liegen. Eine Vermessung mit dynamischer Lichtstreuung war hingegen problemlos möglich.

Die Partikel zeigen ein reversibles thermoresponsives Verhalten mit einer LCST von ca. 30 °C (Abbildung 40). Die Polymerhülle kollabiert auf wenige Nanometer Größe oberhalb der LCST und quillt zum etwa zehnfachen Durchmesser unterhalb der LCST auf. Die Gewichtskonzentration der Polymerkugeln ist allerdings noch sehr gering, sodass eine magnetische Charakterisierung des Materials mit konven-

tionellen Methoden nicht möglich ist. Insbesondere Hyperthermie mit einem großen Bedarf von 1 wt% magnetischen Nanopartikeln ist zurzeit noch nicht realisierbar. Weiterhin müssen die Ätzverfahren deutlich milder werden, sodass das Polymer durch die Ätzung nicht zerstört wird.

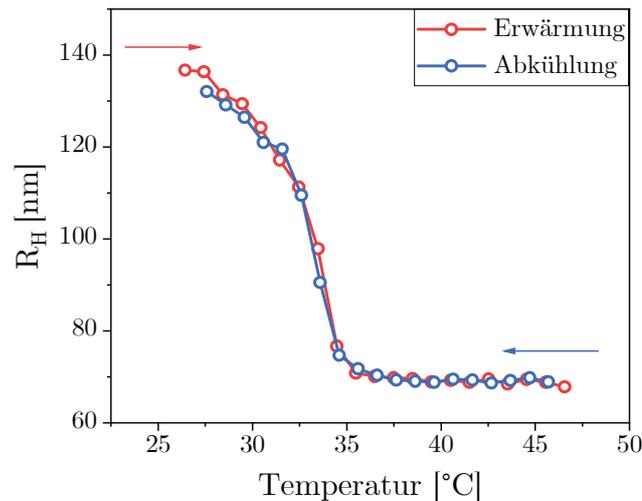


Abbildung 40: Temperaturabhängiger hydrodynamischer Radius von PNIPAM-*Core-Shell* Gelkugeln ermittelt mittels Kumulantenfit der DLS bei 90°. Ein deutlicher Abfall des Partikelradius bei ca. 30 °C ist zu erkennen und zeigt damit den *cloud point* des Gelsystems. Die Heiz- und Kühlkurve zeigen zudem nahezu keine Hysterese und deuten daher auf gute Reversibilität des Systems hin. Der Anstieg des hydrodynamischen Radius bei Temperaturen unterhalb des *cloud points* rührt aus dem temperaturbedingten Quellen der Polymerkugeln her.

Abbildung 41 zeigt eine TEM-Aufnahme des *Core-Shell* Ferrogels im eingetrockneten Zustand. Aufgrund der geringen Elektronendichte des Hydrogels ist die Hülle im TEM nicht erkennbar. Der mittlere Partikeldurchmesser laut TEM mit ca. 63 nm  $\pm$  7 nm zeigt, dass selbst oberhalb der LCST die Polymerhülle noch eine hydrodynamische Schichtdicke von nahezu 73 nm aufweist, die unterhalb der LCST auf die etwa doppelte Größe aufquillt. Die TEM-Aufnahmen suggerieren

jedoch, dass eine nicht vernachlässigbare Anzahl an *Clustern* aus zwei bis drei Partikeln vorliegen. Die Daten der DLS zeigen zwar nur einen Abfall und keine abnorm große Standardabweichung der hydrodynamischen Radien auf, dennoch sollten die Daten mit entsprechender Vorsicht genossen werden, da über die genaue Gelbeschaffenheit die Datenlage zu dünn ist.

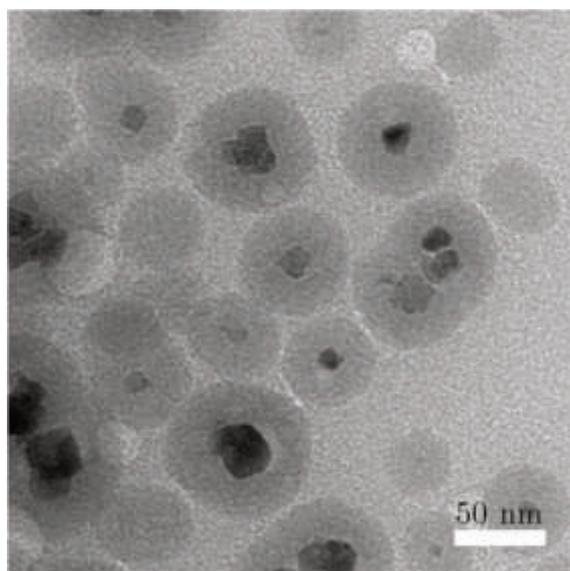


Abbildung 41: TEM-Aufnahme eines eingetrockneten *Core-Shell* Ferrogeles mit silikaumhülltem (grau) Cobaltferrit-Kern (schwarz). Das Hydrogel ist aufgrund der geringen Elektronendichte des NIPAM nicht sichtbar.

### 6.3.2 Vermischungssynthese

Für die zweite Synthesevariante werden PNIPAM-Gelkugeln in wässriger Lösungen synthetisiert und erst nach der Aufreinigung beliebig mit reinen Nanopartikeln vermischt.<sup>[130]</sup> Der wesentliche Vorteil dieser Methode ist die deutlich einfacher einzustellende Partikelkonzentration. Auch die Möglichkeit jederzeit das Verhältnis Matrix zu Partikel zu verändern ermöglicht eine schnelle Variation verschiedener Komposite. Durch die fehlende Verknüpfung zwischen Gelmatrix

und Nanopartikel ist auch die Silikahülle obsolet, sodass diese bei Bedarf ebenfalls weggelassen werden kann. Grob nachteilig wirkt sich allerdings aus, dass die fehlende mechanische Verknüpfung beider Anteile die angestrebte Anwendung zumindest teilweise vernachlässigt. Aufgrund der schnellen Herstellbarkeit wurde dieses Mischsystem als Modell benutzt, um die grundsätzliche Kompatibilität und Eignung des Gel-Partikel-Komposits für die Hyperthermie und Ätzung zu überprüfen.

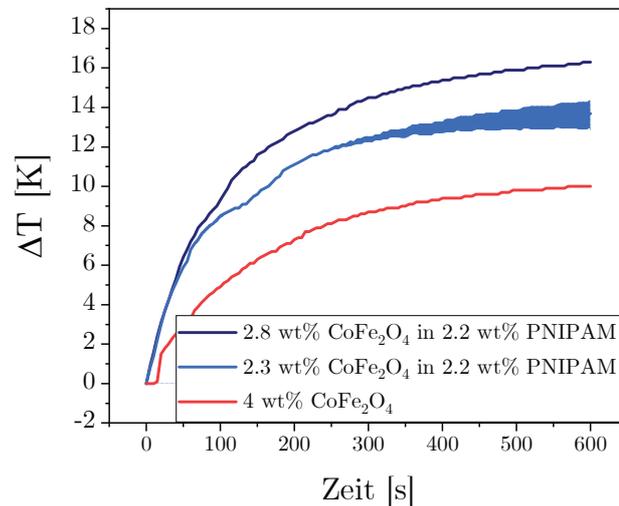


Abbildung 42: Erwärmungs-Zeit-Kurven von Kompositen aus  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$ -NP und PNIPAM Gelkugeln in zwei verschiedenen Partikelkonzentrationen im Vergleich zu einer höher konzentrierten reinen Probe. Die farbigen Flächen repräsentieren den Messfehler durch Spulenkonvektion.

Abbildung 42 zeigt den Vergleich von reinen Partikeln gegen verschiedene Partikelkonzentrationen vermischt mit Hydrogelpartikeln. Zunächst einmal erscheint es verwunderlich, dass die Partikel im Gel eine deutlich höhere Wärmeeffizienz zeigen. Die Erklärung hierfür liegt weniger an einer tatsächlichen Verbesserung der Effizienz, sondern in der Eigenschaft der Brown'schen Relaxationszeit. Diese

## Ergebnisse und Diskussion

---

ist direkt proportional zur Viskosität des Trägermediums. Dies hat zur Folge, dass sich das Maximum des Imaginärteils der AC-Suszeptibilität mit steigender Viskosität zu höheren Relaxationszeiten und somit niedrigerer Frequenz verschiebt. Die Anregungsfrequenz der Hyperthermiespule im Rahmen dieses Projekts liegt bei statischen 10 kHz. Abbildung 43 veranschaulicht die Konsequenz der Verschiebung des Anregungsmaximums, d.h. des Maximums des Imaginärteils der Wechselfeldsuszeptibilität.

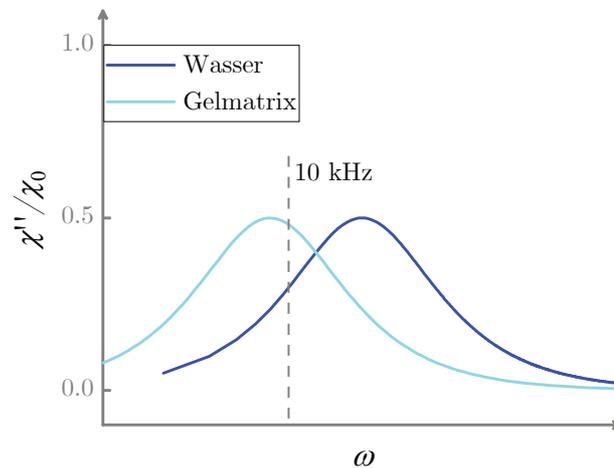


Abbildung 43: Verschiebung des Maximums des Imaginärteils der komplexen Wechselfeldsuszeptibilität durch steigende Viskosität des Mediums für nach Brown relaxierende Partikel. Die Anregungsfrequenz des in diesem Projekt verwendeten Spulenaufbaus ist eingezeichnet, um die steigende Anregungseffizienz durch Viskositätsmanipulation zu veranschaulichen.

Eine der Viskosität entsprechend angepasste Anregungsfrequenz würde daher erwartungsgemäß zu vergleichbaren bzw. identischen Ergebnissen führen. Eine erhöhte Hitzeentwicklung im gegebenen Setup ist daher zwar ein ungeplanter, aber dennoch sehr wünschenswerter Effekt. So ist bereits bei einer 2 wt% Zugabe

von Cobaltferrit in einem 2 wt% Gel eine Erhitzung von 12 °C über die Raumtemperatur möglich, bei 3 wt% Partikeln sogar 16 °C. Abbildung 44 zeigt einen Heiz- und Kühlzyklus der reinen Gelkugeln in Wasser. Die Phasenübergangstemperatur kann auf ca. 30-31 °C bestimmt werden und liegt damit etwa 8 °C über der Raumtemperatur. Diese Temperatur kann bereits bei 2 wt% Partikeln leicht innerhalb von einer Minute in der Hyperthermie überwunden werden und eignet sich daher sehr gut, schnell und kontaktlos den Phasenübergang zu induzieren.

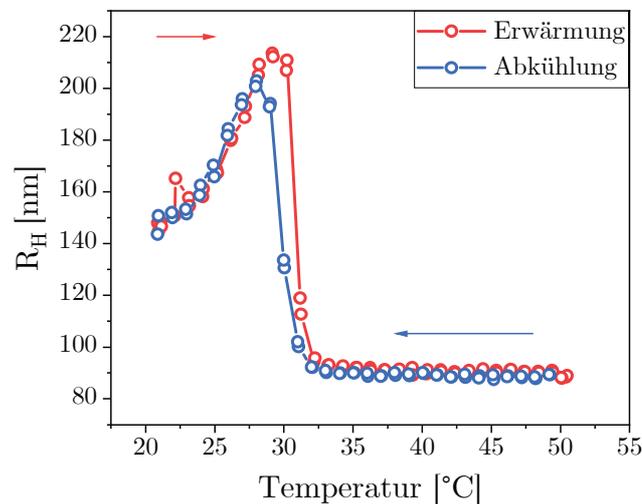


Abbildung 44: Temperaturabhängiger hydrodynamischer Radius von PNIPAM Gelkugeln ermittelt mittels Kumulantenfit der DLS bei 90°. Ein deutlicher Abfall des Partikelradius bei ca. 30 °C ist zu erkennen und zeigt damit den *cloud point* des Gelsystems. Die Heiz- und Kühlkurve zeigen zudem nahezu keine Hysterese und deuten daher auf gute Reversibilität des Systems hin. Der Anstieg des hydrodynamischen Radius bei Temperaturen unterhalb des *cloud points* rührt aus dem temperaturbedingten Quellen der Polymerkugeln her.

Während das Ätzverfahren für beide Gelvarianten denselben Stress auf das Gel per se ausübt, kann die Hyperthermie beider Gelsysteme nicht direkt verglichen werden, sondern lediglich die prinzipielle Eignung des Verfahrens. Insbesondere

die Beweglichkeit zwischen *Core-Shell*-Kompositgelen gegen dieselben Partikel mit geätzter Silikahülle kann über diese Methode nicht verglichen werden, lediglich ob das Gel die Ätzprozedur übersteht. Erste Feldversuche an reinen Gelkugeln ließen bereits visuell eine Schädigung des Gels augenscheinlich werden. Durch den Ätzvorgang bildeten sich große Agglomerate, die auch durch Waschen und Dialyse des Gels nicht komplett aufgelöst werden konnten und die Suspension dauerhaft trüb erscheint. Ein Erhitzen über die LCST führte zu einer reversiblen, stärkeren Trübung, sodass zwar die thermoresponsiven Eigenschaften dem Grunde nach erhalten blieben, das Gel jedoch stark in Mitleidenschaft gezogen wurde. Hierzu gilt es zukünftig die Parameter zu optimieren. Die NaOH-Methode scheidet daher als Methode zur Gelätzung vermutlich aufgrund der für das Gel extremen experimentellen Parameter aus, da Konzentrationen unter 1 M nicht ausreichen, Silikahüllen von reinen Partikeln zu entfernen und das Gel durch eine so hohe Konzentration zu stark geschädigt wird. Ammoniumfluorid greift das Gel zwar augenscheinlich auch an, jedoch ist die Suspension nach der Dialyse deutlich klarer im Vergleich zur NaOH-Methode. Zu beachten bleibt allerdings, dass  $\text{NH}_4\text{F}$  hochtoxisch ist und für biologische Anwendungen vorab vollständig aus dem System entfernt werden muss.

Die nächsten Schritte für die Vorbereitung von anwendungsbezogenen Tests der Gelsysteme wären zunächst eine Optimierung der Ätzung der Silikahülle unter Berücksichtigung der Integrität des Gels. Hierzu bietet sich an, die Konzentration von  $\text{NH}_4\text{F}$  zu reduzieren und im Gegenzug die Temperatur über die LCST des Gels zu bringen und die Reaktionszeit zu erhöhen. Sobald das Gel schädigungsfrei die Ätzprozedur übersteht gilt es die dynamisch magnetischen Eigenschaften zwischen Partikeln, im Gel fixierten Partikeln und Partikeln im Gel nach der Ätzung

zu untersuchen. Wenn der Ätzprozess erfolgreich Kavitäten in den Gelkugeln erzeugt, sodass sich die Partikel im Wechselfeld frei bewegen können, könnte im nächsten Schritt die Viskosität des Suspensionsmediums erhöht werden. Sollten die Partikel tatsächlich innerhalb der Gelkugeln frei beweglich sein, sollte die erhöhte Viskosität keinen Einfluss mehr auf die Brown'sche Relaxation ausüben, da die Partikel lokal durch das Gel vor äußeren Einflüssen geschützt sein sollte. Diese Eigenschaft wäre ein wichtiger Schritt in Richtung applikabler magnetischer Nanopartikel in biologischen Systemen, die vom Brown'schen Mechanismus dominiert werden.



## 7. Experimenteller Teil

Der experimentelle Teil dieser Arbeit ist analog zum Diskussionskapitel in Phasen aufgeteilt, die wiederum die wesentlichen Teilschritte innerhalb der Promotion widerspiegeln sollen und dementsprechend entkoppelt von der Chronologie der Experimente zu verstehen sind. In der ersten Phase steht die Synthese der Cobaltferritnanopartikel im Vordergrund. In der zweiten Phase wird die Synthese der Silikahülle beschrieben, außerdem sollen Möglichkeiten zur Entfernung der Hülle beschrieben werden. Phase drei beschreibt die Synthese der Gelmatrix und die Herstellung der Komposite aus Gel und Partikel. In Phase vier werden die Präparation sowie die Durchführung für mögliche Anwendungen, insbesondere Toxizitätstests und Hyperthermie, beschrieben. Zur Abkürzung wird im Experimententeil lediglich der Term „Wasser“ angegeben. Sämtliche Experimente wurden mit vollentsalztem (18.2 MΩ, Millipore) Wasser durchgeführt und die Nennung Wasser ist dementsprechend zu verstehen.

### 7.1 Phase I: Nanopartikelsynthese

Für eine typische  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$ -NP Synthese optimiert nach Nappini *et al.*<sup>[112]</sup> wurden 5.4 g  $\text{Fe(III)Cl}_3$ -Hexahydrat (1 M) sowie 2.92 g  $\text{Co(II)(NO}_3)_2$ -Hexahydrat (0.5 M) in 20 mL Wasser aufgelöst und mit 400  $\mu\text{L}$  konzentrierter  $\text{HNO}_3$  versehen. Parallel wurden 80 mL 1 M  $\text{NaOH}$ -Lösung angesetzt. Beide Lösungen wurden zum Sieden erhitzt und die Salzlösung unter starkem Rühren in die Natronlauge überführt. Das Gemisch wurde unter Rühren für 90 min siedend gehalten. Das Reaktionsprodukt wurde magnetisch dekantiert, einmal mit Wasser gewaschen und anschließend in 10 mL 2 M  $\text{HNO}_3$  dispergiert und erneut magnetisch dekantiert.

## Experimenteller Teil

---

Die zähflüssige Nanopartikelmasse wurde erneut zum Sieden erhitzt und mit ebenfalls siedend heißer Salzlösung bestehend aus 1.35 g Fe(III)Cl<sub>3</sub>-Hexahydrat (0.5 M) sowie 0.73 g Co(II)(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Hexahydrat (0.25 M) in 10 mL Wasser vereint und für weitere 30 min unter starkem Rühren weiter siedend gehalten. Das Rohprodukt wurde solange magnetisch dekantiert und mit Wasser gewaschen, bis sich ein neutraler pH-Wert des Präzipitats eingestellt hatte; zumeist drei bis vier Waschgänge. Dieser Syntheseansatz kann problemlos bis zur fünffachen Salzmenge bei gleichbleibender Konzentration hochskaliert werden, größere Ansätze wurden aufgrund des fehlenden Bedarfs nicht angestrebt.

Cobaltferrit-NP mit kleinerer Partikel Größe wurden nach Neveu *et al.*<sup>[34]</sup> synthetisiert. Für Partikel mit ca. 14 nm Partikeldurchmesser wurden 3 g Co(II)(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Hexahydrat (10 mM) und 7.65 g Eisen(III)(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-Tetrahydrat (20 mM) in 35 mL Wasser gelöst, für 30 min bei Raumtemperatur gerührt und 16 mL 10 M Natronlauge hinzugegeben. Im Anschluss wurde die Lösung für 2 h gesiedet. Der resultierende schwarze Niederschlag wurde drei Mal mit Wasser und einmal mit 20 mL 2 M HNO<sub>3</sub> gewaschen und anschließend in 25 mL Wasser suspendiert. Die Stabilisierung der Partikel erfolgte analog zur Synthese nach Nappini.

Für Partikel mit ca. 4 nm Partikeldurchmesser wurden 1.4 g Fe(III)Cl<sub>3</sub>-Hexahydrat (5 mM), 0.56 g Co(II)Cl<sub>2</sub>-Hexahydrat (2.5 mM) sowie 52 mg Natriumtartarat (0.22 mM) in 8 mL Wasser gelöst und für 75 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 4 mL 10 M Natronlauge hinzugegeben und das Gemisch für 2 h gesiedet.

Zur Stabilisierung wurden die neutralen Rohpartikel in 0.25 M wässriger Tetramethylammoniumhydroxid-Lösung aufgenommen, hierbei wurde eine Zielgewichtskonzentration von 10 wt% abgeschätzt. Die tatsächliche Gewichtskonzentration für die Folgeschritte wurde mittels Gravimetrie bestimmt. Zur finalen Stabilisierung wurden 10 mL Partikel (Gesamt-wt% der 10 mL eingestellt auf 1 wt%) in 30 mL 100 mM Zitronensäure-Lösung dispergiert und für 60 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden die Partikel mittels Magneten fixiert, die Zitronensäure-Lösung abgegossen und die Partikel in 30 mL 20 mM Trinatriumcitrat aufgenommen und für 45 min bei Raumtemperatur gerührt. Die grobe Stabilität wurde über eine Wartezeit von 90 min abgeschätzt. Erschienen die Partikel stabil, wurde die Lösung für 7 Tage gegen Wasser dialysiert. Waren die Partikel augenscheinlich instabil wurde der letzte Schritt bis zur Stabilität wiederholt. Nach der Dialyse wurde das Kolloid über Nacht auf einen Magneten gestellt und der Überstand am nächsten Tag als Produkt weiterverwendet. Die Gewichtskonzentration wurde erneut gravimetrisch bestimmt.

Die Synthese der Hämatitspindeln erfolgte frei nach Ozaki *et al.*<sup>[131]</sup>. Hierzu wurden 5.4 g Eisen(III)-chlorid Hexahydrat (0.02 M) in 1 L Wasser dispergiert und mit 0.11 g Natriumdihydrogenphosphat (0.02 wt% bezogen auf das Eisensalz) versehen und unter Rückfluss 48 h gesiedet. Die Zugabemenge Natriumdihydrogenphosphat regelt das entstehende Aspektverhältnis. Die verwendeten 0.02 wt% entsprechen einem Aspektverhältnis von 3:1. Die Partikel wurden mittels Zentrifugation aus der Suspension gedrängt und mehrmals mit Wasser gewaschen. Die gewaschenen Partikel wurden anschließend in wenig Wasser aufgenommen und gegen Wasser für 7 Tage dialysiert.

## Experimenteller Teil

---

Im Folgenden sollen der Vollständigkeit halber exemplarisch zwei Synthesen für formanisotrope  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$ -NP vorgestellt werden. Wie bereits an anderer Stelle kritisiert entsteht durch nachfolgende Synthesen zwar phasenreines  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$  allerdings in isotroper Form.

Für die erste Synthese wurden 2 g Eisen(III)-chlorid Hexahydrat (0.15 M) in 50 ml Wasser unter Rühren bei Raumtemperatur gelöst und 4 g PVP K30 hinzugefügt. Nach 10 min wurden langsam 50 mL Ethylenglykol hinzugefügt. Zuletzt wurden 2 g Cobalt(II)-sulfat Heptahydrat hinzugefügt und die Lösung auf 85 C erhitzt und der pH-Wert überwacht; der pH-Wert blieb wie geschildert konstant bei drei. Nach der Reaktion wurde die Probe im TEM untersucht. Auf den Calcinationsschritt wurde verzichtet, da bereits das Rohprodukt laut Veröffentlichung formanisotrop hätte sein müssen.<sup>[132]</sup> Die Synthese wurde insgesamt fünfmal wiederholt mit konstant falschem Ergebnis.

Für die zweite Synthese wurden 1 g Cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB) in 35 mL Wasser aufgelöst und 1 g Eisen(III)-chlorid Hexahydrat hinzugegeben. Nach 10 min wurden 0.44 g Cobalt(II)-chlorid Hexahydrat hinzugefügt und der pH-Wert mittels Wasserzugabe auf 11 eingestellt. Die Lösung wurde in einem Ultraschallbad für 30 min vorbehandelt und anschließend im Hydrothermalreaktor ohne Rühren für 15 h bei 130 °C gehalten. Die abgekühlte Suspension wurde anschließend magnetisch dekantiert, mit Wasser aufgefüllt und kurz im Ultraschallbad behandelt; diese Prozedur wurde zweimal wiederholt. Das Produkt wurde dann im TEM untersucht und es konnten keine formanisotropen Partikel gefunden werden.<sup>[133]</sup> Auch diese Synthese wurde insgesamt fünfmal wiederholt.

## 7.2 Phase II: Synthese & Ätzung von Cobaltferrit@SiO<sub>2</sub> *Core-Shell* Nanopartikeln

Für die Umhüllung mittels modifizierter Synthese nach Stöber *et al.*<sup>[120]</sup> wurden 50 mg dispergierte Nanopartikel auf 500 mL mit absolutem Ethanol aufgefüllt und mit 5 mL 25 wt%-iger Ammoniaklösung versehen. Das Gemisch wurde für 30 min bei Raumtemperatur gerührt, mit 1.25 mL Tetraethylorthosilicat versetzt und für 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wurde auf ca. 10 % des Volumens am Rotationsverdampfer eingeengt und für 7 Tage gegen Wasser dialysiert.

Für die Zweiphasensynthese nach Zou *et al.*<sup>[121]</sup> wurden 50 mg dispergierte Nanopartikel auf 100 mL mit Wasser aufgefüllt und mit 1 mL wässriger Hydrazinlösung (35 wt%) und 0.4 mL Tetraethylorthosilicat versehen, auf 90 °C erhitzt und für 90 min unter Rühren bei dieser Temperatur gehalten. Das Volumen wurde auf ca. 10 % am Rotationsverdampfer eingeengt und die Suspension 7 Tage gegen Wasser dialysiert.

Für die Variation der Schichtdicken wurden verschiedene Verfahren angewandt. Für ein Batchverfahren wurde das Zugabevolumen von TEOS erhöht. Dies führte grundsätzlich zur Ausbildung signifikanter Mengen reiner Silikapartikel neben der eigentlichen Umhüllung. Für ein Semibatchverfahren wurde daher zusätzliches TEOS in Zeitintervallen zwischen 30 und 60 min hinzugegeben und für ein kontinuierliches Verfahren wurde TEOS über einen Zeitraum von 120 min für die Zweiphasen- und 5 Stunden für die Stöbermethode mit einer Peristaltikpumpe hinzugefügt. Andere Versuchsparameter wurden nicht modifiziert. Sowohl *semi-batch* als auch kontinuierliche Methode konnten in beschränktem Maße variable

Hüllschichtdicken für die Stöbermethode realisieren. Die Zweiphasensynthese konnte nicht reproduzierbar variiert werden.

Für die Ätzprozedur mit Natronlauge wurde ein Protokoll nach Wang *et al.*<sup>[134]</sup> optimiert. Hierzu wurde eine 1 wt%-ige wässrige Nanopartikelprobe mit Natronlauge versehen, sodass die Gesamtkonzentration 1 M NaOH beträgt, dies entspricht 40 mg NaOH pro mL Suspension. Das Gemisch wurde für variable Zeiten bei Raumtemperatur gerührt. Für eine erfolgreiche Ätzung wurde eine Zeit von 24 h gewählt. Die Suspension wurde nach dem Ätzvorgang analog zur Stabilisierung (Kapitel 7.1) bis zu neutralem pH-Wert mit Wasser gewaschen und in 20 mM Citratlösung stabilisiert.

Der Ätzvorgang mit Ammoniumfluorid erfolgte frei nach Kato *et al.*<sup>[127]</sup>. Hierzu wurden beliebige Volumina, bevorzugt 1 mL, Nanopartikelsuspension mit  $\text{NH}_4\text{F}$  versehen, sodass die Gesamtkonzentration bei 40 wt% lag. Das Gemisch wurde für mindestens 3 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend wie zuvor geschildert aufgereinigt.

### 7.3 Phase III: Synthese und Herstellung von PNIPAM-Cobaltferrit Kompositen

Für die PNIPAM-Hydrogele mit fixierten Partikeln in Form von Mikrogelkugeln mit magnetischem Kern wurde eine modifizierte Synthese von Karg *et al.*<sup>[129]</sup> verwendet. Hierzu wurden vorliegende über die Stöbermethode hergestellte  $\text{CoFe}_2\text{O}_4@\text{SiO}_2$ -NP mit wenigen Tropfen Ammoniak in leicht basisches Milieu gebracht und anhand ihrer Oberfläche mit TPM versehen. Hierzu wurde von einer maximalen Bedeckung von einem Molekül TPM pro  $4 \text{ nm}^2$  Partikeloberfläche ausgegangen; für ein Partikel mit 25 nm Durchmesser ergibt sich eine Oberfläche

von  $1963 \text{ nm}^2$ , d.h. es müssen 491 TPM Moleküle pro Nanopartikel hinzugefügt werden. Bei einem  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$ -Kern mit 18 nm Durchmesser und 3.5 nm Silikaschichtdicke ergibt sich eine Partikelmasse von ca.  $2.7 \cdot 10^{-17} \text{ g}$  pro Partikel. Für eine typische Partikelgesamtmasse pro Reaktion von 100 mg ergibt sich daher eine nötige Zugabe von TPM in Höhe von ca.  $1 \text{ }\mu\text{L}$ .<sup>[129]</sup> Die Suspension wurde für 1 h zum Sieden gebracht, über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und im Anschluss mit Ethanol gewaschen. Die Gelsynthese erfolgte über Vorlage von 1.1 g *N*-Isopropylacrylamid mit 0.01g *N,N'*-Methylenbis(acrylamid) in 100 mL Wasser. Die Vorlage wurde auf  $40 \text{ }^\circ\text{C}$  erhitzt und 100 mg der TPM funktionalisierten Partikel hinzugegeben. Die Reaktionsemulsion wurde dann auf  $70 \text{ }^\circ\text{C}$  erhitzt und für 2 h mit Stickstoff gespült. Als Initiator wurde 1 mg Kaliumperoxodisulfat hinzugefügt und die Temperatur für 4 h gehalten. In einer Variation der Reaktionsführung wurden die Monomere mittels Peristaltikpumpe kontinuierlich hinzuge tropft anstatt in Gänze vorgelegt.

Die freien Gelkugeln für die Vermischungssynthese wurden über eine von Nack<sup>[130]</sup> entwickelte Syntheseroute in Verbindung mit einer Veröffentlichung von Mears *et al.*<sup>[135]</sup> hergestellt. Hierzu wurden 250 mL Wasser unter Stickstoffatmosphäre auf  $80 \text{ }^\circ\text{C}$  gebracht und für 60 min gerührt. Eine Lösung aus 5 g *N*-Isopropylacrylamid, 0.5 g Glutaraldehyd und 0.02 g Natriumdodecylsulfat in 5 mL Wasser wurde hinzugefügt und für weitere 30 min bei  $80 \text{ }^\circ\text{C}$  gerührt, um eine homogene Reaktionslösung zu erhalten. Die Reaktion wurde über Zugabe von 0.1 g Kaliumperoxodisulfat in 3 mL Wasser gestartet und unter Stickstoffatmosphäre für 4 h bei  $80 \text{ }^\circ\text{C}$  gehalten. Das abgekühlte Gemisch wurde für 7 Tage gegen Wasser dialysiert und anschließend auf ca. 30 mL eingengt. Die Größe der Gelkugeln konnte über Konzentrationsvariation von Natriumdodecylsulfat (je

mehr SDS, desto größer die Gelkugeln<sup>[135]</sup>), der Quervernetzungsgrad über Glutaraldehyd (je mehr, desto stärker quervernetzt<sup>[130]</sup>) eingestellt werden.

### 7.4 Probenpräparation

Im Folgenden sollen die wesentlichen Schritte zur Präparation der Proben für die verwendeten Messverfahren kurz geschildert werden. Grundsätzlich wurden Konzentrationen über Einengung des Volumens an einem Rotationsverdampfer erhöht und durch Zugabe von Wasser reduziert. Die Gewichtskonzentration der Proben wurde anhand von einfacher Gravimetrie bestimmt. Hierzu wurden ca. 5 mL Nanopartikellösung in einem Schälchen eingewogen und im Trockenschrank getrocknet. Nach vollständigem Eintrocknen über Nacht wurde die Feststoffmasse gewogen und durch den Quotienten mit der Fluidmasse die Gewichtskonzentration bestimmt. Für Kalibrationsmessungen wurde statt einer Laborfeinwaage mit einer Genauigkeit im einstelligen Milligrammbereich die interne Waage eines dynamischen Differenzkalorimeters mit einer Genauigkeit im einstelligen Mikrogrammbereich verwendet. Nach vorheriger Kalibration konnten die gemessenen Gewichtskonzentrationen auch über Magnetisierungskurven bestätigt werden.

#### 7.4.1 VSM

Das EZ-9 von MicroSense ermöglicht eine Vielzahl an Messoptionen. Für diese Arbeit wurden zwei Verfahren davon verwendet. Für Feststoffproben wurden ca. 3-5 mg eingetrocknete Nanopartikel in einen zum Gerät gehörigen Acrylglaszylinder gefüllt und an der Probenstange mit Teflonband befestigt. Flüssige Proben,

die ca. 90 % der Messungen ausmachten, wurden in einen verschließbaren Polyetherimid „ULTEM“ *cup* frei von Luftblasen gefüllt; Fassungsvermögen ca. 70  $\mu\text{L}$ . Die nötige Konzentration, um ein rauscharmes Messsignal zu bekommen lag dabei im Bereich von ca. 0.1 wt%. Der *cup* wurde dann mittels doppelseitigen Klebandes an einer Probenstange befestigt und vermessen. Für flüssige Proben wurde nach der Messung der Diamagnetismus des Wassers anhand einer Vergleichsmessung mit reinem Wasser abgezogen. Das grundlegende Messprotokoll sah eine grobe Vermessung des Partikelsystems von -2.5 T bis 2.5 T vor, um den Sättigungsbereich grob zu identifizieren. Der Sättigungsbereich, meist im Bereich von ca. -2.5 T bis -250 mT, wurde in 100 mT Schritten vermessen, der lineare Bereich in 10 mT Schritten. Jede Messung erfolgte insgesamt von -2.5 T bis 2.5 T und zurück.

#### 7.4.2 TEM

Es wurden kommerzielle 200 *mesh* Kupferraster vor Ort mit über PVD hergestellten Kohlenstofffilmen belegt und verwendet. Die eigentliche TEM-Präparation erfolgte nach keinem festen Protokoll, sondern primär nach Augenmaß. Hierzu wurde die zu vermessende Partikelprobe mit Wasser soweit verdünnt, dass nur noch eine sehr blasse Färbung sichtbar war. Ein TEM-Grid wurde dann mittels Pinzette schwebend montiert und mit ein bis zwei Tropfen Partikellösung versehen und nach ca. 5 min Eintrocknungszeit mittels Filterpapier vorgetrocknet. Die Vermessung erfolgte meist am Folgetag, damit mögliche Restfeuchtigkeit eintrocknen konnte. Über die Zeit der Promotion wurden zwei Elektronenmikroskope verwendet. In den ersten eineinhalb Jahren ein Phillips CM10 mit 100 kV Beschleunigungsspannung (Aufnahmen zu sehen in z.B. Abbildung 34). Für die

## Experimenteller Teil

---

weiteren Messungen wurde ein Tecnai Spirit TWIN der Firma FEI (nun Thermo-Fisher Scientific) mit ebenfalls 100 kV Beschleunigungsspannung verwendet (bspw. Abbildung 36).

### 7.4.3 XRD

Röntgendiffraktometrie wurde grundsätzlich als Pulver-XRD vermessen. Hierzu wurden ca. 200  $\mu\text{L}$  hochkonzentrierter Partikellösung auf einem Siliziumwafer (100 - Einkristall) eingetrocknet und vom hauseigenen XRD-Service an einem Phillips Xpert Powder XRD vermessen.

### 7.4.4 DLS

In der DLS wurden ca. 1-2 mL hochverdünnte Polymer- bzw. Partikelproben in Quartzglasküvetten vermessen. Als Lichtstreuapparat wurde ein ALV<sup>®</sup>/CGS-3 Compact Goniometer System mit einem ALV<sup>®</sup>/LSE-5004 Multiple Tau Digital Correlator (V.1.7.9.) der Firma ALV in Kombination mit einem COBOLT<sup>™</sup> SAMBA<sup>™</sup> (Nd:YAG, 532 nm, 400 mW) Laser. Die Datenerfassung erfolgte mittels ALV<sup>®</sup> Digital Correlator Software 3.0. Der Messwinkel wurde auf 90° festgesetzt und pro Messpunkt wurde eine Messzeit von 60 s verwendet. Die Proben wurden wahlweise mittels JULABO<sup>®</sup> F25 Thermostaten in einer Wasser-Ethylenglykol-Mixtur auf 0.1 °C Genauigkeit temperiert.

### 7.4.5 Toxizität

Für die Zelltests wurden 30000 Jurkatzellen, eine humane T-Lymphozyten Zelllinie, in einer 96er Mikrotiterplatte ausgesät und entsprechend der Vorgabe behandelt. Nach Inkubationszeit wurden je 50  $\mu\text{L}$  Zellprobe mit 250  $\mu\text{L}$  frisch präparierter Staininglösung bestehend aus 1  $\mu\text{L}$  AxV, 10  $\mu\text{g}$  Hoechst 33342, 66.6 ng

PI sowie 0.1  $\mu\text{L}$  DilC1(5) versehen und für 30 min bei 4 °C inkubiert. Die Durchflusszytometrie wurde mit einem Beckman Gallios™ Zytofluorometer durchgeführt und mittels der Kaluza™ V1.2 Software ausgewertet.

#### 7.4.6 Hyperthermie

Die Hyperthermieanlage wurde wie bereits in Kapitel 5.2.4 geschildert für 4 mL Schraubdeckelgläschen konzipiert. Prinzipiell verfügt die Anlage über keine weiteren einschränkenden Parameter. Üblicherweise wurde 1 mL Probe über einen Zeitraum von 10 min bei 12.2 mT, 18.3 mT oder 24.4 mT vermessen und anschließend die Anlage für mindestens 30 min außer Betrieb genommen.

#### 7.4.7 ACS

Die von der TU Braunschweig gebaute ACS-Anlage ist in ihrem Messvolumen im Wesentlichen durch den Spuleninnendurchmesser begrenzt. Da die Proben üblicherweise nacheinander im ACS und MPS vermessen werden, wurde die Vermessung auf die kleinere Probenkammer des MPS standardisiert. Hierzu wurden 100  $\mu\text{L}$  Probe in Mikrotitergläschen überführt und entsprechend frequenzabhängig in zwei unterschiedlichen Aufbauten (10 Hz – 10 kHz & 200 Hz – 1 MHz) bei 100  $\mu\text{T}$  Feldstärke vermessen. Die Kalibration erfolgte mittels  $\text{Dy}_2\text{O}_3$  Pulver.

#### 7.4.8 MPS

Für die MPS Messungen wurden dieselben Probengefäße wie für das ACS verwendet. Die Vermessung erfolgte in einem Frequenzbereich zwischen 100 Hz und 25 kHz mit einer variablen Feldstärke von 5 bis 30 mT. Die Apparatur ist weiterhin über Peltierelemente von -20 °C bis 120 °C temperierbar. Diese Option wurde für dieses Projekt nicht verwendet.



---

## Quellenverzeichnis

1. Kramer, J. B. The Early History of Magnetism. *Transactions of the Newcomen Society* **1933**, *14*, 183-200.
2. Tsuda, S. and Rosensweig, R. E. (Ferrotec Corporation), Ferrofluid centered voice coil speaker US7729504B2, United States of America, **2006**.
3. Thompson, J. M. T. and Cowburn, R. P. The attractions of magnetism for nanoscale data storage. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences* **2000**, *358*, 281-301.
4. Maxwell, J. C. VIII. A dynamical theory of the electromagnetic field. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* **1865**, *155*, 459-512.
5. Van Vleck, J. H. Quantum mechanics-The key to understanding magnetism. *Reviews of Modern Physics* **1978**, *50*, 181-189.
6. Papell, S. S. (NASA), Low Viscosity Magnetic Fluid Obtained by the Colloidal Suspension of Magnetic Particles. US3215572A, United States of America, **1965**.
7. Sanger, F., Nicklen, S. and Coulson, A. R. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **1977**, *74*, 5463.
8. Hunt, D. F., Yates, J. R., Shabanowitz, J., Winston, S. and Hauer, C. R. Protein sequencing by tandem mass spectrometry. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **1986**, *83*, 6233.
9. Feldman, D. Polymer History. *Designed Monomers and Polymers* **2008**, *11*, 1-15.
10. Rizzardo, E., Chiefari, J., Mayadunne, R., Moad, G. and Thang, S. Tailored polymer architectures by reversible addition-fragmentation chain transfer. *Macromolecular Symposia* **2001**, *174*, 209-212.
11. Matyjaszewski, K. Atom Transfer Radical Polymerization (ATRP): Current Status and Future Perspectives. *Macromolecules* **2012**, *45*, 4015-4039.
12. Whinfield, J. R. and Dickson, J. T. (EI Du Pont de Nemours and Co ), Polymeric linear terephthalic esters US2465319A, United States of America, **1945**.
13. Birley, A. W. Handbook of Plastics and Elastomers. Edited by C. A. Harper, McGraw-Hill, Maidenhead and New York, 1975. Price: £30 or \$39.50. *British Polymer Journal* **1976**, *8*, 99-99.
14. Wool, R. P. Self-healing materials: a review. *Soft Matter* **2008**, *4*, 400-418.
15. Bogue, R. Smart materials: a review of recent developments. *Assembly Automation* **2012**, 3-7.
16. Guo, F. and Guo, Z. Inspired smart materials with external stimuli responsive wettability: a review. *Rsc Adv* **2016**, *6*, 36623-36641.
17. Thakur, V. K. and Kessler, M. R. Self-healing polymer nanocomposite materials: A review. *Polymer* **2015**, *69*, 369-383.

18. Hocine, S. and Li, M.-H. Thermo-responsive self-assembled polymer colloids in water. *Soft Matter* **2013**, *9*, 5839-5861.
19. Dai, S., Ravi, P. and Tam, K. C. pH-Responsive polymers: synthesis, properties and applications. *Soft Matter* **2008**, *4*, 435-449.
20. Marturano, V., Cerruti, P., Giamberini, M., Tytkowski, B. and Ambrogi, V. Light-responsive polymer micro-and nano-capsules. *Polymers* **2017**, *9*, 1-8.
21. Haq, M. A., Su, Y. and Wang, D. Mechanical properties of PNIPAM based hydrogels: A review. *Materials Science and Engineering: C* **2017**, *70*, 842-855.
22. Meng, H. and Li, G. A review of stimuli-responsive shape memory polymer composites. *Polymer* **2013**, *54*, 2199-2221.
23. Jarkova, E., Pleiner, H., Müller, H.-W. and Brand, H. Hydrodynamics of isotropic ferrogels. *Phys Rev E* **2003**, *68*, 041706-041714.
24. Liu, T.-Y., Hu, S.-H., Liu, T.-Y., Liu, D.-M. and Chen, S.-Y. Magnetic-sensitive behavior of intelligent ferrogels for controlled release of drug. *Langmuir* **2006**, *22*, 5974-5978.
25. Draack, S., Lucht, N., Remmer, H., Martens, M., Fischer, B., Schilling, M., Ludwig, F. and Viereck, T. Multiparametric Magnetic Particle Spectroscopy of CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> Nanoparticles in Viscous Media. *J Phys Chem C* **2019**, *123*, 6787-6801.
26. Zhao, C.-X., He, L., Qiao, S. Z. and Middelberg, A. P. Nanoparticle synthesis in microreactors. *Chemical Engineering Science* **2011**, *66*, 1463-1479.
27. Wang, Y. and Xia, Y. Bottom-up and top-down approaches to the synthesis of monodispersed spherical colloids of low melting-point metals. *Nano Lett* **2004**, *4*, 2047-2050.
28. Schulz, F., Homolka, T., Bastús, N. G., Puentes, V., Weller, H. and Vossmeier, T. Little adjustments significantly improve the Turkevich synthesis of gold nanoparticles. *Langmuir* **2014**, *30*, 10779-10784.
29. Enustun, B. and Turkevich, J. Coagulation of colloidal gold. *J Am Chem Soc* **1963**, *85*, 3317-3328.
30. Hasegawa, K. i. and Satō, T. Particle-Size Distribution of CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> Formed by the Coprecipitation Method. *J Appl Phys* **1967**, *38*, 4707-4713.
31. Mir, I. A., Das, K., Rawat, K. and Bohidar, H. Hot injection versus room temperature synthesis of CdSe quantum dots: a differential spectroscopic and bioanalyte sensing efficacy evaluation. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* **2016**, *494*, 162-169.
32. LaMer, V. K. and Dinegar, R. H. Theory, production and mechanism of formation of monodispersed hydrosols. *J Am Chem Soc* **1950**, *72*, 4847-4854.
33. Liao, H.-G., Niu, K. and Zheng, H. Observation of growth of metal nanoparticles. *Chem Commun* **2013**, *49*, 11720-11727.

34. Neveu, S., Bee, A., Robineau, M. and Talbot, D. Size-selective chemical synthesis of tartrate stabilized cobalt ferrite ionic magnetic fluid. *J Colloid Interf Sci* **2002**, *255*, 293-298.
35. Odenbach, S. *Colloidal magnetic fluids: basics, development and application of ferrofluids*, Springer: 2009, 438.
36. Huang, W., Shen, C., Liao, S. and Wang, X. Study on the ferrofluid lubrication with an external magnetic field. *Tribology Letters* **2011**, *41*, 145-151.
37. NanoTech, O. *Iron Oxide Nanoparticles*, <https://www.oceannanotech.com/products-type/iron-oxide-nanoparticles-5-30nm.html>, letzter Zugriff: **05.04.2020**.
38. Micromod *Magnetische Partikel: nanomag, perimag, synomag*, [https://www.micromod.de/daten/File/downloads/Broschueren\\_Brochures/Application%20brochure%20magnetic%20micro-%20and%20nanoparticles/Application%20brochure%20magnetic%20micro-%20and%20nanoparticles\\_p.pdf](https://www.micromod.de/daten/File/downloads/Broschueren_Brochures/Application%20brochure%20magnetic%20micro-%20and%20nanoparticles/Application%20brochure%20magnetic%20micro-%20and%20nanoparticles_p.pdf), letzter Zugriff: **05.04.2020**.
39. Rogosnitzky, M. and Branch, S. Gadolinium-based contrast agent toxicity: a review of known and proposed mechanisms. *Biometals* **2016**, *29*, 365-376.
40. Sun, C., Lee, J. S. and Zhang, M. Magnetic nanoparticles in MR imaging and drug delivery. *Advanced drug delivery reviews* **2008**, *60*, 1252-1265.
41. Indira, T. and Lakshmi, P. Magnetic nanoparticles—a review. *Int. J. Pharm. Sci. Nanotechnol* **2010**, *3*, 1035-1042.
42. Salunkhe, A. B., Khot, V. M. and Pawar, S. Magnetic hyperthermia with magnetic nanoparticles: a status review. *Current topics in medicinal chemistry* **2014**, *14*, 572-594.
43. Biederer, S., Knopp, T., Sattel, T., Lüdtke-Buzug, K., Gleich, B., Weizenecker, J., Borgert, J. and Buzug, T. Magnetization response spectroscopy of superparamagnetic nanoparticles for magnetic particle imaging. *Journal of Physics D: Applied Physics* **2009**, *42*, 205007.
44. Ludwig, F., Remmer, H., Kuhlmann, C., Wawrzik, T., Arami, H., Ferguson, R. M. and Krishnan, K. M. Self-consistent magnetic properties of magnetite tracers optimized for magnetic particle imaging measured by ac susceptometry, magnetorelaxometry and magnetic particle spectroscopy. *J Magn Magn Mater* **2014**, *360*, 169-173.
45. Ebrahimi, M. A short review on Ferrofluids surface modification by natural and biocompatible polymers. *Nanomedicine Journal* **2016**, *3*, 155-158.
46. Goldfarb, R. B. and Fickett, F. R. *Units for Magnetic Properties*, [https://www.nist.gov/system/files/documents/pml/electromagnetics/magnetics/magnetic\\_units.pdf](https://www.nist.gov/system/files/documents/pml/electromagnetics/magnetics/magnetic_units.pdf), letzter Zugriff: **06.04.2020**.
47. Franken, P. and Liebes Jr, S. Magnetic moment of the proton in Bohr magnetons. *Physical Review* **1956**, *104*, 1197.
48. Heintze, J. *Lehrbuch zur Experimentalphysik Band 3: Elektrizität und Magnetismus*, 1, Springer Spektrum: Heidelberg, **2016**, 373.

49. Velasco, S. and Román, F. Determining the Curie temperature of iron and nickel. *The PhySiCS TeACher* **2007**, *45*, 387-389.
50. Van der Zaag, P., Ijiri, Y., Borchers, J. A., Feiner, L., Wolf, R., Gaines, J., Erwin, R. and Verheijen, M. Difference between blocking and Néel temperatures in the exchange biased Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/CoO system. *Physical Review Letters* **2000**, *84*, 6102.
51. Morton, J. J. Magnetic properties of materials. *JJLM Trinity* **2012**, 1-6.
52. Bloch, F. Über die Quantenmechanik der Elektronen in Kristallgittern. *Zeitschrift für Physik* **1929**, *52*, 555-600.
53. Erdmann, M. and Flügge, G. *Experimentalphysik 6: Elektrizität, Magnetismus*, 1, Springer Spektrum: Heidelberg, **2012**, 140.
54. Ma, B.-M. and Narasimhan, K. NdFeB magnets with higher Curie temperature. *Ieee T Magn* **1986**, *22*, 916-918.
55. Webcraft *Datenblatt NdFeB*, [https://www.supermagnete.de/data\\_sheet\\_Q-05-05-03-N52N.pdf](https://www.supermagnete.de/data_sheet_Q-05-05-03-N52N.pdf), letzter Zugriff: **23.02.2020**.
56. Ludwig, F., Balceris, C., Jonasson, C. and Johansson, C. Analysis of AC Susceptibility Spectra for the Characterization of Magnetic Nanoparticles. *Ieee T Magn* **2017**, *53*, 6100904-6100908.
57. York, D. Magnetic blocking temperature. *Earth and Planetary Science Letters* **1978**, *39*, 94-97.
58. Palmer, W. Magnetocrystalline anisotropy of magnetite at low temperature. *Physical Review* **1963**, *131*, 1057.
59. Virden, A., Wells, S. and O'Grady, K. Physical and magnetic properties of highly anisotropic cobalt ferrite particles. *J Magn Magn Mater* **2007**, *316*, e768-e771.
60. Simon, M. and Geim, A. Diamagnetic levitation: Flying frogs and floating magnets. *J Appl Phys* **2000**, *87*, 6200-6204.
61. McCoy, B. M. and Wu, T. T. *The two-dimensional Ising model*, Courier Corporation: **2014**, 480.
62. Henschler, D. New approaches to a definition of threshold values for "irreversible" toxic effects? *Archives of toxicology* **1974**, *32*, 63-67.
63. Apostoli, P. Criteria for the definition of reference values for toxic metals. *Sci Total Environ* **1992**, *120*, 23-37.
64. Khlebtsov, N. and Dykman, L. Biodistribution and toxicity of engineered gold nanoparticles: a review of in vitro and in vivo studies. *Chemical Society Reviews* **2011**, *40*, 1647-1671.
65. Gaffet, E. Nanomaterials: a review of the definitions, applications, health effects. How to implement secure development. **2011**, 1-18.
66. LeBeau, J. E. The role of the LD50 determination in drug safety evaluation. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* **1983**, *3*, 71-74.

67. Mariani, V., Ponti, J., Giudetti, G., Broggi, F., Marmorato, P., Gioria, S., Franchini, F., Rauscher, H. and Rossi, F. Online monitoring of cell metabolism to assess the toxicity of nanoparticles: The case of cobalt ferrite. *Nanotoxicology* **2012**, *6*, 272-287.
68. Bossi, E., Zanella, D., Gornati, R. and Bernardini, G. Cobalt oxide nanoparticles can enter inside the cells by crossing plasma membranes. *Sci Rep-Uk* **2016**, *6*, 1-9.
69. Sun, T. and Morgan, H. Single-cell microfluidic impedance cytometry: a review. *Microfluidics and Nanofluidics* **2010**, *8*, 423-443.
70. Janko, C., Munoz, L., Chaurio, R., Maueröder, C., Berens, C., Lauber, K. and Herrmann, M. *Navigation to the Graveyard-Induction of Various Pathways of Necrosis and Their Classification by Flow Cytometry*, Humana Press: Totowa, NJ, **2013**, 13.
71. Watson, J. V. *Introduction to flow cytometry*, Cambridge University Press: **2004**, 460.
72. Ansari, A. A., Hasan, T. N., Syed, N. A., Labis, J. P. and Alshatwi, A. A. In-vitro cytotoxicity and cellular uptake studies of luminescent functionalized core-shell nanospheres. *Saudi J Biol Sci* **2017**, *24*, 1392-1403.
73. ThermoFisher *MitoProbe™ DiIC1(5) Mitochondrial Membrane Potential Protocol*, <https://www.thermofisher.com/de/de/home/references/protocols/cell-and-tissue-analysis/flow-cytometry-protocol/apoptosis/mitoprobe-assay-kit-for-flow-cytometry.html#prot1>, letzter Zugriff: **06.04.2020**.
74. Simon, H. B. Hyperthermia. *New England Journal of Medicine* **1993**, *329*, 483-487.
75. Chou, C. Radiofrequency hyperthermia in cancer therapy. *Chapter 941n Biologic Effects of Nonionizing Electromagnetic Fields*, CRC Press, Inc **1995**, 1424-1428.
76. Falk, M. and Issels, R. Hyperthermia in oncology. *International Journal of Hyperthermia* **2001**, *17*, 1-18.
77. Hahn, G. M. *Hyperthermia and cancer*, Springer Science & Business Media: **2012**, 298.
78. Habash, R. W. Y. *Bioeffects and Therapeutic Applications of Electromagnetic Energy*, CRC Press: Boca Raton, FL, **2008**, 16.
79. Moroz, P., Jones, S. K. and Gray, B. N. Magnetically mediated hyperthermia: current status and future directions. *International Journal of Hyperthermia* **2002**, *18*, 267-284.
80. Yamagata, N., Murata, S. and Torii, T. The cobalt content of human body. *Journal of Radiation Research* **1962**, *3*, 4-8.
81. Simonsen, L. O., Harbak, H. and Bennekou, P. Cobalt metabolism and toxicology-A brief update. *Sci Total Environ* **2012**, *432*, 210-215.
82. Rosensweig, R. E. Heating magnetic fluid with alternating magnetic field. *J Magn Magn Mater* **2002**, *252*, 370-374.
83. Habash, R. W. Y. Therapeutic hyperthermia. *Hand Clinic* **2018**, *157*, 853-868.
84. Bonczak, B. and Dabrowski, J. A school experiment to confirm Abbe's theory. *Physics Education* **1980**, *15*, 235.
85. Fonseca, E., Monken, C. and Pádua, S. Measurement of the de Broglie wavelength of a multiphoton wave packet. *Physical review letters* **1999**, *82*, 2868-2871.

## Quellenverzeichnis

---

86. ThermoFisher *Tecnai G<sup>2</sup> Spirit TWIN / BioTWIN*, [http://www.charfac.umn.edu/instruments/tecnai\\_spirit.pdf](http://www.charfac.umn.edu/instruments/tecnai_spirit.pdf), letzter Zugriff: **06.04.2020**.
87. Schärfl, W. *Light scattering from polymer solutions and nanoparticle dispersions*, Springer Science & Business Media: **2007**, 191.
88. Einstein, A. Über die von der molekularkinetischen Theorie der Wärme geforderte Bewegung von in ruhenden Flüssigkeiten suspendierten Teilchen. *Annalen der Physik* **1905**, *322*, 549-560.
89. MicroSense *EZ VSM Brochure*, <http://www.microsense.net/60ff2c5e-3498-4cdf-b00e-bf7f8d74d28e/download.htm>, letzter Zugriff: **06.04.2020**.
90. Sadiku, M. N. O. and Sadiku, P. E. E. M. N. O. *Elements of Electromagnetics*, Oxford University Press: **2001**, 872.
91. Ashcroft, N. W. and Mermin, N. D. *Solid state physics*, New York: Holt, Rinehart and Winston: **1976**, 14.
92. Patterson, A. The Scherrer formula for X-ray particle size determination. *Physical review* **1939**, *56*, 978.
93. Baker, M. Is There A Reproducibility Crisis? *Nature* **2016**, *533*, 452-454.
94. Popovic, R. S. *Hall effect devices*, CRC Press: **2003**, 420.
95. Mlejnek, P., Vopálenský, M. and Ripka, P. AMR current measurement device. *Sensors and Actuators A: Physical* **2008**, *141*, 649-653.
96. Bosch, R. *Bosch GTC 400 C Professional - Technische Daten*, <https://www.bosch-professional.com/de/de/products/gtc-400-c-0601083101>, letzter Zugriff: **06.04.2020**.
97. Haynes, W. M. *Handbook of Chemistry and Physics*, CRC Press: **2011**, 2664.
98. Weidmann *FOTEMP1-OEM-PLUS*, [http://www.optocon.de/fileadmin/media/pdfs/2019/OEM\\_plus\\_20190418.pdf](http://www.optocon.de/fileadmin/media/pdfs/2019/OEM_plus_20190418.pdf), letzter Zugriff: **23.02.2020**.
99. Pack, R. *RUPALIT Safety*, <https://www.packlitzwire.de/produkte/hochfrequenzlitzen/rupalit-safety/>, letzter Zugriff: **23.02.2020**.
100. Meeker, D. *Finite Element Method Magnetics*, <http://www.femm.info/wiki/HomePage>, letzter Zugriff: **23.02.2020**.
101. Ruderer *technicoll 9554*, <https://www.technicoll.de/klebstoff/technicoll-9554.html>, letzter Zugriff: **23.02.2020**.
102. Ruderer *technicoll 9430-1*, <https://www.technicoll.de/klebstoff/technicoll-9430-1.html>, letzter Zugriff: **23.02.2020**.
103. Redpitaya *Swiss Army Knife for Engineers*, <https://www.redpitaya.com/129/about-us>, letzter Zugriff: **23.02.2020**.
104. Redpitaya *Redpitaya Read the Docs*, <https://redpitaya.readthedocs.io/en/latest/appsFeatures/apps-featured/oscSigGen/osc.html#specifications>, letzter Zugriff: **23.02.2020**.
105. Thomann *the t.amp TSA 2200 Endstufe*, [https://www.thomann.de/de/the\\_tamp\\_tsa\\_2200.htm](https://www.thomann.de/de/the_tamp_tsa_2200.htm), letzter Zugriff: **23.02.2020**.

- 
106. VISHAY *LPS 800 - Datasheet*, [www.farnell.com/datasheets/2245281.pdf](http://www.farnell.com/datasheets/2245281.pdf), letzter Zugriff: **23.02.2020**.
107. Roth, C. <https://www.carlroth.com/de/de/autosamplervials-probenflaeschchen/probenflaeschchen-rotilabo-4-ml-mit-gewinde/p/e152.1>, letzter Zugriff: **23.02.2020**.
108. Sensitec *CMS3025 Datasheet*, <https://docs.rs-online.com/0840/0900766b81666e66.pdf>, letzter Zugriff: **23.02.2020**.
109. Gratz, M. and Tschope, A. Size Effects in the Oscillatory Rotation Dynamics of Ni Nanorods in Poly(ethylene oxide) Solutions. *Macromolecules* **2019**, *52*, 6600-6612.
110. Koczur, K. M., Mourdikoudis, S., Polavarapu, L. and Skrabalak, S. E. Polyvinylpyrrolidone (PVP) in nanoparticle synthesis. *Dalton Transactions* **2015**, *44*, 17883-17905.
111. Saraswathy, A., Nazeer, S. S., Jeevan, M., Nimi, N., Arumugam, S., Harikrishnan, V. S., Varma, P. H. and Jayasree, R. S. Citrate coated iron oxide nanoparticles with enhanced relaxivity for in vivo magnetic resonance imaging of liver fibrosis. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* **2014**, *117*, 216-224.
112. Nappini, S., Magnano, E., Bondino, F., Pis, I., Barla, A., Fantechi, E., Pineider, F., Sangregorio, C., Vaccari, L., Venturelli, L. and Baglioni, P. Surface Charge and Coating of CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> Nanoparticles: Evidence of Preserved Magnetic and Electronic Properties. *J Phys Chem C* **2015**, *119*, 25529-25541.
113. Allaadini, G., Tasirin, S. M. and Aminayi, P. Magnetic properties of cobalt ferrite synthesized by hydrothermal method. *International Nano Letters* **2015**, *5*, 183-186.
114. George, T., Sunny, A. T. and Varghese, T. Magnetic properties of cobalt ferrite nanoparticles synthesized by sol-gel method. *Iop Conf Ser-Mat Sci* **2015**, *73*, 1-3.
115. Al Lehyani, S., Hassan, R., Alharbi, A., Alomayri, T. and H., A. Magnetic Hyperthermia using Cobalt Ferrite Nanoparticles: The Influence of Particle Size. *International Journal of Advancements in Technology* **2017**, *8*, 1000196-1000201.
116. Yoshida, T. and Enpuku, K. Simulation and Quantitative Clarification of AC Susceptibility of Magnetic Fluid in Nonlinear Brownian Relaxation Region. *Jpn J Appl Phys* **2009**, *48*, 127002-1-127002-7.
117. Tabish, T. A., Ashiq, M. N., Ullah, M. A., Iqbal, S., Latif, M., Ali, M., Ehsan, M. F. and Iqbal, F. Biocompatibility of cobalt iron oxide magnetic nanoparticles in male rabbits. *Korean J Chem Eng* **2016**, *33*, 2222-2227.
118. Pasukoniene, V., Mlynska, A., Steponkiene, S., Poderys, V., Matulionyte, M., Karabanovas, V., Statkute, U., Purviniene, R., Krasko, J. A., Jagminas, A., Kurtinaitiene, M., Strioga, M. and Rotomskis, R. Accumulation and biological effects of cobalt ferrite nanoparticles in human pancreatic and ovarian cancer cells. *Medicina-Lithuania* **2014**, *50*, 237-244.

119. Rehberg, I., Richter, R., Hartung, S., Lucht, N., Hankiewicz, B. and Friedrich, T. Measuring magnetic moments of polydisperse ferrofluids utilizing the inverse Langevin function. *Phys Rev B* **2019**, *100*, 134425-1-134425-5.
120. Stöber, W., Fink, A. and Bohn, E. Controlled Growth of Monodisperse Silica Spheres in Micron Size Range. *J Colloid Interf Sci* **1968**, *26*, 62-69.
121. Zou, J., Peng, Y. G. and Tang, Y. Y. A facile bi-phase synthesis of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub> core-shell nanoparticles with tunable film thicknesses. *Rsc Adv* **2014**, *4*, 9693-9700.
122. Park, S. J., Kim, Y. J. and Park, S. J. Size-Dependent Shape Evolution of Silica Nanoparticles into Hollow Structures. *Langmuir* **2008**, *24*, 12134-12137.
123. Chen, Y., Chen, H. R., Guo, L. M., He, Q. J., Chen, F., Zhou, J., Feng, J. W. and Shi, J. L. Hollow/Rattle-Type Mesoporous Nanostructures by a Structural Difference-Based Selective Etching Strategy. *Acs Nano* **2010**, *4*, 529-539.
124. Liu, Z. H., Chen, L. X., Ye, X. S., Yu, H. G., Li, J. and Zeng, F. L. Selective basic etching of bifunctional core-shell composite particles for the fabrication of organic functionalized hollow mesoporous silica nanospheres. *New J Chem* **2016**, *40*, 825-831.
125. Shi, J. L. Synthesis of Hollow Mesoporous Silica Nanoparticles by Silica-Etching Chemistry for Biomedical Applications. *Springer Theses-Reco* **2016**, 31-46.
126. Ding, H. L., Zhang, Y. X., Xu, S. C. and Li, G. H. A wrinkle to sub-100 nm yolk/shell Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub> nanoparticles. *Nano Res* **2016**, *9*, 3632-3643.
127. Kato, H., Taoka, T., Nishikata, S., Sazaki, G., Yamada, T., Czajka, R., Wawro, A., Nakajima, K., Kasuya, A. and Suto, S. Preparation of an ultraclean and atomically controlled hydrogen-terminated si(111)-(1x1) surface revealed by high resolution electron energy loss spectroscopy, atomic force microscopy, and scanning Tunneling microscopy: Aqueous NH<sub>4</sub>F etching process of si(111). *Jpn J Appl Phys 1* **2007**, *46*, 5701-5705.
128. Masalov, V. M., Sukhinina, N. S., Kudrenko, E. A. and Emelchenko, G. A. Mechanism of formation and nanostructure of Stober silica particles. *Nanotechnology* **2011**, *22*, 275718.
129. Karg, M., Pastoriza-Santos, I., Liz-Marzan, L. M. and Hellweg, T. A versatile approach for the preparation of thermosensitive PNIPAM core-shell microgels with nanoparticle cores. *Chemphyschem* **2006**, *7*, 2298-2301.
130. Nack, A. Particle-matrix interactions in ferrogels containing shape-anisotropic, magnetic nanoparticles. Dr. rer. nat.-University of Rostock, Rostock, **24.05.2017**.
131. Märkert, C., Fischer, B. and Wagner, J. Small-angle scattering from spindle-shaped colloidal hematite particles in external magnetic fields. *Journal of Applied Crystallography* **2011**, *44*, 441-447.
132. Farahmandjou, M., Honarbakhsh, S. and Behrouzinia, S. PVP-Assisted Synthesis of Cobalt Ferrite (CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>) Nanorods. *Phys Chem Res* **2016**, *4*, 655-662.
133. Ji, G. B., Tang, S. L., Ren, S. K., Zhang, F. M., Gu, B. X. and Du, Y. W. Simplified synthesis of single-crystalline magnetic CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> nanorods by a surfactant-assisted hydrothermal process. *Journal of Crystal Growth* **2004**, *270*, 156-161.

134. Wang, Y., Biradar, A. V., Duncan, C. T. and Asefa, T. Silica nanosphere-supported shaped Pd nanoparticles encapsulated with nanoporous silica shell: Efficient and recyclable nanocatalysts. *J Mater Chem* **2010**, *20*, 7834-7841.
135. Mears, S. J., Deng, Y., Cosgrove, T. and Pelton, R. Structure of Sodium Dodecyl Sulfate Bound to a Poly(NIPAM) Microgel Particle. *Langmuir* **1997**, *13*, 1901-1906.
136. DGUV *GESTIS-Stoffdatenbank*, <https://www.dguv.de/ifa/gestis/gestis-stoffdatenbank/index.jsp>, letzter Zugriff: **16.04.2020**.

Gefahrstoffe & KMR-Substanzen

Substanz	Piktogramme	H-Sätze	P-Sätze
Ammoniak		290, 314, 335, 400	260, 273, 280, 301+330+331, 303+361+353, 305+351+338
Ammoniumeisensulfat	kein Gefahrstoff nach GHS		
Ammoniumfluorid		301+311+331	280, 302+352, 304+340, 308+310
Cetyltrimethylammoniumbromid		302, 315, 318, 335, 373, 410	273, 280, 302+352, 305+351+338, 314
Cobalt(II)-chlorid		350i, 360F, 302, 317, 334, 341, 410	201, 273, 280, 302+352, 304+340, 342+311
Cobalt(II)-nitrat		272, 302, 317, 334, 350i, 341, 360F, 410	201, 210, 220, 280, 308+313, 370+378
Cobalt(II)-sulfat		302, 317, 334, 341, 350i, 360F, 410	201, 273, 280, 302+352, 304+340, 342+311
Eisen(II)-chlorid		302, 314	280, 305+351+338, 310
Eisen(III)-chlorid		302, 315, 318	280, 301+312+330, 302+352, 305+351+338, 310
Eisen(III)-nitrat		272, 315, 319	302+352, 305+351+338

## Gefahrstoffe & KMR-Substanzen

Eisen(III)-sulfat		302, 315, 318	280, 301+312+330, 302+352, 305+351+338, 310
Essigsäure		226, 314	210, 280, 301+330+331, 303+361+353, 305+351+338
Ethanol		225, 319	210, 240, 305+351+338, 403+233
Ethylenglykol		302, 373	301+312+330
Glutaraldehyd		301, 330, 314, 317, 334, 335, 400, 311, EUH071	-
Glycerin	kein Gefahrstoff nach GHS		
N-Isopropylacrylamid		302, 319	305+351+338
Hydrazin (wässrige Lösung)		301+311, 330, 314, 317, 350, 410	201, 260, 273, 280, 304+340+310, 305+351+338
Kaliumperoxodisulfat		272, 302, 315, 317, 319, 334, 335	220, 261, 280, 305+351+338, 342+311
N,N'-Methylenbis(acrylamid)		302	301+312+330
Natriumcarbonat		319	260, 305+351+338
Natriumdihydrogenphosphat	kein Gefahrstoff nach GHS		
Natriumdodecylsulfat		228, 302+332, 315, 318, 335, 412	210, 261, 280, 301+312+330, 305+351+331, 310, 370+378

## Gefahrstoffe & KMR-Substanzen

Natriumhydroxid		290, 314	280, 301+330+331, 305+351+338, 308+310
Natriumsulfit	kein Gefahrstoff nach GHS		
Natriumtartrat	kein Gefahrstoff nach GHS		
Phosphorsäure		290, 314	280, 301+330+331, 305+351+338, 308+310
Polyethylenglykol (>600 g/mol)	kein Gefahrstoff nach GHS		
Polyvinylpyrrolidon	kein Gefahrstoff nach GHS		
Salpetersäure		272, 290, 314, 330, EUH071	221, 280, 301+330+331
Salzsäure		290, 314, 335	260, 280, 303+361+353, 304+340+310, 305+351+338
Tetramethylammoniumhydroxid		300+310, 314, 370, 372, 411	273, 280, 301+330+331, 302+352, 305+351+338, 308+310
Tetraethylorthosilicat		225, 332, 319, 334	210, 261, 280, 304+340, 305+351+338
Trimethoxysilylpropylmethacrylat	kein Gefahrstoff nach GHS		
Trinatriumcitrat	kein Gefahrstoff nach GHS		
Zitronensäure		319	280, 305+351+338, 337+313

Die Gefahrstoffdaten wurden aus der GESTIS-Stoffdatenbank des Instituts für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung entnommen.<sup>[136]</sup>

Im Folgenden sind Substanzen, die über eine KMR Einstufung der Kategorie 1A oder 1B verfügen, erneut unter Nennung der etwa eingesetzten Menge aufgelistet.

<b>Substanz</b>	<b>Kategorie</b>	<b>Anzahl der Experimente</b>	<b>Kumulative Menge</b>
Cobalt(II)-chlorid	1B(K), 1B(R)	25	30 g
Cobalt(II)-nitrat	1B(K), 1B(R)	75	100 g
Cobalt(II)-sulfat	1B(K), 1B(R)	5	2.5 g
Hydrazin	1B(K), 1B(R)	50	50 mL

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich die Gelegenheit nutzen und mich bei allen direkt und indirekt Beteiligten an der Ausgestaltung meiner Promotion zu bedanken.

Zuallererst möchte ich mich bei Frau Dr. Birgit Hankiewicz für die interessante Themenstellung innerhalb des SPP1681 sowie das damit verbundene Vertrauen bedanken. Es soll aber nicht bei dieser Standardfloskel bleiben. Birgit, ich danke Dir für die außerordentliche Betreuung und die große Freiheit bei der Ausgestaltung des Themas. Du warst auch in Deiner Elternzeit immer bei Fragen zu erreichen und hattest stets hilfreiche Ideen. Nicht zuletzt möchte ich Dir dafür danken, dass Du auch in Krisenzeiten immer um die persönliche und finanzielle Sicherheit nicht nur Deiner Schützlinge, sondern aller Mitglieder des Arbeitskreises besorgt warst und bist und Dich soweit möglich um schnelle Lösungen kümmerst.

Auch bei Prof. Dr. Volker Abetz möchte ich mich an dieser Stelle bedanken. Ich danke Dir für die große Freiheit die Du Birgit, und damit nicht zuletzt mir, bei ihrer Forschung gibst und auch wenn das Thema doch weit von Deiner eigentlichen fachlichen Ausrichtung abweicht. Du warst stets hilfsbereit und warst zur Verfügung, wenn es Probleme gab. Auch danke ich Dir schon vorab dafür, dass Du den Vorsitz bei meiner Disputation übernehmen wirst. Außerdem möchte ich mich bei Prof. Dr. Horst Weller für die Übernahme des Zweitgutachtens bedanken. Ich danke Ihnen herzlich, dass Sie sich trotz aller Widrigkeiten derzeit bereit erklärt haben, meine Arbeit zu begutachten. Auch danken möchte Prof. Dr. Wolfgang Maison und Prof. Dr. Tobias Beck, die sich bereit erklärt haben meiner Disputation als Prüfer beizuwohnen. Weiterhin möchte ich mich bei Birgit

Hankiewicz, Felix Lauterbach und Stephan Hinrichs für das abschließende Lektorat meiner Arbeit bedanken.

An dieser Stelle möchte ich auch meinen Praktikanten und Bachelorstudenten sowie unseren HiWis danken, die mir tatkräftig bei der Durchführung dieses Projekts geholfen haben, insbesondere seien Patrick und Catharina als Bachelorstudenten und Elena, Max und Larissa als HiWis an dieser Stelle genannt.

Ab hier fällt es mir nunmehr schwer mich in ‚korrekter‘ Reihenfolge bei allen zu bedanken und fange daher einfach irgendwo an und hoffe, dass ich niemanden vergesse. Zunächst einmal möchte ich mich bei meinem SPP Mitstreiter Stephan bedanken. Du warst nicht nur fachlich immer da, wenn es komplexe Sachverhalte zu diskutieren gab, sondern hast mich auf den unzähligen Untergruppentreffen stets als sehr angenehmer Reisepartner begleitet. Auch wenn die Vorbereitungen ätzend waren, werden mir unsere gemeinsamen Dienstreisen und die genialen Unterbringungen, für die wir eindeutig ein Talent hatten, fehlen. Ich glaube wir sollten zum fünfjährigen Jubiläum noch einmal im Ristorante Lavinia einkehren. Außerdem sollten wir uns jeden Sommer zur Verköstigung des Trendgetränks des Sommers wieder treffen!

Felix sei an dieser Stelle noch einmal gesondert erwähnt, da er stets mit Hilfestellungen bei Rechenproblemen oder sonstigen Fragen zur Verfügung stand. Du warst stets eine große Hilfe, wenn es um fachliche, programmiertechnische aber insbesondere auch ästhetische Fragen in Bezug auf die Darstellung von Daten ging. Auch Iklima war stets mit offenem Ohr zur Stelle.

Auch danken möchte ich meinen über die Zeit doch zahlreichen Bürokollegen danken. Angefangen hat es mit Steffen, der mich über seine sehr gute Betreuung während der Masterarbeit im Arbeitskreis gehalten hat. Mit dem Bürowechsel ins

## Danksagung

---

Mädelsbüro hat sich die Lebhaftigkeit eindeutig gesteigert. Ich möchte mich bei Betty, Elaine, später Maggie, Merlina und Sascha für die lustigen Tage im Büro bedanken. Sascha, Du musst nun als vollwertige Frau an meiner Stelle die Stellung halten.

Außerdem danke ich Betty und Steffen, bei ‚Runde 2‘ zusätzlich noch Felix, für die nicht nur fachlich interessanten Dienstreisen nach Istanbul und Lyon. Die beiden Konferenzen werden auf jeden Fall in lebhafter Erinnerung bleiben, da doch einiges passiert ist. Ich vermisse das raffinierte Salatdressing aus Istanbul noch heute und ich erwarte immer noch mein Eis!

Auch beim restlichen Arbeitskreis, der bisher noch unerwähnt geblieben sind möchte ich mich bedanken. JC, Philipp, Tilman: Auch wenn wir fachlich wenig bis keine Überschneidungen hatten, danke ich Euch für die allgemein nette Atmosphäre im Arbeitskreis.

Ich möchte zusätzlich Almut Barck und später Margarethe Fritz für die Messungen am XRD danken. Martin möchte ich für die stets ideenreiche Hilfe beim Aufbau von Geräten danken. Der Werkstatt um Siegfried Uselis möchte ich für die tadellose Arbeit danken.

Die Mitglieder des SPP1681 seien an dieser Stelle noch einmal dankend erwähnt. Allgemein war das Projekt, vor allem im Vergleich mit anderen Projekten, die ich am Rande miterleben durfte, sehr fruchtbar. Es sind viele Kooperationen entstanden und auch stets interessante Gespräche geführt worden. Insbesondere möchte ich Ralf und Sebastian für die umfangreiche Kooperation danken. Ohne Sebastian hätte ich so manche Elektronikfragestellung nicht lösen können. Ich danke in diesem Hinblick auch Frank Ludwig, Thilo Viereck und Hilke Remmer für die Gastfreundschaft während meines Aufenthalts in Braunschweig. In diesem

Zuge möchte ich auch Jan Flügge bei der Hilfe zur vor Ort Fertigstellung der Hyperthermieanlage danken. Auch bei Dietmar Eberbeck, Maik Liebl, Andreas Weidner und Andreas Tschöpe möchte ich für die fruchtbaren Diskussionen bedanken und hoffe, dass es Eure Forschung weiterbringen konnte! Entkoppelt vom 1681 möchte ich mich noch bei Ingo Rehberg und Reinhard Richter für die Kooperation bedanken!

Nicht zuletzt möchte ich mich bei Sigrid Zeckert für die Abnahme von unendlich viel Bürokratiequatsch bedanken. Du warst nicht nur bei privaten Sorgen für uns da, sondern hast uns so viel Verwaltungskram abgenommen und uns damit vor dem Wahnsinn bewahrt, danke! Auch dankend erwähnt seien in diesem Zuge Marion Manin und Martina Krasa, die während Sigis krankheitsbedingter Abwesenheit ebenfalls immer zur Verfügung standen.

Fernab der Arbeit möchte ich mich bei allen Teilnehmern unserer kreativen Spiele-, Grill- und ‚wie auch sonst die Ausrede zum exzessiven Alkoholkonsum war‘-Abende, bedanken. Bedanken möchte ich mich bei der Wasserskifraktion Philipp und Stephan. Auf dass wir bald wieder im Wasser landen werden! Auch die Warcraftfraktion um Sascha, Stephan und Tilman sei dankend erwähnt!

Ich möchte mich zudem bei Jan-Hendrik, Fridtjof und Simon für die zahlreichen Festivalbesuche bedanken und dafür, dass Ihr mir das Studium erträglicher gemacht habt. Danken möchte für letzteres auch Ben, Deborah und Patrick. Ich glaube ohne Euch wäre das Studium nicht überlebbbar gewesen.

Im privaten Umfeld möchte ich vor allem Sandra danken, dafür, dass sie meine Launen (täglich) ausgehalten hat und insbesondere in den letzten drei Monaten mit meinem kompletten Fernbleiben ausgekommen ist. Ich bin gespannt was die Zukunft für uns bereit hält!

## Danksagung

---

Auch meinen Eltern, hierbei seien meine nichtleiblichen Elternteile selbstverständlich miteingeschlossen, möchte ich für die Unterstützung seit meinem Auszug 2010 herzlich danken. Nicht nur habt ihr mein Studium unterstützt, sondern mir auch bei außergewöhnlichen Belastungen wie Umzügen immer unterstützend zur Seite gestanden habt, vielen Dank!

## Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich diese Arbeit selbstständig verfasst und ich keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel – insbesondere keine im Quellenverzeichnis nicht benannten Internet-Quellen – benutzt habe und die Arbeit von mir vorher nicht in einem anderen Prüfungsverfahren eingereicht wurde. Die eingereichte schriftliche Fassung entspricht der auf dem elektronischen Speichermedium. Ich bin damit einverstanden, dass die Dissertation veröffentlicht wird.

-----

Ort, Datum, Unterschrift

