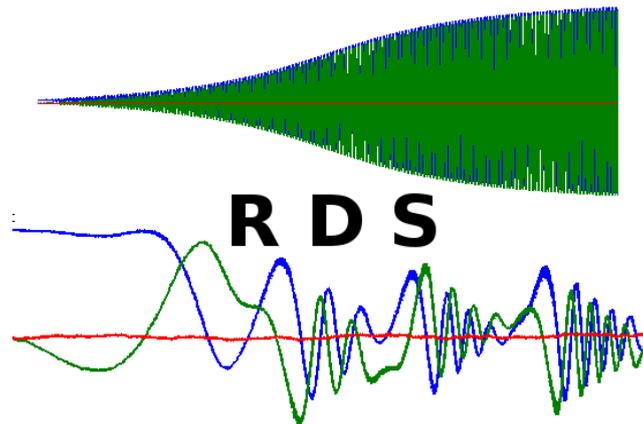


Rotationsdriftspektroskopie



Dissertation zur Erlangung des
naturwissenschaftlichen Doktorgrades
der Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Martin Andreas Rückert
aus Würzburg

Würzburg 2021

Eingereicht am:
bei der Fakultät für Physik und Astronomie

1. Gutachter:
2. Gutachter:
3. Gutachter:
der Dissertation

Vorsitzende(r):

1. Prüfer:
2. Prüfer:
3. Prüfer:
im Promotionskolloquium

Tag des Promotionskolloquiums:

Doktorurkunde ausgehändigt am:

Inhalt

1	EINLEITUNG.....	1
1.1	BESTEHENDE VERFAHREN.....	3
1.2	MOTIVATION FÜR DIE ENTWICKLUNG DER ROTATIONSDRIFTSPEKTROSKOPIE.....	5
2	ABGRENZUNG ZU BESTEHENDEN VERFAHREN.....	7
2.1	MAGNETIC PARTICLE SPECTROSCOPY (MPS).....	8
2.2	MAGNETIC PARTICLE IMAGING (MPI).....	11
2.3	RELAXATIONEFFEKTE IN MPI.....	12
2.4	APPROXIMATION VON RELAXATIONEFFEKTEN IN MPI.....	13
2.5	NÄHERUNG FÜR DAS MPI SIGNAL IN 1D.....	15
2.6	VEKTORIELLE BESCHREIBUNG DES MPI SIGNALS.....	18
2.7	VERGLEICH ZWISCHEN LANGEVIN-GLEICHUNG UND APPROXIMATION FÜR MPI SIGNALE.....	19
2.8	DISKUSSION ZUM APPROXIMATIONSANSATZ.....	26
2.9	EINFLUSS DER RELAXATIONEFFEKTE AUF DAS MPI SIGNAL.....	27
2.10	RESÜMEE.....	28
3	THEORIE DER ROTATIONSDRIFTSPEKTROSKOPIE (RDS).....	29
3.1	MAGNETISCHE NANOPARTIKEL (MNPs).....	32
3.2	MAGNETISCHE AUSGANGSMATERIALIEN FÜR MNPs.....	33
3.3	NÉELRELAXATION UND BROWNSCHE RELAXATION.....	35
3.4	BEWEGUNGSGLEICHUNG VON MNPs IN ROTIERENDEN MAGNETISCHEN FELDERN.....	37
3.5	LANGEVIN-GLEICHUNG.....	38
3.6	ROTATIONSDRIFT.....	39
3.7	ROTATIONSDRIFT UND BROWNSCHE ROTATION.....	45
3.8	ROTATIONSDRIFT SUSPENDIERTER MNP-ENSEMBLES.....	47
3.9	RDS FÜR PARTIKELENSEMBLE MIT POLYDISPERSITÄT UND ROTATIONSDIFFUSION.....	49
3.10	RDS ECHOSEQUENZ.....	54
3.11	INITIALISIERUNG EINER RDS-MESSUNG.....	57
3.12	INITIALISIERUNG DURCH ORTHOGONALES FREQUENZMISCHEN.....	61
3.13	INITIALISIERUNG MIT STATISCHEN OFFSETFELDERN.....	63
3.14	AUSBLICK – THEORIE.....	65
3.14.1	<i>Multiparametrische Rotationsdriftspektroskopie (mRDS).....</i>	<i>65</i>
3.14.2	<i>Reibungstensor von MNPs und orthogonale statische Magnetfelder.....</i>	<i>68</i>
3.14.3	<i>Kopplung zwischen Brown- und Néelrelaxation.....</i>	<i>70</i>
3.14.4	<i>Analytische Berechnung der RDS Dynamik in 3D.....</i>	<i>71</i>
4	RDS HARDWARE.....	74
4.1	ANFORDERUNGEN AN DIE MAGNETISCHEN NANOPARTIKEL (MNPs).....	74
4.2	AUFBAU FÜR RDS-SEQUENZEN MIT ANFANGSPULS.....	75
4.3	VERMEIDUNG DER PULSANTWORT IN DER EMPFANGSKETTE DURCH BESSELFILTER.....	79
4.4	ERSETZUNG DES ANFANGSPULSES DURCH ORTHOGONALES FREQUENZMISCHEN.....	82
4.5	ERSETZUNG DES ANFANGSPULSES DURCH STATISCHE MAGNETFELDER.....	86
4.6	RESÜMEE.....	87
5	RDS-MESSUNGEN – TEIL I.....	90

5.1	MATERIALIEN UND METHODEN.....	90
5.2	RDS AN FERROMAGNETISCHEN PROBEN OBERHALB DES KRITISCHEN RADIUS.....	91
5.3	RDS AN MAGNETISCHEN MIKRO- UND NANOPARTIKELN.....	94
5.4	RDS AN SEDIMENTEN MAGNETISCHER NANOPARTIKEL.....	99
5.5	BIOSENSING MIT RDS UND FUNKTIONALISIERTEN MNPs.....	102
5.6	RESÜMEE.....	104
6	RDS-MESSUNGEN – TEIL II.....	106
6.1	RDS IM OFFSETFELD.....	109
6.2	MATERIAL UND METHODEN.....	110
6.3	MULTIPARAMETRISCHES RDS IM OFFSETFELD (mRDS).....	115
6.4	MESSUNGEN ZU RDS IM OFFSETFELD.....	116
6.5	RDS IM OFFSETFELD AN MNP-SUSPENSIONEN MIT HOHER RELAXATIONSDAUER.....	124
6.6	RESÜMEE – RDS IM OFFSETFELD.....	126
7	RDS UND RDI – AUSBLICK.....	128
7.1	WEITERENTWICKLUNG VON RDS-SPEKTROMETER UND RDS-SEQUENZEN.....	129
7.2	OPTIMIERUNG DER ALS MARKER VERWENDETEN MNP-SUSPENSIONEN.....	130
7.3	ERWEITERUNG UM RÄUMLICHE KODIERUNG ZU ROTATIONAL DRIFT IMAGING (RDI).....	132
7.4	RESÜMEE.....	134
8	ZUSAMMENFASSUNG.....	136
9	SUMMARY.....	140
10	ANHANG.....	143
11	VERÖFFENTLICHUNGEN.....	163
12	DANKSAGUNG.....	169
13	LITERATURVERZEICHNIS.....	170

1 Einleitung

Magnetische Mikro- und Nanopartikel haben sich in den vergangenen 20 Jahren zu einem vielseitigen Werkzeug in der biologischen und chemischen Forschung entwickelt [1,2,3,4,5]. Ihre Größe bis in den einstelligen Nanometerbereich macht die Partikeldynamik äußerst empfindlich für die Wechselwirkung mit der Umgebung auf molekularer Ebene. Je kleiner der Partikeldurchmesser, desto stärker wird ihre Beweglichkeit durch bspw. an die Partikeloberfläche bindende Moleküle beeinflusst. Wenn es darum geht, biologische Prozesse auf der molekularen Ebene erforschen bzw. auf dieser Ebene auch beeinflussen zu wollen, so zeigen sich Nanopartikel als eine vielversprechende Brücke zwischen Apparaturen im Labormaßstab und Vorgängen im Submikrometerbereich. Magnetische Nanopartikel (MNPs) können dank ihres Magnetismus durch äußere magnetische Felder beeinflusst werden und in selbigen zugleich auch als Signalgeber fungieren. Beides ist nicht-invasiv möglich, z.B. wenn die betreffenden MNPs in biologischen Geweben oder sonstigen nichtmagnetischen Materialien eingeschlossen sind. Bei fluoreszierenden Mikro- und Nanopartikeln ist die nicht-invasive Detektion in biologischem Gewebe aufgrund von Absorption nur sehr begrenzt möglich [2]. Magnetische Nanopartikel aus Eisenoxid haben im Vergleich zu anderen magnetischen Materialien den großen Vorteil, dass sie biologisch verträglich und auch vom menschlichen Stoffwechsel unproblematisch abgebaut werden können [6,7,8]. Darüber hinaus lässt sich die Wechselwirkung der MNPs mit ihrer Umgebung auch gezielt über eine entsprechende Funktionalisierung der Oberfläche steuern. Dabei werden spezielle Linkermoleküle auf der Partikeloberfläche angebracht, die sich nur an bestimmte Analyten wie bspw. Antikörper binden können. Dadurch lässt sich erreichen, dass die Nanopartikel sich bspw. an Zellwände bestimmter Zelltypen binden, oder die Nanopartikel werden durch entsprechende Moleküle querverbunden, so dass sich dadurch größere Aggregate aus diesen Partikeln formen [1,9]. Dieses durch spezifische Moleküle bewirkte Aggregieren von MNPs wird z.B. in [10,11] über das NMR (Nuclear Magnetic Resonance)-Signal detektiert. Dabei wird verwendet, dass das NMR-Signal bei Anwesenheit von aggregierten Partikeln schneller relaxiert als bei Anwesenheit von freien Partikeln. Der Grad der Verklusterung hängt von der Konzentration der entsprechenden Moleküle ab, was durch dessen Beeinflussung des NMR-Signals eine indirekte Quantifizierung dieser Moleküle ermöglicht. Dieser Effekt kann z.B für die schnelle Analyse von Biopsieproben genutzt werden [11]. MNPs zeigen sich in mehreren Aspekten als sehr vielversprechend und weisen vielfältige Anwendungsfelder im Bereich von Chemie, Biologie und Medizin auf.

In der vorliegenden Arbeit geht es um die Entwicklung einer Methode, welche die dynamischen Eigenschaften von MNPs und deren Änderung mit hoher Empfindlichkeit über die äußere Magnetisierung induktiv messen kann. Insbesondere geht es dabei um die viskose Rotationsreibung der MNPs in Suspension, da dieser Wert direkt durch das Anlagern von Molekülen an entsprechend funktionalisierte Partikeloberflächen beeinflusst wird und damit z.B. eine spezifische Konzentrationsmessung der betreffenden Moleküle möglich macht. Im Folgenden wird die spektroskopische Anwendung des Verfahrens betrachtet, jedoch ist die Möglichkeit, das Verfahren zugleich auch als Grundlage einer leistungsfähigen biologischen und klinischen Bildgebungsmethode verwenden zu können, eine wesentliche Motivation dieser Arbeit.

Das Grundprinzip des hier entwickelten Verfahrens basiert auf einem Verfahren, das auf der optischen Rotationsmessung einzelner magnetischer Mikropartikel in schwachen rotierenden Magnetfeldern mit einer Rotationsfrequenz von wenigen Hertz beruht [12,13,14]. Die magnetischen Mikropartikel in [13] haben eine funktionalisierte Oberfläche, so dass sich ein oder mehrere Bakterien an diese Oberfläche binden können. Binden sich Bakterien an die Partikeloberfläche, so erhöht sich die viskose Reibung. Oberhalb einer kritischen Feldstärke des magnetischen Rotationsfeldes, die von der viskosen Reibung abhängig ist, rotiert das Partikel synchron zum Rotationsfeld. Unterhalb dieser kritischen Feldstärke kann das Partikel dem Rotationsfeld aufgrund der viskosen Reibung nicht mehr synchron folgen und wird daher periodisch von diesem umrundet. Im zeitlichen Mittel resultiert eine Rotationsdrift, deren Rate stark abhängig von der Stärke des Rotationsfeldes und der viskosen Rotationsreibung ist. Diese beiden Abhängigkeiten machen das System als Sensorgrundlage besonders interessant. Der Übergang von synchroner zu asynchroner Partikelrotation bei Verringerung des Rotationsfeldes unterhalb einer kritischen Feldstärke weist eine sprunghafte Änderung in der Rotationsrate des Partikels auf. Arbeitet man nur geringfügig oberhalb der kritischen Feldstärke, erhält man folglich ein sehr empfindliches System, dessen maximal mögliche Empfindlichkeit theoretisch nur durch die thermisch bewirkte Rotationsdiffusion begrenzt wird. In [13] wird demonstriert, dass dieser Effekt über die optische Rotationsfrequenzmessung des Partikels die Detektion eines einzelnen Bakteriums ermöglicht. Für dieses Sensorkonzept kann zum einen das Verhalten unmittelbar bei der kritischen Feldstärke verwendet werden, die sich durch Änderung der viskosen Partikeloberflächenreibung verschiebt, oder es kann stattdessen weit unterhalb der kritischen Feldstärke gemessen werden, wo sich eine Verschiebung der Rotationsdriftfrequenz in Abhängigkeit von der viskosen Rotationsreibung ergibt.

Die vorliegende Arbeit widmet sich in einer analogen Weise der experimentellen Vermessung der Rotationsdrift von in Flüssigkeiten suspendierten MNPs in rotierenden Magnetfeldern. Jedoch geht es im Folgenden, im Gegensatz zu der oben erwähnten Arbeit, nicht um das Verhalten eines einzelnen Partikels, sondern um die Betrachtung von MNP-Suspensionen mit durchschnittlichen Partikeldurchmessern weit unterhalb von 1 μm in Form von großzahligen Ensembles. In einer derartigen Partikelkonfiguration ist es nicht mehr möglich, das individuelle Partikelverhalten direkt zu messen. Für nicht-invasive in-vivo Anwendungen scheidet zudem eine optische Detektion wegen der unzureichenden Eindringtiefe aus. Es kommt anstelle der Messung der Orientierung eines einzelnen Partikels nur die Messung der Superposition aller magnetischen Momente in Frage. Arbeitet man mit typischen kommerziell erhältlichen MNP-Suspensionen, dann hat man es mit bis zu 10^{15} Partikeln pro Milliliter zu tun (gilt z.B. für das in dieser Arbeit verwendete fluidMAG 50 nm UC/C von chemicell GmbH, Berlin, Deutschland). Damit liegen bei Probengrößen im Millimeterbereich selbst bei millionenfacher Verdünnung immer noch großzahlige Partikelensembles vor. Darüber hinaus ist die maximal mögliche Verdünnung durch das nötige Signal-zu-Rauschen-Verhältnis des Empfangssystems begrenzt. Die größte Schwierigkeit, die sich daraus ergibt, ist die Tatsache, dass die Orientierung der magnetischen Momente aufgrund thermischer Einflüsse eine zufällige Verteilung anstrebt, so dass sich die Magnetisierung aller magnetischen Momente gegenseitig aufheben. Um den Rotationsdrift anhand der äußeren Magnetisierung messen zu können, ist daher eine Ausrichtung aller Momente erforderlich. Diese Ausrichtung bleibt aufgrund thermischer Einflüsse immer nur eine begrenzte Zeitdauer bestehen.

1.1 Bestehende Verfahren

Es gibt bereits Verfahren, welche die Charakterisierung von MNP-Suspensionen anhand ihrer magnetischer Antwortfunktion vornehmen. Für die hier behandelte Thematik kommen im Prinzip drei Methoden für Vergleiche bzgl. Anwendungsmöglichkeiten und Leistungsfähigkeit in Frage:

1. AC-Suszeptometrie [15,16]
2. Magnetorelaxometrie (MRX) [17]
3. Magnetic Particle Spectroscopy (MPS) [18]

1. Einleitung

Die AC-Suszeptometrie arbeitet mit linear oszillierenden magnetischen Wechselfeldern bei unterschiedlichen Frequenzen. Gemessen wird die Amplitude und die Phase der magnetischen Antwortfunktion in Abhängigkeit von der Frequenz. Je geringer die Beweglichkeit der MNPs, desto größer die Phasenverschiebung und desto stärker ist die Abschwächung der Signalamplitude bei höheren Frequenzen. Die Feldstärke des Anregungsfelds ist dabei so schwach gewählt, dass die Nichtlinearität der Magnetisierbarkeit noch vernachlässigbar klein ist und daher für die Berechnung einfache Näherungen möglich sind. In [19,20,21] wird Suszeptometrie im Rotationsfeld betrieben. In diesem Fall wird anstelle der zeitlich nacheilenden Phase der räumliche Nacheilwinkel der Magnetisierung bestimmt, die je nach Frequenz oder Beweglichkeit der MNPs in der Suspension im stationären Fall zwischen 0° und 90° liegt.

MRX misst das Abklingverhalten der Magnetisierung nach dem Abschalten eines Magnetfelds. Die Ausrichtung der MNPs wird nach dem Abschalten des Magnetfelds durch thermische Einflüsse in einer bestimmten Zeit zerstört. Je geringer die Beweglichkeit der magnetischen Momente der Partikel, desto langsamer ist der Magnetisierungszerfall. Wenn die Magnetisierung im Partikel fixiert ist, hängt diese Zerfallsdauer direkt von der viskosen Rotationsreibung der Partikel ab.

MPS arbeitet mit magnetischen Wechselfeldern im Bereich von typischer Weise unter 50 mT und verwendet i.d.R. eine feste Frequenz im Bereich von 1 kHz bis 150 kHz [22]. Gebräuchliche kommerziell erhältliche MNP-Suspensionen haben bei Feldstärken von wenigen Millitesla bereits eine deutliche Nichtlinearität im Magnetisierungsverlauf. In einem sinusförmigem Anregungsfeld führt das zur Erzeugung von höheren Harmonischen, die sich induktiv messen lassen. Da es sich dabei um Frequenzen oberhalb der Anregungsfrequenz handelt, kann man die Induktion des Anregungsfelds durch Hochpassfilter vom MPS-Signal trennen.

Das in vorliegender Arbeit entwickelte Verfahren, welches im weiteren Verlauf Rotationsdriftspektroskopie (RDS) genannt wird, kann im Vergleich dazu im weitesten Sinne als eine Erweiterung zu MRX verstanden werden. Während MRX nur den Zerfall der Magnetisierung im Nullfeld betrachtet, strebt die Rotationsdriftspektroskopie an, diese zerfallende Magnetisierung durch magnetische Rotationsfeldsequenzen für gezielte spektroskopische Fragestellungen nutzbar zu machen.

1.2 Motivation für die Entwicklung der Rotationsdriftspektroskopie

AC Suszeptometrie, MRX und MPS sind etablierte Methoden für die Charakterisierung von MNP-Suspensionen. Alle drei können im Prinzip Änderungen in der viskosen Rotationsreibung detektieren, wenn es sich um MNPs mit im Partikel fixierter Magnetisierung handelt. Durch Funktionalisierung der Partikeloberfläche kann das Binden bestimmter Moleküle an die Partikeloberfläche bewirkt werden, was die viskose Rotationsreibung der MNPs erhöht und somit über die Signaländerung die Messung der Konzentration der entsprechenden Moleküle ermöglicht. Damit ergibt sich eine Grundlage für Bioassays mit einem breiten Anwendungsfeld in der Chemie, Biologie und für die Untersuchung klinischer Proben [23, 24]. Darüber hinaus ist prinzipiell auch eine räumliche Kodierung möglich, die insbesondere in Bezug auf MPS im sogenannten Magnetic Particle Imaging (MPI) ihre Umsetzung findet [25,26,27]. In Kombination mit funktionalisierten MNPs eröffnet sich somit die Möglichkeit für funktionale Bildgebung, z.B. in Form einer indirekten räumlichen Sichtbarmachung von Stoffwechselprozessen durch Abbilden von Konzentrationsverteilungen der daran beteiligten Moleküle.

Rotationsdriftspektroskopie zielt im Wesentlichen auf die gleichen Anwendungsgebiete ab. Die Signalerzeugung basierend auf den Rotationsdrift von MNPs in rotierenden magnetischen Feldern unterscheidet sich jedoch an entscheidenden Stellen von derjenigen in AC Suszeptometrie, MRX und MPS. Dadurch ergibt sich z.B. hinsichtlich der Detektion von molekularen Interaktionen mit funktionalisierten Partikeloberflächen die Möglichkeit, eine Methode mit einer potentiell um mehrere Größenordnungen gesteigerten Empfindlichkeit zu erschaffen. Ansätze für eine derart hohe Steigerung der Empfindlichkeit sind vor allem in zwei Eigenschaften des Rotationsdrifts zu suchen. Eine Eigenschaft ist der sprunghafte Übergang zwischen synchroner und asynchroner Rotation bei der kritischen Feldstärke des magnetischen Rotationsfelds. Die andere Eigenschaft ist die Abhängigkeit der Rotationsdriftfrequenz von der Stärke des magnetischen Rotationsfelds und von der viskosen Reibung. In dieser Arbeit geht es vor allem um letzteres. Im Idealfall lässt sich die Rotationsdriftfrequenz direkt als Messgröße verwenden. Die theoretisch erreichbare Frequenzauflösung ist in diesem Fall direkt proportional zur effektiven Dauer der Messung. Über die Verschiebung der Rotationsdriftfrequenz kann dann bspw. die Konzentration von Analyten bestimmt werden, da die Rotationsreibung von MNPs von der Anzahl der Analyten abhängt, die an deren funktionalisierten Oberfläche binden. Eine höhere Frequenzauflösung erlaubt dann eine entsprechend präzisere Quantifizierung. Will man diesen Effekt hingegen für räumliche Kodierung verwenden, dann bedeutet eine erhöhte Frequenzauflösung eine höhere räumliche Auflösung. Die

Kodierung könnte z.B. durch eine streng monotone Variation der Stärke des Rotationsfelds entlang der Kodierrichtung erfolgen. Auf diese Weise ist jedem Ort entlang der Kodierrichtung eineindeutig eine Frequenz zugeordnet. Dieses Prinzip der räumlichen Kodierung kennt man in der Kernspintomographie entsprechend unter der Bezeichnung Frequenzkodierung [28]. Räumliche Kodierung wird in vorliegender Arbeit nur am Rande thematisiert. Mittelfristig ist diesem Aspekt jedoch mindestens eine ebenso große Bedeutung zuzuordnen wie der rein spektroskopischen Anwendung. Grund dafür ist die potentiell sehr hohe Empfindlichkeit des RDS-Signals gegenüber der geänderten Beweglichkeit von MNPs bspw. aufgrund der erwähnten molekularen Oberflächenbesetzung funktionalisierter MNPs. Insbesondere im Vergleich mit dem von MPS abgeleiteten Magnetic Particle Imaging lässt eine von RDS abgeleiteten Bildgebung in Bezug auf funktionale Bildgebung eine wesentlich höhere Empfindlichkeit erhoffen. Ein großes Ziel wäre dabei z.B., eine Alternative zur mit der Computertomographie gekoppelten Positronen Emissionstomographie (PET/CT) [29] zu finden, da dann mit MNPs aus Eisenoxid anstelle von radioaktiven Markern gearbeitet werden kann.

2 Abgrenzung zu bestehenden Verfahren

Vorliegende Arbeit hat das Ziel, den Rotationsdrift magnetischer Nanopartikel in Suspensionen zu untersuchen, um ihn für spektroskopische Anwendung und die in-vivo Bildgebung zugänglich zu machen. Die Methoden dafür werden in den folgenden Kapiteln als Rotational Drift Spectroscopy (RDS) und Rotational Drift Imaging (RDI) vorgestellt und erörtert. Die Eigenschaften und Möglichkeiten von RDS und RDI begründen sich in den physikalischen Eigenschaften magnetischer Nanopartikel in Suspension. Damit haben RDS und RDI die gleiche physikalische Grundlage wie Magnetic Particle Spectroscopy (MPS) [18] und Magnetic Particle Imaging (MPI) [26,27]. Da es sich jedoch um sehr unterschiedliche Verfahrensweisen handelt, wirken sich die Eigenschaften der magnetischen Nanopartikel sehr unterschiedlich auf die jeweilige Leistungsfähigkeit aus. In diesen Unterschieden besteht die eigentliche Motivation für die Entwicklung von RDS und RDI, da sie eine erheblich höhere erzielbare Leistungsfähigkeit für z.B. die Anwendung als Bioassays oder der molekularen in-vivo Bildgebung versprechen. Im folgenden wird MPS und MPI vorgestellt, um die Unterschiede und Limitierungen verständlich zu machen, die mit der Nutzung des Rotationsdrifts überwunden werden sollen.

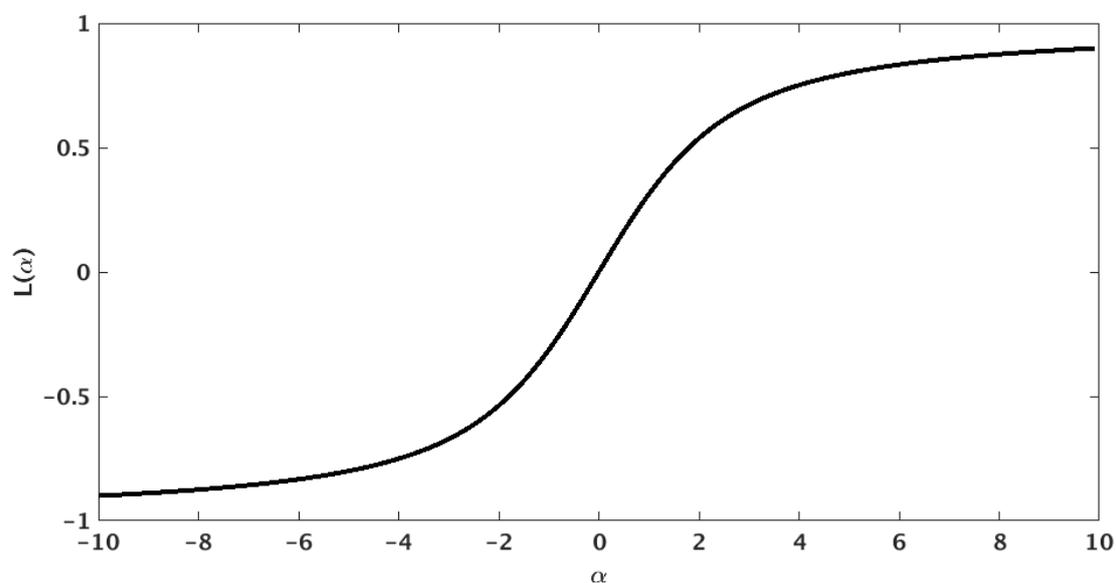


Abbildung 2-1: Langevinfunktion: $L(\alpha) = \coth(\alpha) - 1/\alpha$. Sie beschreibt das statische Magnetisierungsverhalten superparamagnetischer Nanopartikel (ferromagnetische Partikel, die kleiner als ein Weisscher Bezirk sind und damit nur aus einer Domäne bestehen).

2.1 Magnetic Particle Spectroscopy (MPS)

MPS nutzt den nichtlinearen Magnetisierungsverlauf ferro- und superparamagnetischer Nanopartikel, um Signale zu generieren, die sich eindeutig auf die Konzentration magnetischer Nanopartikel zurückführen lassen, da alle umgebenden Materialien entweder para- oder diamagnetisch sind und bei den eingesetzten magnetischen Feldstärken ein rein lineares Magnetisierungsverhalten aufweisen. Das Grundprinzip von MPS lässt sich in erster Näherung am Verhalten superparamagnetischer Nanopartikel beschreiben. Superparamagnetismus unterscheidet sich vom Paramagnetismus in der Stärke des Magnetismus der einzelnen magnetischen Elemente. Während beim Paramagnetismus die elementaren magnetischen Momente durch einzelne oder wenige Elektronen eines Atoms oder Moleküls gebildet werden, koppeln beim Superparamagnetismus die Elektronen von tausenden von Atomen zu einem einzigen Spin [30,31,32]. Aus diesem Grund reichen bereits bei magnetischen Feldstärken im Milliteslabereich aus, um die stochastischen Kräfte atomarer Wechselwirkung zu überwinden und die Magnetisierung des Materials in die Sättigung zu treiben. Das Magnetisierungsverhalten des Superparamagnetismus kann für hinreichend langsame Feldstärkeänderungen (quasi-statisch) durch die Langevinfunktion [33] beschrieben werden:

$$M(B) = M_0 L\left(\frac{mB}{k_B T}\right) \quad (2.1)$$

M ist die makroskopische Magnetisierung eines Ensembles aus superparamagnetischen Partikeln, M_0 ist die Sättigungsmagnetisierung des Ensembles, m ist das magnetische Moment eines Partikels, B die externe magnetische Feldstärke, k_B ist die Boltzmannkonstante und T die Temperatur. $L(\alpha)$ ist die Langevinfunktion: $L(\alpha) = \coth(\alpha) - 1/\alpha$ (siehe Abb. 2-1). Dementsprechend ist der Langevinfaktor α dimensionslos und definiert als $\alpha \equiv (mB)/(k_B T)$, also dem Verhältnis von magnetischer Energie zu thermischer Energie pro Partikel.

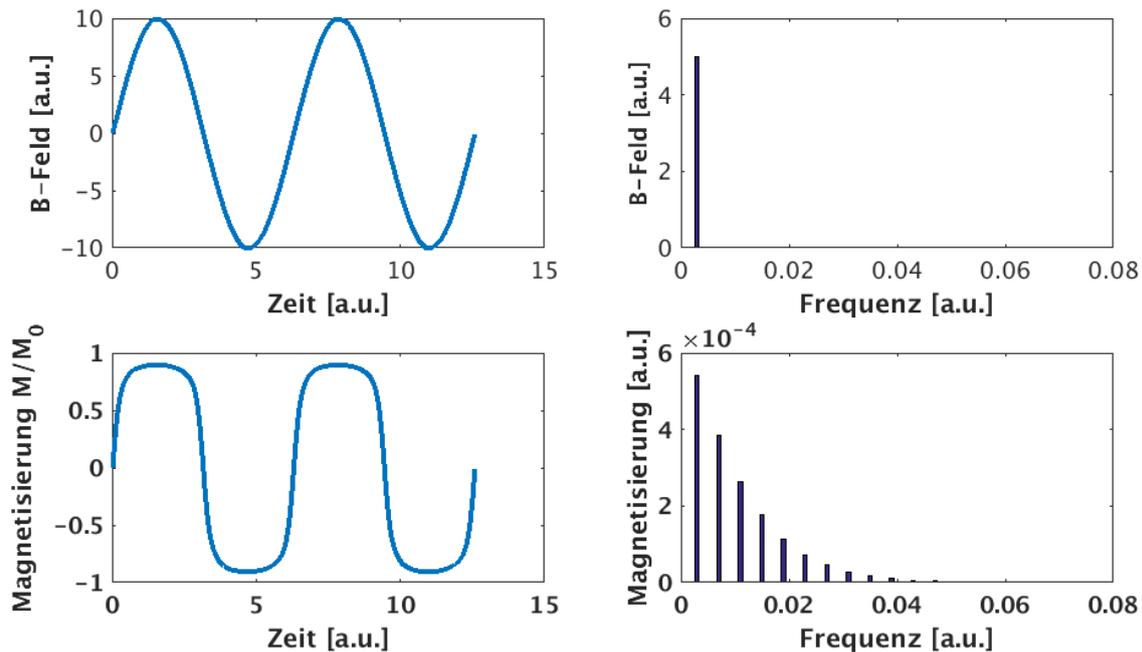


Abbildung 2-2: Nichtlineare Antwortfunktion superparamagnetischer Nanopartikel. Oben: Das magnetische Anregungsfeld ist für MPS idealer Weise ein reiner Sinus. Unten: Aufgrund des Sättigungsverhalten superparamagnetischer Substanzen ergibt sich näherungsweise eine Rechteckfunktion als Antwortfunktion. Dementsprechend ergeben sich zusätzliche höhere Harmonische.

Wenn man ein derartiges Partikelsystem einem sinusförmigen magnetischen Wechselfeld aussetzt, resultieren aus der nichtlinearen Antwort der Partikelmagnetisierung höhere Harmonische, d.h. es entstehen zusätzliche Frequenzkomponenten. Diese Frequenzkomponenten lassen sich induktiv mit einer Empfangsspule erfassen, d.h. es wird die zeitliche Ableitung der Magnetisierung erfasst. Die Induktion des eingestrahelten magnetischen Wechselfeld ist im allgemeinen ein vielfaches stärker, kann jedoch durch Hochpassfilterung vom Partikelsystem getrennt werden.

2. Abgrenzung zu bestehenden Verfahren

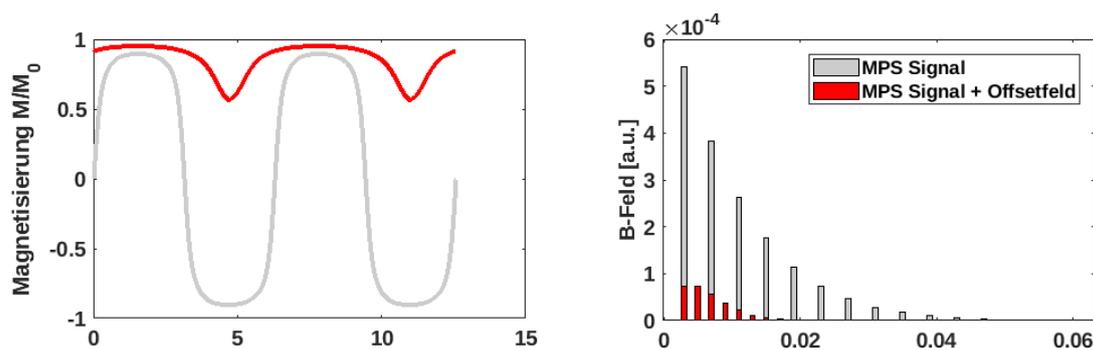


Abbildung 2-3: Unterdrückung des MPS-Signals durch ein statisches Offsetfeld. Links: Zeitdomäne der Magnetisierung, rechts: zugehöriges Fourierspektrum. Amplitude: $\alpha=10$, Offsetfeld: $\alpha=12,2$, mit dem Langevinfaktor $\alpha \equiv (mB)/(k_B T)$ in Gleichung 2.1. B ist hier die Superposition $B \rightarrow B_{ac}(t) + B_{off}$ mit dem magnetischen Anregungsfeld $B_{ac}(t) = B_{ac} \sin(\omega_0 t)$, der Frequenz ω_0 und dem Offsetfeld B_{off} .

Damit eignen sich superparamagnetische Nanopartikel als Marker für in-vivo Bildgebung, da höhere Harmonische ausschließlich durch die Nanopartikel entstehen und damit eindeutig vom Gewebe unterschieden werden können. Das ist ein wichtiger Vorteil im Vergleich zur Magnet Resonanz Tomographie (MRT), in der stattdessen die Beeinflussung des Signals durch die Partikel erfasst wird und somit nur indirekt und nicht eindeutig auf das Vorhandensein von Kontrastmittel geschlossen werden kann. Da die MRT die Partikel über deren Signalauslöschung detektiert, kann sie bspw. nicht eindeutig zwischen Luftblasen und dem Vorhandensein von magnetischen Nanopartikeln unterscheiden.

Das resultierende MPS-Signal kann mit Gleichung 2.1 beschrieben werden, indem das magnetische Feld B durch ein harmonisches Wechselfeld $B(t) = B_0 \sin(\omega_0 t)$ mit der Amplitude B_0 und der Frequenz ω_0 ersetzt wird. Der sich ergebende Zeitverlauf der Magnetisierung $M(t)$ und der zugehörige Frequenzverlauf ist in Abb. 2-2 dargestellt.

Gemäß Gleichung 2.1 kann man aus dem Signalverlauf bei gegebener Feldamplitude auf das magnetische Moment der Nanopartikel schließen. Dies gilt jedoch nur unter der Voraussetzung, dass es sich um monodisperse Eindomänenpartikel handelt. Tatsächlich sind die meisten kommerziell erhältlichen Kontrastmittel Aggregate aus kleineren Nanopartikeln, die eine Verteilung in Bezug auf Partikelradius und magnetischen Eigenschaften aufweisen. Das Magnetfeld B und die Temperatur

T sind im allgemeinen direkt messbar. Dementsprechend hat der Wert $m = B/(k_B T)$, den man durch Fit der Langevinfunktion an eine gemessene Magnetisierungskurve erhält, die Bedeutung eines Effektivwerts für das mittlere magnetische Partikelmoment. Der Einfluss von Abweichungen vom Langevinmodell auf das MPS-Signal wird weiter unten erläutert.

2.2 Magnetic Particle Imaging (MPI)

Das Grundprinzip von MPI gründet darauf, dass das MPS-Signal durch statische Offsetfelder unterdrückt werden kann. Dementsprechend kann durch räumlich variierende magnetische Felder, also Gradientenfelder, eine Ortsabhängigkeit des MPS-Signals aufgeprägt werden (siehe Abb. 2-3). In der in [26] vorgeschlagenen Variante wird dieses Gradientenfeld durch ein Maxwellspulenpaar oder durch zwei gegensinnig gepolte Permanentmagnete erzeugt, wodurch sich ein Gradientenfeld ergibt, das nur im Zentrum einen feldfreien Punkt (FFP) hat. Außerhalb des FFPs wird das Signal unterdrückt.

Nur die magnetischen Nanopartikel innerhalb einer begrenzten Region um den FFP erzeugen Signal. Die Größe dieser Region und damit auch die erzielbare Auflösung wird durch die Stärke des Gradientenfelds bestimmt. Somit kann das Probenvolumen durch Verschieben des FFPs abgerastert werden und die räumliche Verteilung von magnetischem Markermaterial erfasst werden. Das Signal im MPI-Scanner wird wie bei MPS induktiv durch eine Empfangsspule gemessen. Der Bildgebungsvorgang lässt sich für superparamagnetische Nanopartikel vollständig analytisch beschreiben, indem Gleichung 2.1 für die vektorielle Beschreibung ergänzt wird

$$\frac{d}{dt} \vec{M}(\vec{r}, t) = M_0(\vec{r}, t) \frac{d}{dt} \left(L \left(\frac{m \|\vec{B}(\vec{r}, t)\|}{k_B T} \right) \frac{\vec{B}(\vec{r}, t)}{\|\vec{B}(\vec{r}, t)\|} \right) \quad (2.2)$$

hier ist $M_0(\vec{r}, t)$ die Sättigungsmagnetisierung am Ort \vec{r} zur Zeit t , $B(\vec{r}, t)$ ist die Superposition aus Gradientenfeld und Anregungsfeld an Position \vec{r} und Zeit t . Für die Bildgebung ist $M_0(\vec{r}, t)$ als $M_0 = m \rho \Delta V$ zu verstehen, wobei m das magnetische Partikelmoment, ρ die Partikeldichte und ΔV das betrachtete Volumenelement ist. Die geeignete Wahl der Größe des Volumenelements ergibt sich aus der erzielbaren Auflösung des betrachteten MPI Scanners oder der numerisch anvisierten Auflösung der anschließenden Bildrekonstruktion.

Das Signal an der Empfangsspule kann mit dem Reziprozitätstheorem berechnet werden [34]. Dementsprechend ergibt sich die Spannung $U(t)$ der Empfangsspule

$$U(t) = \iiint \frac{d}{dt} \vec{M}(\vec{r}, t) \cdot \vec{b}_c(\vec{r}) d\vec{r} \quad (2.3)$$

dabei ist $\vec{b}_c(\vec{r})$ die vektorielle magnetische Feldstärke der Empfangsspule am Ort \vec{r} bei einem Strom von 1 A, d.h. die Einheit von \vec{b}_c ist T/A. Aufgrund der Reziprozität entspricht es dem vektoriellen Empfindlichkeitsprofil der Empfangsspule.

Da übliche Frequenzen für MPI sowohl für die Anregungsfelder als auch dem MPI Signal unterhalb von 1 MHz liegen, die Wellenlänge mit mehr als 300 m also weit größer als der Durchmesser des Probenvolumen eines Ganzkörpersystems ist, kann die Laufzeit der magnetischen Felder vernachlässigt werden. Dementsprechend lässt sich sowohl $B(\vec{r}, t)$ in Gleichung 2.2 und $\vec{b}_c(\vec{r})$ in Gleichung 2.3 sehr präzise durch das Biot-Savart Gesetz berechnen. Die Berechnung von $\vec{M}(\vec{r}, t)$ durch Gleichung 2.1 ist hingegen nur für bestimmte Sorten von magnetischen Nanopartikel eine gute Näherung. Bereits bei Nanopartikeldurchmessern von deutlich unter 100 nm macht sich die hydrodynamische Reibung an der Partikeloberfläche bei typischen MPI Frequenzen bemerkbar, wenn die Magnetisierung im Partikel mechanisch fixiert ist.

2.3 Relaxationseffekte in MPI

Gleichung 2.1 betrachtet den quasi-stationären Fall von rein superparamagnetischen Nanopartikeln und berücksichtigt dementsprechend keine weiteren physikalischen Effekte neben Temperatur und magnetischem Moment der Partikel. Die allgemeine Beschreibung für magnetische Partikel mit viskoser Reibung in zeitlich variierenden magnetischen Feldern ist durch die Langevin-Gleichung möglich. Es handelt sich dabei um eine stochastische Differentialgleichung, die Prozesse wie die Brownsche Bewegung oder die Brownsche Rotation beschreibt

$$\frac{d\vec{m}}{dt} = \left(\frac{1}{\zeta} \vec{m} \times \vec{B} + \sqrt{2D/dt} \vec{W} \right) \times \vec{m} \quad (2.4)$$

\vec{m} ist das magnetische Moment eines einzelnen Nanopartikels, ζ ist die viskose Reibung, \vec{B} ist das externe magnetische Feld, D ist die Einstein-Smoluchowski-Diffusionskonstante und \vec{W}

repräsentiert die thermischen Zufallskräfte. Für sphärische Partikel kann die viskose Reibung als $\zeta = 6\eta V$ ausgedrückt werden, wobei η die Viskosität der suspendierenden Flüssigkeit und V das hydrodynamische Partikelvolumen ist. Gleichung 2.4 beschreibt das Verhalten eines einzelnen Partikels. Für die Simulation des MPI Signals will man das Signal eines Voxels mit dem Volumen ΔV beschreiben. Man ist hier nicht am Signal eines einzelnen Partikels interessiert, da die Signalstärke eines einzelnen Partikels weit unterhalb der Detektionsgrenze einer typischen MPI Empfangsspule liegt und nur die Superposition der Magnetisierung einer Vielzahl an Partikeln gemessen werden kann

$$\vec{M}(\vec{r}, t) = \sum_{i=1}^{N(\vec{r}, t)} \vec{m}_i(t) \quad (2.5)$$

mit $N(\vec{r}, t) = \rho(\vec{r}, t) \Delta V$, wobei $\rho(\vec{r}, t)$ die Partikeldichte am Ort \vec{r} zum Zeitpunkt t und ΔV das betrachtete Volumen ist, dessen Größe entsprechend der minimalen Auflösung des betrachteten MPI Scanners gewählt wird. Da das Zeitverhalten von $\vec{m}_i(t)$ einen stochastischen Prozess beinhaltet (Brownsche Rotation), kann die Orientierung der einzelnen Momente stark streuen. Der Wert $\vec{M}(\vec{r}, t)$ ist der Ensemblemittelwert zum Zeitpunkt t . Die Anzahl N der Partikel kann sehr hoch sein (z.B. $\sim 10^{15}$ Partikeln pro Milliliter bei fluidMAG 50 nm UC/C von chemicell GmbH, Berlin, Deutschland), so dass es für die Numerik ineffizient ist, den physikalischen Wert für N zu verwenden. Die relativen statistischen Fluktuation e_s in der Berechnung sind proportional zu $1/\sqrt{N}$ und sind dementsprechend für typische Kontrastmittel wegen den großen Werten für N relativ zu typischen Voxelgrößen erheblich kleiner als das MPI Signal. Ein für die Numerik passendes N_{num} wird so gewählt, dass die resultierenden statistischen Fluktuationen $e_s \leq 1/\sqrt{N_{num}}$ unterhalb der anvisierten Simulationsgenauigkeit liegen. Die in vorliegender Arbeit typischer Weise verwendeten Werte für N_{num} sind 10^3 bis 10^4 .

2.4 Approximation von Relaxationseffekten in MPI

Mit Gleichung 4 und 5 kann man Relaxationseffekte im MPI Signal allgemein beschreiben. Der numerische Aufwand ist jedoch um ein vielfaches höher als im Vergleich zu Gleichung 2.2. Gleichung 2.4 muss über den betrachteten Zeitrahmen numerisch integriert werden. Wenn der statistische Fehler $e_s \leq 1/\sqrt{N_{num}}$ unter 1 % fallen soll, muss diese Integration folglich noch 10^4 -

fach gemittelt werden. Da man für die akkurate Rekonstruktion von MPI Daten an entsprechend akkuraten Simulationen interessiert ist [35], die insbesondere bei dreidimensionalen Datensätzen sehr umfangreich ausfallen können, ist eine effiziente Implementierung wichtig. Eine Möglichkeit wäre die Umformung in die Fokker-Planck-Gleichung, [36], die die N_{num} -fache Mittelung analytisch erfasst. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde eine weitere Möglichkeit zur numerisch effizienten Berechnung erarbeitet, die im folgenden erörtert wird und zuerst in [37] präsentiert wurde.

Die erste Grundannahme der im Folgenden erarbeiteten Näherung entspricht auch der Grundannahme in Gleichung 2.1: es wird angenommen, dass die Orientierung der magnetischen Momente in der x-y Ebene gleichverteilt sind und somit für die Magnetisierung nur der Winkel θ relativ zur z-Achse berücksichtigt werden muss. Die z-Achse wird dabei durch die Orientierung des externen Magnetfelds festgelegt

$$\vec{M} = M_0 \langle \cos \theta \rangle \vec{e}_z \quad (2.6)$$

\vec{e}_z ist der Einheitsvektor in Richtung des Magnetfeldes, M_0 ist die Sättigungsmagnetisierung und $\langle \cos \theta \rangle$ ist der Mittelwert der Projektion des Einheitsvektors eines magnetischen Moments auf die z-Achse. Im folgenden geht es darum, einen Ausdruck $f(M, B)$ für eine Differentialgleichung der Form

$$\frac{d}{dt} M = f(M, B) \quad (2.7)$$

zu finden, und darauf aufbauend eine Verallgemeinerung für Gleichung 2.2 für die Beschreibung des MPI Signals in 3D aufstellen zu können

$$\frac{d}{dt} M = f(\|\vec{M}\|, \|\vec{B}\|) \frac{\vec{B}}{\|\vec{B}\|} \quad (2.8)$$

d.h. es wird angenommen, für die Näherung die Struktur wie in der Langevinfunktion basierten Beschreibung in [38] beibehalten zu können.

2.5 Näherung für das MPI Signal in 1D

Mit der 1D Beschreibung ist der Spezialfall gemeint, dass Offsetfelder und Anregungsfelder ausschließlich parallel zueinander sind und ihre Richtung beibehalten. Dementsprechend kann man die vektorielle Beschreibung in Gleichung 2.6 fallen lassen und es gilt $M = M_0 \langle \cos \theta \rangle$. Ziel ist es, den Zeitverlauf für θ zu finden. Es wird angenommen, dass die Zeitableitung von θ nur von Anregungsfeld B und von $\langle \cos \theta \rangle$ abhängt

$$\frac{d\theta}{dt} = f(\langle \cos \theta \rangle, B) \quad (2.9)$$

Um $f(\langle \cos \theta \rangle, B)$ zu finden, wird angenommen, dass die infinitesimale Winkeländerung $d\theta$ während dem Zeitschritt dt als eine Summe aus der deterministische Änderung $d\theta_B$ durch das Anregungsfeld und eine stochastische Winkeländerung $d\theta_T$ durch thermische Wechselwirkung beschrieben werden kann

$$d\theta = d\theta_B + d\theta_T \quad (2.10)$$

um einen Ausdruck für diese Summe finden zu können, wird angenommen, dass

$$\cos \theta = \langle \cos \theta \rangle \quad (2.11)$$

Mit dieser Gleichsetzung wird die Streuung der magnetischen Momente um θ für die nachfolgende Berechnung der Dynamik vernachlässigt. Für die Simulation des MPI Signals ist das eine vernünftige Annahme, da die Partikel durch das im Vergleich zu thermischen Effekten starke Anregungsfeld periodisch in Sättigung getrieben werden und somit auch periodisch die Streuung von θ minimiert wird. Die Wirkung des magnetischen Feldes kann dann folgender Maßen vereinfacht werden

$$\frac{d\theta}{dt} \vec{e}_\theta = \frac{\vec{m} \times \vec{B}}{\zeta} \rightarrow \frac{d\theta_B}{dt} = \frac{mB}{\zeta} \sin \theta. \quad (2.12)$$

ζ ist der Reibungskoeffizient, \vec{m} ist der Vektor des magnetischen Moments, $d\theta$ ist die differentielle Rotation des Partikelmoments, \vec{e}_θ ist der Einheitsvektor in Richtung der zugehörigen

Rotationsachse. Für die thermisch (stochastisch) verursachte Drehung $d\theta_T$ wird angenommen, dass die zugehörige Ableitung $d\theta_T/dt$ durch den Mittelwert $\langle \cos \theta \rangle$ ausgedrückt werden kann, d.h. als eine Funktion $d\theta_T/dt = f(\langle \cos \theta \rangle)$. Die Ableitung $d\theta_T/dt$ kann exakt für den Fall der im Nullfeld relaxierenden Magnetisierung formuliert werden, das vom Ausgangszustand $M(0) = M_0$ startet, also mit $\langle \cos \theta \rangle = \pm 1$, d.h. alle magnetischen Momente sind bei Abschalten des Magnetfelds parallel ausgerichtet. In MPI wird die Magnetisierung aufgrund des starken Anregungsfelds periodisch in den Zustand $\langle \cos \theta \rangle \approx \pm 1$ gebracht. Dementsprechend ist anzunehmen, dass die im folgenden aus der Zerfallsgleichung für $M(t)$ hergeleiteten Differentialgleichung auch eine gute Näherung für die Beschreibung des thermischen Einflusses im MPI Signal darstellt. Die Zeitentwicklung der Magnetisierung $M(t')$ nach dem Abschalten des Magnetfelds ist gegeben als

$$\frac{M(t')}{M_0} = \exp\left(-\frac{t'}{\tau}\right). \quad (2.13)$$

τ ist die Zeitkonstante des Zerfalls und t' ist die Zeit nach dem Anfangswert mit $M(0) = M_0$. Die Zerfallsrate für $M(t')$ ist $d/dt(M[t']/M_0) = d/dt \langle \cos \theta \rangle$, da $M(t')/M_0 = \langle \cos \theta \rangle$. Um daraus die Ableitung $d\theta/dt$ zu extrahieren, wird der Zeitparameter aus Gleichung 2.13 verwendet

$$t' = -\tau \log\left(\frac{M}{M_0}\right). \quad (2.14)$$

Der Zeitparameter t' kann nun wegen $M(t')/M_0 = \langle \cos \theta \rangle$ formal als Funktion von θ ausgedrückt werden, was uns zu $d\theta/dt$ führt, wenn man wieder $\cos \theta = \langle \cos \theta \rangle$ als gültige Näherung voraussetzt:

$$t'(\theta) = -\tau \log(\cos \theta) \rightarrow \frac{dt'}{d\theta} = \tau \tan \theta \rightarrow \frac{d\theta}{dt'} = \frac{1}{\tau} \cot \theta = \frac{d\theta_T}{dt} \quad (2.15)$$

Die infinitesimale Auslenkung $d\theta$ ist die Summe aus der deterministischen und der stochastischen Auslenkung $d\theta = d\theta_B + d\theta_T$, was zu folgender Gleichung führt

$$d\theta = \left(\frac{mB(t)}{\zeta} \sin\theta + \frac{1}{\tau} \cot\theta \right) dt \quad (2.16)$$

Die Integration von Gleichung 2.16 liefert $\theta(t)$ und damit auch die Zeitentwicklung der Magnetisierung $M(t)$

$$M(t) = M_0 \langle \cos\theta(t) \rangle \quad (2.17)$$

Das in Gleichung 2.16 verwendete τ bezeichnet ursprünglich die Zerfallsdauer für den Fall, dass kein magnetisches Feld vorhanden ist. Es kann bspw. durch Magnetorelaxometrie gemessen werden [17]. Dessen Verwendung impliziert hier, dass das zusätzliche Vorhandensein von Magnetfeldern keinen Einfluss auf den thermisch bedingten stochastischen Prozess hat. Diese Annahme ist im Falle von Brownscher Rotation gerechtfertigt, da diese durch Zusammenstöße von umliegenden paramagnetischen Molekülen mit der Partikeloberfläche bewirkt wird und die magnetische Wechselwirkung des Paramagnetismus dieser Moleküle mit dem extern angelegten Magnetfeld um viele Größenordnungen geringer ist, als deren thermische Energie.

Diese Annahme ist nicht mehr ohne weiteres gerechtfertigt, wenn Néel Relaxation vorliegt, bei dem der Zerfall der Magnetisierung von den Eigenschaften des Gitters des magnetischen Materials abhängt. Die theoretische Beschreibung des Néel Mechanismus ist bereits für den Fall der Relaxation im Nullfeld unvollständig [39,40,41,42]. Jegliche Feldabhängigkeit müsste folglich empirisch ermittelt werden. Die Zeitkonstante τ in Gleichung 2.16 kann dann durch $\tau(B)$ ersetzt werden, was die numerischen Eigenschaften von Gleichung 2.16 bis auf die Zunahme der Berechnungsdauer nicht direkt ändert.

Zusätzlich weist jede realistische Suspension magnetischer Nanopartikel eine Streuung an Kerndurchmessern, hydrodynamischen Durchmessern und weiteren Eigenschaften auf. Dies erzeugt eine Verteilung an sowohl τ als auch $m/\zeta \equiv m_\zeta$, also dem Verhältnis aus magnetischem Moment und Reibungskoeffizient, welches die resultierende Reaktion auf das externe Magnetfeld bestimmt. Um diese Streuung der Partikeleigenschaften zu berücksichtigen, ist eine weitere Integration von Gleichung 2.17 notwendig

$$M(t) = M_0 \int_0^{m_{\xi, \max}} \int_0^{\infty} \rho(m_{\xi}, \tau) \langle \cos \theta(t, m_{\xi}, \tau) \rangle d m_{\xi} d \tau \quad (2.18)$$

$\rho(m_{\xi}, \tau)$ ist die relative Partikeldichte für Partikel mit der Eigenschaft m_{ξ} und τ . Das obere Integrationslimit für m_{ξ} hat ein theoretisches Maximum $m_{\xi, \max}$ für den Fall, dass das Partikel aus einem magnetischen Material besteht, das keinerlei Gitterfehler besitzt, perfekte sphärische Symmetrie aufweist und kein nichtmagnetisches Coating besitzt. Das Maximum für τ besitzt keinen konkreten theoretischen Grenzwert, wird aber meist durch den maximal möglichen Partikeldurchmesser limitiert.

2.6 Vektorielle Beschreibung des MPI Signals

Die Differentialgleichung 2.16 beschreibt den Zeitverlauf der Magnetisierung für den Fall, dass die Ausrichtung des Magnetfelds konstant bleibt. $B(t)$ in Gleichung 2.16 ist von der Form $B(t) = B_{ac} \sin(\omega_0 t) + B_{off}$. B_{ac} ist die Amplitude und ω_0 die Frequenz des Anregungsfeldes, B_{off} ist ein zusätzliches Offsetfeld, das parallel zu B_{ac} sein muss, damit Gleichung 2.16 seine Gültigkeit behält. Mit dieser Einschränkung ist die Näherungsformel nur bedingt für MPI interessant, denn grundsätzlich will man vor allem den allgemeinen 3D Fall des MPI-Signals genauer simulieren können. Im Inneren eines typischen 3D-MPI-Scanners ist das Offsetfeld B_{off} ein Vektorfeld mit ortsabhängiger Stärke und Richtung. Das Anregungsfeld B_{ac} ist ein homogenes Feld, das während des Bildgebungsvorgangs für die 3D Bildgebung seine Orientierung in alle drei Raumrichtungen ändert. Wenn die Magnetisierung durch die Langevinfunktion modelliert wird und damit impliziert wird, dass die Magnetisierung verzögerungsfrei die Orientierung des äußeren Magnetfelds annimmt, dann ergibt sich Gleichung 2.2, indem die Orientierung der Magnetisierung einfach mit der Orientierung des externen Magnetfelds gleichgesetzt wird. Wenn man jedoch die Relaxation mit berücksichtigen will, will man das reibungsbedingte Nacheilverhalten der Magnetisierung direkt berechnen. Das hier gewählte Vorgehen besteht aus zwei Schritten. Im ersten Schritt wird die differentielle Änderung der Magnitude der Magnetisierung berechnet (über θ)

$$d\theta = \left(\frac{m \|\vec{B}\| \sin \theta}{\xi} \operatorname{sgn}(\vec{m} \cdot \vec{B}) + \frac{1}{\tau} \cot \theta \right) dt. \quad (2.19)$$

Es handelt sich hier im wesentlichen um Gleichung 2.16, die zusätzlich mit der Signumfunktion $\text{sgn}(\vec{m} \cdot \vec{B})$ erfasst, ob die Projektion von \vec{m} auf \vec{B} parallel oder anti-parallel ist, da die makroskopische Magnetisierung dementsprechend zu- oder abnimmt. \vec{B} ist die Vektorsumme aus Anregungsfeld und Offsetfeld $\vec{B} \rightarrow \vec{B}(t, \vec{r}) = \vec{B}_{ac}(t, \vec{r}) + \vec{B}_{off}(\vec{r})$, m ist das magnetische Moment eines einzelnen Partikels, \vec{m} ist der gemittelte zeit- und ortsabhängige Vektor der Magnetisierung $\vec{m} \rightarrow \vec{m} = m \cos \theta(t) \vec{e}_m$, wobei \vec{e}_m der Einheitsvektor in Richtung der makroskopischen Magnetisierung ist. $m \cos \theta(t) = \|\vec{m}\|$ bezeichnet also die Projektion der mittleren Magnetisierungsdichte auf \vec{e}_m . Die Dichte der Sättigungsmagnetisierung M_0 entspricht in dieser Notation $M_0 = N(\vec{r})m$, wobei $N(\vec{r})$ die Partikeldichte am Ort \vec{r} ist. Der zweite Schritt ist die Berechnung der differentiellen Richtungsänderung von \vec{e}_m

$$d \vec{e}_m = \frac{m \cos \theta}{\xi} (\vec{e}_m \times \vec{B}) \times \vec{e}_m dt \quad (2.20)$$

Diese Gleichung ist ähnlich zu Gleichung 2.4, außer dass es die Änderung von $\vec{m}/\|\vec{m}\| \equiv \vec{e}_m$ anstelle von \vec{m} beschreibt, und es wird mit $\cos \theta$ gewichtet, d.h. das magnetisch bewirkte Drehmoment hängt nun zusätzlich von der mittleren Magnetisierung ab. Die Aufstellung der Gleichung beruht auf einer ähnlichen Überlegung wie Gleichung 2.12: es wird angenommen, dass die Streuung der magnetischen Momente um ihre mittlere Achse vernachlässigt werden kann. Diese Annahme ist dadurch begründet, dass die Magnetisierung in MPI periodisch in Sättigung getrieben wird und damit periodisch alle magnetischen Momente nahezu parallel ausgerichtet werden. Es erweist sich dementsprechend als eine gute Näherung für starke magnetische Felder und wird exakt im Grenzfall von $B \rightarrow \infty$. Für $B_{ac} \parallel B_{off}$ bleibt \vec{e}_m konstant und Gleichung 2.19 geht in Gleichung 2.16 über. Aufgrund von $\text{sgn}(\vec{m} \cdot \vec{B})$ sind Gleichung 2.19 und 2.20 gekoppelte Differentialgleichungen. Unglücklicherweise gibt diese Näherung unphysikalische Ergebnisse für den Fall, dass das Offsetfeld B_{off} klein gegenüber dem Anregungsfeld B_{ac} wird, wie sich anhand der Ergebnisse im nachfolgendem Abschnitt zeigen wird.

2.7 Vergleich zwischen Langevin-Gleichung und Approximation für MPI Signale

In den vorherigen Abschnitten wurde, die Relaxation im MPI Signal beschrieben, ohne die Magnetisierung direkt über das Verhalten einzelner Partikel zu simulieren. Stattdessen wurde ähnlich einer Fokker-Planck-Gleichung nur die mittlere Magnetisierung als Berechnungsgrundlage

verwendet und damit der numerische Aufwand um mehrere Größenordnungen reduziert. Ein erster Vergleich ist in Abb. 2-4 zu sehen: a) und b) zeigen den Vergleich für die Relaxation im Nullfeld. a) *grün gestrichelt* zeigt die Approximation und a) *rot durchgehend* die Simulation für ein Partikelensemble bestehend aus 10^3 Partikeln, basierend auf der Langevin-Gleichung. Im Rahmen der verbleibenden statistischen Fluktuationen zeigt sich eine perfekte Übereinstimmung. Für die Relaxation im Nullfeld ist eine exakte Übereinstimmung zu erwarten, weil die Approximation des stochastischen Beitrags (thermische Effekte) eine Umformung der Zerfallsgleichung in eine Differentialgleichung ist. Im Fall b) wird die Relaxation ausgehend von Sättigung in ein Offsetfeld mit umgekehrten Vorzeichen betrachtet. Auch hier ist noch keine Abweichung erkennbar. Eine zu erwartende Schwachstelle in der Approximation liegt in der Näherung von $\langle \cos \theta \rangle$ zu $\cos \theta = \langle \cos \theta \rangle$. In beiden gezeigten Beispielen startet der Prozess mit exakt $\cos \theta = \langle \cos \theta \rangle = 1$. Daher ist hier eine gute Übereinstimmung zu erwarten.

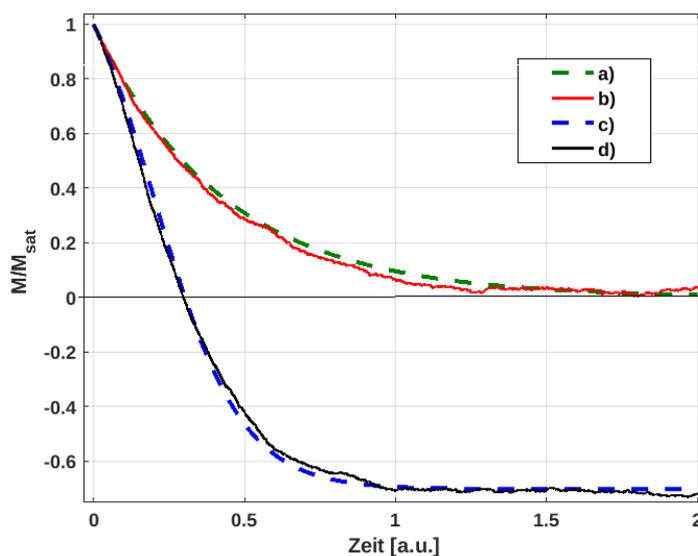


Abbildung 2-4: Vergleich zwischen Approximation (gestrichelte Linie) und der numerischen Simulation eines Partikelsystems bestehend aus 1000 Partikeln, basierend auf der Langevin-Gleichung (“verrauschte” Linie). Startwert ist in beiden Fällen $M(t=0)=M_0$ bzw. $\cos \theta = 1$. a) zeigt den Relaxationsprozess im Nullfeld, c) zeigt den Relaxationsprozess in ein negatives Offsetfeld (die Stärke des Offsetfelds entspricht hier einem Langevinparameter von $\alpha = (m B_{\text{off}}) / (k_B T) = -3$), b) und d) sind die korrespondierenden Simulationen mit Gleichung 2.4.

Abb. 2-6 zeigt ein weiteres Beispiel, in dem die Vereinfachung $\langle \cos \theta \rangle \rightarrow \cos \theta$ zu Abweichungen führt, da die Orientierung der einzelnen magnetischen Momente eine Streuung um θ aufweisen. Startbedingung ist $M(t=0)=0$ und die Streuung der magnetischen Momente ist in diesem Beispiel maximal, d.h. vollständig über den kompletten Raumwinkel verteilt. Zum Zeitpunkt $t=0$ wird ein Magnetfeld eingeschaltet. Gemäß der Langevinfunktion (grau gestrichelte Linie) stellt sich die Magnetisierung verzögerungsfrei ein. Die Approximation zeigt deutlich erkennbar einen steileren Anstieg als die Simulation eines vollständigen Partikelsystems. Dies ist dadurch zu erklären, dass die Näherung annimmt, dass sämtliche magnetischen Momente senkrecht zum Magnetfeld orientiert sind. Dementsprechend impliziert die Approximation, dass beim Einschalten des Magnetfelds auf alle Partikel das maximale Drehmoment wirkt, während tatsächlich ein Großteil der magnetischen Momente nicht in der Ebene liegen und damit ein schwächeres Drehmoment erfahren. Zum Zeitpunkt $t = 5 \tau_0$ wird das Magnetfeld abgeschaltet, wobei τ_0 die Zerfallskonstante des simulierten Partikelsystems ist. Bei diesem Vorgang zeigt sich eine sehr gute Übereinstimmung zwischen Approximation und vollständiger Simulation. Es handelt sich hier wiederum um die Relaxation im Nullfeld, jedoch diesmal nicht beginnend von Zustand der vollständigen Sättigung.

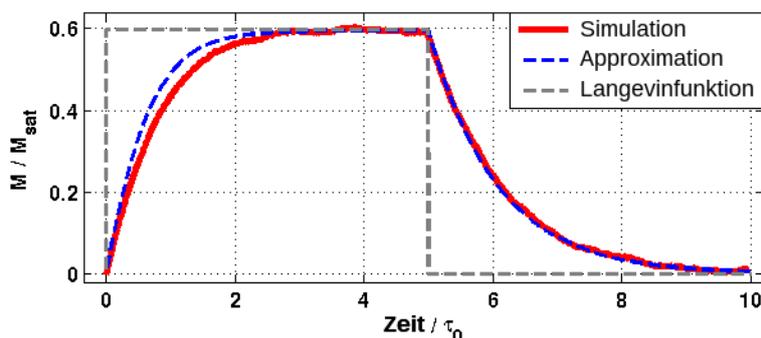


Abbildung 2-5: Vergleich von oben vorgestellter Approximation mit der numerischen Simulation eines Partikelsystems aus 1000 Partikeln, basierend auf der Langevin-Gleichung. Der Puls dauert von $t=0$ bis $t=5 \tau_0$. Die Magnetfeldstärke des simulierten Pulses entspricht dem Langevinfaktor $\alpha \equiv (mB)/(k_B T) = 2,4$ (Langevinfaktor). Grau repräsentiert die Antwort der Magnetisierung auf einen magnetischen Rechteckpuls, die sich gemäß der Langevinfunktion für $L(\alpha=2,4)$ ergibt. τ_0 ist die Zerfallskonstante, die sich aus der Simulation mit der Langevin-Gleichung ergibt.

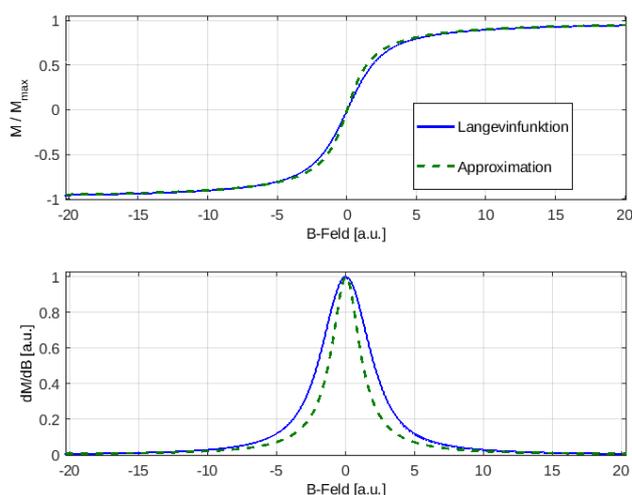


Abbildung 2-6: Magnetisierung in statischen Magnetfeldern. **Oben:** Vergleich zwischen Langevinfunktion und der vorgeschlagenen Näherung. **Unten:** Zugehörige Ableitung (normalisiert bzgl. Maximum).

Die hier gezeigten Simulationen und die Approximation beruhen auf zwei essentiellen physikalischen Parametern. Zum einen ist das die Zerfallskonstante τ_0 , die die Zerfallsdauer im Nullfeld angibt, zum anderen ist es der Langevinparameter $\alpha = (mB)/(k_B T)$, der das Verhältnis zwischen magnetischer und thermischer Energie angibt. Für den Vergleich wurden die Werte für τ_0 und α aus der Simulation mit der Langevin-Gleichung durch Fitten der exponentiellen Zerfallsgleichung und der Langevinfunktion respektive ermittelt und in die korrespondierende Approximation übertragen.

Die Fehlabschätzung, die sich auf die Annahme $\langle \cos \theta \rangle = \cos \theta$ zurückführen lässt, wird auch in Abb. 2-6 erkennbar. Wie in Abb. 2-5 wird durch vernachlässigen der Streuung um θ der Einfluss durch das Magnetfeld um $B \rightarrow 0$ überschätzt (d.h. $d\theta_B$ in Gleichung 2.10 für den deterministischen Anteil). Diese Problematik verringert sich bei höheren Frequenzen, da die magnetischen Momente zum einen periodisch nahe der Sättigung getrieben werden, wo gilt $\langle \cos \theta \rangle \approx \cos \theta$, und zum anderen die Zeit zwischen zwei Maxima, d.h. die halbe Periodendauer, verringert und somit den Einfluss der Rotationsdiffusion, die die Streuung verursacht, entsprechend verringert.

In Abb. 2-7 sieht man ein Beispiel für das MPI Signal ohne Offsetfeld. Es zeigt den Magnetisierungsverlauf und dessen Ableitung. Letzteres entspricht der Punktspreizfunktion in MPI.

2. Abgrenzung zu bestehenden Verfahren

Aus deren Halbwertsbreite in Verbindung mit der Gradientenstärke des betrachteten MPI Scanners lässt sich die erzielbare Auflösung abschätzen. Die Zeitskala der Simulation ist in diesem Beispiel $(\omega_0/\tau_0)=\sqrt{5,5}$, wobei $\omega_0=(2\pi/T_0)$ die Frequenz des Anregungsfelds ist und τ_0 die Zeitkonstante für den Magnetisierungszerfall im Nullfeld. Die Approximation gibt demnach die Verzögerung des MPI Signals akkurat wieder. Man sieht auch hier, dass die Flankensteilheit von der Approximation etwas überschätzt wird.

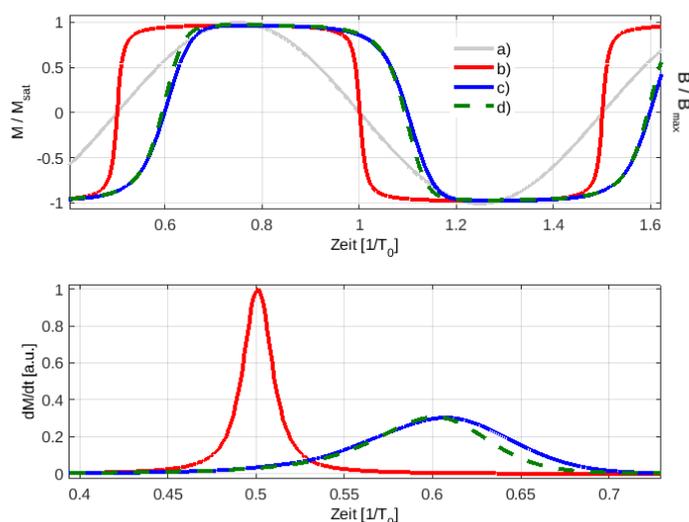


Abbildung 2-7: Oben: Vergleich zwischen Langevinfunktion (rot), numerischer Simulation basierend auf der Langevin-Gleichung (blau, 5000 Partikel), und der Approximation (grün). Grau (a) zeigt das normalisierte Anregungsfeld als Bezugsgröße. **Unten:** Ableitung der steigenden Flanke der drei oberen Grafen (das Maximum der Simulation ist normiert auf das Maximum der Approximation). T_0 ist die Periodendauer des Anregungsfelds.

Abb. 2-8 zeigt die gleiche Simulation wie Abb. 2-7 bis auf die Periodendauer, welche dem 100-fachen von T_0 entspricht. Bei dieser niedrigen Frequenz, d.h. $(\omega_0/\tau_0)\ll 1$, verschwindet jeglicher Einfluss der Relaxation. In diesem Fall zeigen Langevinfunktion, Langevin-Gleichung und Approximation eine hohe Übereinstimmung. In Abb. 2-9 wird zusätzlich ein statisches Magnetfeld parallel zum Anregungsfeld überlagert. Die Übereinstimmung zwischen Langevin-Gleichung und Approximation sind sehr ähnlich zu Abb. 2-7, d.h. gute Übereinstimmung bzgl. der Signalverzögerung und leichte Überschätzung der Flankensteilheit, was im MPI Signal der Signalamplitude entspricht.

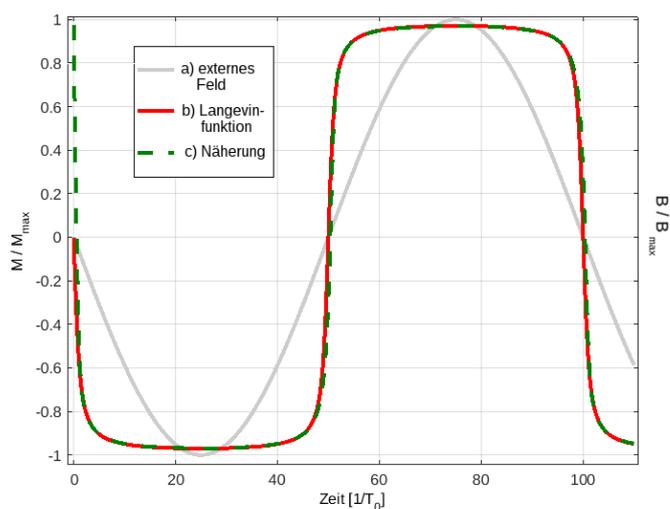


Abbildung 2-8: Vergleich des Magnetisierungsverlauf zwischen der Approximation bei sehr niedrigen Frequenzen, der Langevin-Gleichung und der Langevinfunktion. Die Simulationenparameter sind identisch mit denen in Abb. 2-7, außer dass die Periodendauer 100 mal T_0 entspricht.

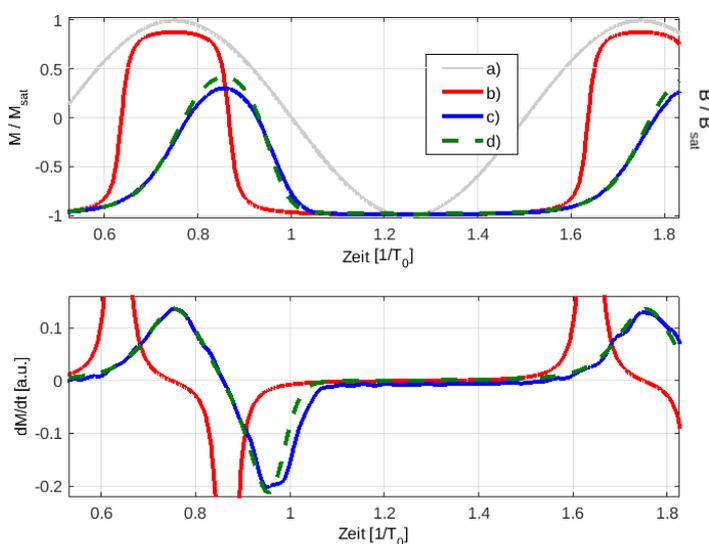


Abbildung 2-9: MPI Signal im parallelen Offsetfeld. **Oben:** Zeitentwicklung der Magnetisierung gemäß Langevinfunktion (b), der Langevin-Gleichung [(c), 1000 Partikel], und der Approximation [(d), gestrichelt]. **Unten:** zugehörige Ableitungen. Das Offsetfeld entspricht hier $B_{\text{off}} = 0,75 \cdot B_{\text{ac}}$ und das Anregungsfeld B_{ac} entspricht hier dem Langevinfaktor $\alpha = (m B_{\text{ac}}) / (k_B T) = 34$. (a) ist das normalisierte Anregungsfeld.

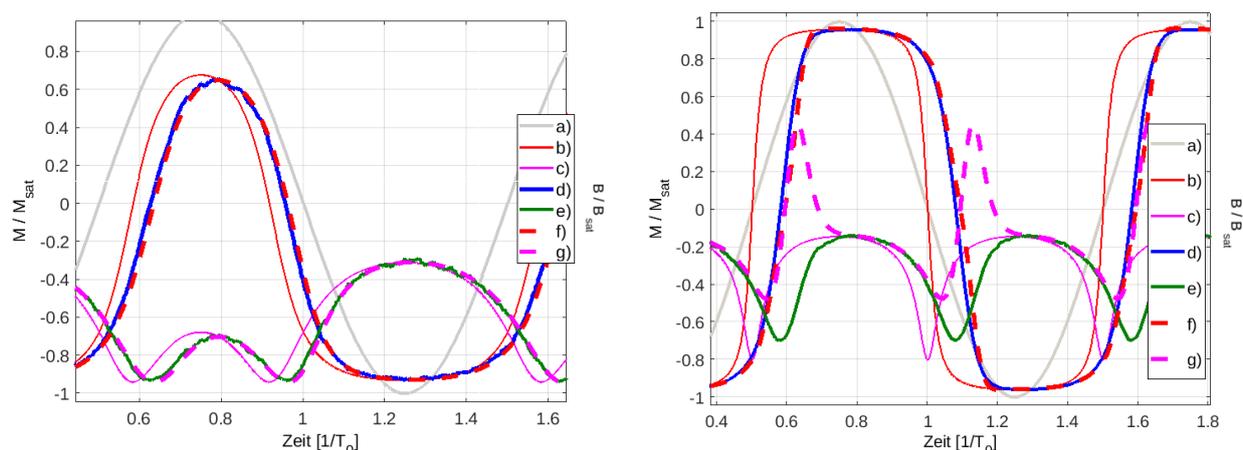


Abbildung 2-10: Links: Vektorielle Simulation der Magnetisierung: MPI Signal mit einem Offsetfeld, das sowohl eine parallele als auch eine senkrechte Komponente zum Anregungsfeld aufweist. (Anregungsfeld B_{ac} : $\alpha = (m B_{ac}) / (k_B T) = 34$, parallele und senkrechte Offsetfeldkomponenten: $B_{off} = 0,5 \cdot B_{ac}$). Grau (a) ist das normalisierte Anregungsfeld, Rot (b) und Pink (c) zeigt die x- und y-Richtung der Magnetisierung gemäß der Langevinfunktion. Die blaue (d) und grüne (e) Linien zeigen die Ergebnisse der Langevin-Gleichung (1000 Partikel). Die gestrichelten Linien (f) und (g) zeigen die Ergebnisse der Näherung. **Rechts:** MPI- Signal mit einem Offsetfeld senkrecht zum Anregungsfeld (B_{ac} : $(m B_{ac}) / (k_B T) = 34$, Offsetfeld $B_{off} = 0,15 \cdot B_{ac}$). Grau (a) ist das normalisierte Anregungsfeld (ohne das Offsetfeld); rot (b) und pink (c) sind die x- und y-Richtung der Magnetisierung gemäß der Langevinfunktion; blau (d) und grün (e) zeigen die x- und y-Richtung der Magnetisierung gemäß der Langevin-Gleichung (1000 Partikel); die gestrichelte Linien zeigen die Approximation: rot (f) und pink (g) sind die x- und y-Richtung.

In Abb. 2-10 wird die Präzision der vektoriellen Simulation evaluiert. Im linken Fall lässt sich hier keine Abweichung zwischen Approximation und Langevin-Gleichung erkennen. Die Übereinstimmung zwischen Langevin-Gleichung und Approximation verbessert sich bei höheren Offsetfeldern, was darauf zurückzuführen ist, dass die Annahme $\langle \cos \theta \rangle = \cos \theta$ in diesem Fall besser erfüllt ist. Der Ansatz für die Approximation weist jedoch für die vektorielle Näherung ein fundamentales Problem auf, welches sich rechts in Abb. 2-10 zeigt. Wenn das Offsetfeld sehr klein wird und eine Komponente orthogonal zum Anregungsfeld enthält, ergeben sich unphysikalische Ergebnisse. Im aufgeführten Beispiel treten die Probleme auf, sobald das Offsetfeld $< 20\%$ vom Anregungsfeld wird. Die hierbei auftretenden Artefakte lassen sich dadurch erklären, dass mit der

Gleichsetzung $\langle \cos \theta \rangle = \cos \theta$, mit der die Verteilung der magnetischen Momente über den Raumwinkel ignoriert wird, bei dem Term $\text{sgn}(\vec{m} \cdot \vec{B})$ in Gleichung 2.19 für den Fall $B \rightarrow 0$ das Vorzeichen fehlerhaft ermittelt.

2.8 Diskussion zum Approximationsansatz

Die Aufstellung der Approximation in den vorausgegangenen Abschnitten hat zum einen das Ziel, eine numerisch effiziente Möglichkeit zu finden, Relaxationseffekte in der Simulation des MPI-Signals akkurat mit berücksichtigen zu können, ohne den numerisch sehr aufwendigen Weg über die Langevin-Gleichung gehen zu müssen. Zum anderen ist es auch von Interesse, über die Entwicklung einer Näherungsfunktion ein besseres Verständnis über das Ensembleverhalten der magnetischen Momente in dynamischen Magnetfeldern zu erreichen. Die 1D-Approximation weist einen leichten systematischen Fehler auf. Diese Abweichung von der nicht genäherten Simulation ist auf die Annahme $\langle \cos \theta \rangle = \cos \theta$ zurückzuführen, die impliziert, dass die tatsächliche Streuung der magnetischen Momente für das Ensembleverhalten keine Rolle spielt, sondern allein der Mittelwert der Magnetisierung für die Bewegungsgleichung derselben ausreicht. Dementsprechend tritt die Abweichung nur in den Konfigurationen auf, in denen eine starke Streuung der Partikelmomente vorliegt. Das wird z.B. bei der Stufenfunktion in Abb. 2-5 deutlich: die Magnetisierungsantwort beim Einschalten des Magnetfelds wird zu steil eingeschätzt, der Magnetisierungszerfall beim Abschalten hingegen wird akkurat durch die Approximation wiedergegeben. Die vektorielle Approximation für 3D-MPI-Signale zeigt sich ähnlich akkurat, hat jedoch ein massives Problem bei schwachen senkrechten Offsetfeldern, wo es unphysikalische Ergebnisse liefert. Hier führt der Term $\text{sgn}(\vec{m} \cdot \vec{B})$, der in Gleichung 2.19 ermitteln soll, ob das Magnetfeld die Magnetisierung erhöht oder verringert, zu einer fehlerhaften Vorzeichenberechnung. Dieser Fehler ist wiederum darin zu suchen, dass die Approximation statt der Verteilung der magnetischen Momente nur deren Mittelwert verwendet.

Der numerische Vorteil der Approximation ist beachtlich. In Matlab (Mathworks Natick, MA, USA) dauerten 4×10^3 Zeitschritte und 1000 Mittelungen der Langevin-Gleichung (die Entsprechung eines Partikelsystems bestehend aus 1000 Partikeln) $850 \text{ s} \pm 10\%$ auf einem 2 GHz Prozessor. Die gleiche Anzahl an Zeitschritten für die vektorielle Approximation dauerte lediglich $0,95 \text{ s} \pm 10\%$ und war also etwa 900-fach schneller. Wenn nur die Magnitude der Magnetisierung betrachtet wird, dann ist der Unterschied in der Berechnungsdauer noch erheblicher, da in diesem Fall der

Vektorkalkül entfallen kann. In diesem Fall dauerte die Berechnung $0,085\text{s} \pm 10\%$ für die gleiche Anzahl an Zeitschritten, also etwa 10^4 -fach schneller als die Berechnung mit der Langevin-Gleichung. Der Vergleich der Bildgebungseigenschaften von unterschiedlichen Trajektorien des feldfreien Punkts in einem MPI Scanner, wie z.B. in [43] durchgeführt, kann in der Simulation realistischer durchgeführt werden, wenn Relaxationseffekte mit einbezogen werden. Wie bspw. aus den Referenzen in [44,45,46] ersichtlich, zeigt das für MPI häufig verwendete Markermaterial Resovist (Bayer Schering, Berlin, Germany) Relaxationseffekte bei für MPI typischen Frequenzen. In den vorausgegangenen Simulationen wurden immer nur monodisperse Partikel betrachtet, um die Relaxationseffekte für sich alleine zu betrachten. Realistische Partikelsuspensionen weisen jedoch zusätzlich eine breite Streuung an Partikelparametern auf. Dementsprechend ist die Berechnung für eine realistische Punktspreizfunktion deutlich aufwendiger, da die Berechnung für eine Spanne an Relaxationsparameter wiederholt werden muss (siehe Gleichung 2.18). Eine effiziente Näherung ist in diesem Falle sehr vorteilhaft.

2.9 Einfluss der Relaxationseffekte auf das MPI Signal

Die vorangegangenen Abschnitte haben sich vornehmlich auf die Berechnung und Approximation der Relaxationseffekte im MPI-Signal konzentriert. Zum Abschluss des Kapitel geht es um die Frage, welche grundsätzliche Bedeutung Relaxationseffekte für die Leistungsfähigkeit von MPI haben, da darin zum Teil die Motivation für die Entwicklung von RDS und RDI liegt. Die drei wichtigsten Aspekte sind in Abb. 2-7 in der unteren Hälfte zu sehen. Hier ist die Ableitung der Magnetisierung gezeigt, die praktisch mit der Punktspreizfunktion von MPI gleichzusetzen ist. Der Einfluss der Relaxation auf das MPI Signal zeigt sich in der Abschwächung, der Verbreiterung und der zeitlichen Verzögerung des Signals. Die Zeitverzögerung ist nicht direkt ein Nachteil, sie führt jedoch aufgrund der Streuung der Relaxationseigenschaften zu einer zusätzlichen Verbreiterung der Punktspreizfunktion. Zudem verschlechtert sich die Bildrekonstruktion, wenn die Verzögerung nicht oder nur ungenau mitberücksichtigt wird. Relaxationseffekte verschlechtern also die Sensitivität und das Auflösungsvermögen von MPI. In erster Linie will man sie folglich so gering wie möglich halten. Es gibt jedoch auch ein großes Interesse daran, die Relaxationseffekte im MPI Signal gezielt zu nutzen. Da sie von der Temperatur und von der Bindung der Nanopartikel an Oberflächen oder der Agglomeration der Nanopartikel beeinflusst wird, ergibt sich daraus die Möglichkeit, Temperatur und den Bindungszustand der magnetischen Nanopartikel zu vermessen. Durch Präparation der Partikeloberfläche durch bestimmte Linkermoleküle lässt sich das

Bindungsverhalten der Partikel gezielt beeinflussen. Dieser Mechanismus ist dementsprechend für molekulare bzw funktionale Bildgebung von großem Interesse.

Die Einbeziehung der Relaxationseffekte in MPI für das Messen bzw. Abbilden von weiteren Parametern bringt zwei Probleme mit sich. Damit sich die Relaxationseffekte hinreichend stark im MPI Signal bemerkbar machen, um zusätzliche Messmethoden zu ermöglichen, muss die Zerfallsdauer der Relaxation in der Größenordnung der Periodendauer der Anregungsfrequenz des MPI Scanners liegen. Das bedeutet jedoch, dass die Relaxationseffekte bereits eine erhebliche Verschlechterung der allgemeinen Bildgebungseigenschaften mit sich bringen. Das nächste Problem ist die Tatsache, dass die Nutzung der Relaxationseffekte für die Erfassung von weiteren Parametern im allgemeinen nicht ohne Mehrdeutigkeiten möglich ist. Die Konzentration von Molekülen wird bspw. über die Erhöhung der viskosen Reibung durch Binden an die mit Linkermolekülen präparierten Oberfläche gemessen. Dieser Vorgang verringert die Intensität des MPI Signals. Damit ist es jedoch nicht direkt von einer geringeren Konzentration an Markermaterial zu unterscheiden. Zusätzlich liegt die Stärke der Effekte, die sich durch die Wechselwirkung der Nanopartikel mit Molekülen ergeben, typischer Weise im Bereich von nur wenigen Prozent [23,47].

2.10 Resümee

In MPS und MPI stellt das Sättigungsverhalten der Magnetisierung magnetischer Nanopartikel in der Gegenwart externer Magnetfelder einen zentralen Bestandteil für die Funktionsweise dar. Die viskose Reibung verlangsamt den Uorientierungsprozess der magnetischen Momente im Anregungsfeld, wodurch die Steilheit der Magnetisierungsänderung im Anregungsfeld reduziert und damit auch die erreichbare Auflösung gemindert wird. Hier ist eine wesentliche Stelle, an der RDS und RDI versuchen, anzusetzen. Die Signalerzeugung von RDS und RDI beruht nicht mehr auf dem Sättigungsverhalten von magnetischen Nanopartikeln, sondern auf deren asynchronen Rotationsdrift in rotierenden Magnetfeldern. Dieser Mechanismus beruht folglich auf anderen physikalischen Eigenschaften der magnetischen Nanopartikel. Die daraus resultierenden Abhängigkeiten des Signals eröffnen neue Möglichkeiten, die in den folgenden Kapiteln theoretisch und experimentell erörtert werden.

3 Theorie der Rotationsdriftspektroskopie (RDS)

Vorliegendes Kapitel hat zum Ziel, die grundlegenden physikalischen Eigenschaften magnetischer Partikel und deren Bedeutung für *Rotational Drift Spectroscopy* (RDS) und für die Entwicklung eines darauf basierenden *Rotational Drift Imaging* (RDI) herauszuarbeiten. Der Fokus liegt dabei auf Eigenschaften magnetischer Nanopartikel in flüssigen Suspensionen, die für die Entwicklung von RDS und das darauf basierende RDI wichtig sind bzw. die sich mit diesen Methoden messtechnisch erfassen lassen. Der Quellcode für die in den folgenden Abschnitten vorgestellten Simulationen befindet sich im Anhang.

Für *Magnetic Particle Spectroscopy* (MPS) und *Magnetic Particle Imaging* (MPI) setzt die im vorherigem Kapitel erörterte endliche Relaxationsdauer der Partikelmagnetisierung ein bisher ungelöstes Limit in Bezug auf erreichbare Empfindlichkeit und Auflösung [48]. Im Prinzip kann man die Auflösung von MPI durch magnetische Eindomänenpartikel mit größerem Kerndurchmesser steigern, solange die Relaxationsdauer relativ zur Periodendauer des Anregungsfelds vernachlässigbar klein ist. Dieses Limit, bis zu dem ein größerer Durchmesser die MPI-Performance steigern kann, liegt für die gängigen Anregungsfrequenzen von 1...100 kHz jedoch bereits bei etwa 25 nm hydrodynamischen Durchmesser. Für gängige MPI Scanner [22] sind damit Auflösungen um 0.1 mm und darunter in der bisherigen Vorgehensweise praktisch unerreichbar. Die Betrachtung in [48] gelten zwar nur für Eindomänenpartikel und lassen sich nicht direkt auf Klusterpartikel anwenden, wie z.B. Resovist [8], bei dem die Relaxation der Magnetisierung innerhalb der Kristalle im Partikel stattfindet, so dass der viel größere hydrodynamische Durchmesser von ca. 70 nm nicht das Limit darstellt. Prinzipiell könnten also auch speziell entworfene Klusterpartikel ein Weg sein, um die Problematik in [48] zu umgehen. Bislang unterscheidet sich die Performance dieses Typus nicht wesentlich von der von Eindomänenpartikeln. Allerdings legen Ergebnisse in [49] nahe, dass dieser Ansatz Potential hat.

In den in dieser Arbeit entwickelten Grundlagen für RDS wird ein vollständig anderer Ansatz verfolgt. Anstelle des Sättigungsverhaltens der Magnetisierung wird von der Tatsache Gebrauch gemacht, dass die Magnetisierung magnetischer Nanopartikel eine endliche Relaxationszeit aufweist. Weil die Orientierung der Partikel erst nach einer bestimmten Zeit durch Brownsche Rotationsdiffusion stark inkohärent gestört ist, kann man den Partikeln durch magnetische Felder

eine Phase aufprägen. Es sind dementsprechend möglichst lange Relaxationszeiten erwünscht. Die Motivation für diesen Weg liegt darin, dass es wesentlich weniger energetischen Aufwand bedarf, die Orientierung der Partikel zu ändern, anstatt das Partikelensemble in Sättigung zu treiben, wie es bei MPS und MPI der Fall ist. Der Ansatz verspricht damit das Potential einer hohen spektroskopischen Empfindlichkeit.

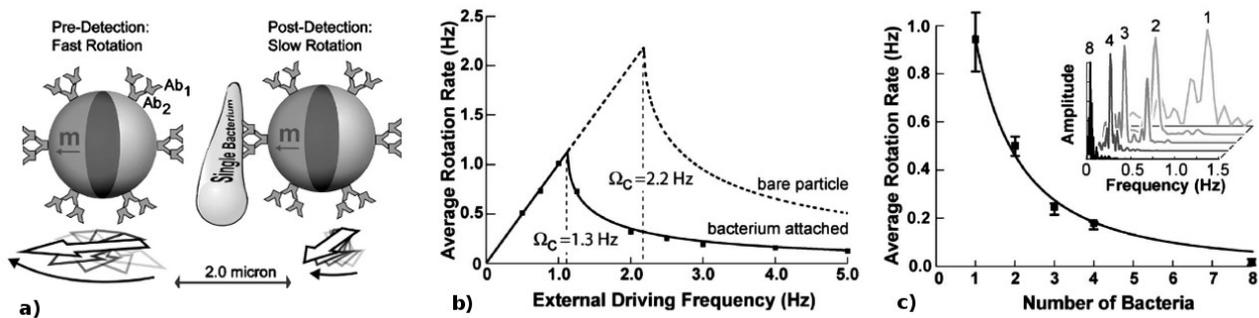


Abbildung 3-1: Detektion einzelner Bakterien mit rotierenden Magnetfeldern. **a)** In [12,13,14] wurden halbseitig geschwärzte Partikel verwendet, um die Rotation der Partikel mikroskopisch per CCD-Kamera messen zu können. Die Partikeloberfläche wurde in [13] mit Linkermolekülen funktionalisiert, um ein Bakterium binden zu können. **b)** Abhängigkeit der Rotationsrate des rotierenden Magnetfelds und der mittleren Rotationsrate des Mikropartikel mit- und ohne angelagertes Bakterium. **c)** Abhängigkeit der mittleren Rotationsdrift rate eines Mikropartikels von der Anzahl der angelagerten Bakterien.

Mit Phase ist im Folgenden die Orientierung magnetischer Nanopartikel mit fixierter Magnetisierung gemeint, bezogen auf die Ausrichtung zum Start der Messung, die bspw. durch einen magnetischen Anfangspuls vorgegeben wird. Bei „Aufprägen einer Phase“ handelt es sich hier im Wesentlichen um drei Aspekte: 1.) zeitabhängige Phase, 2.) ortsabhängige Phase und 3.) von allgemeinen physikalischen Parametern abhängige Phase (Partikelgröße, Viskosität, Temperatur, Interpartikelwechselwirkung etc.). Diese etwas abstrakt formulierte Zielsetzung für RDS- wird in Abb. 3-1 für Punkt 1) verdeutlicht. In Abb. 3-1 wird das Vorhandensein bzw. auch die Anzahl der angelagerten Bakterien über eine Frequenzverschiebung sichtbar. Frequenz kann auch als zeitabhängige Phase verstanden werden. Die Frequenzauflösung ist proportional zur Dauer der Messung. Analog dazu akkumulieren sich Phasenunterschiede proportional zur Messdauer. D.h. die Genauigkeit der Messung kann mit der Dauer der Messung gesteigert werden. Um das zu erreichen soll im Unterschied zu MPS und MPI die Phase nicht direkt mit dem externen Magnetfeld erzwungen werden, sondern sich aus dem dynamischen Zusammenhang zwischen zeitlich

variierendem Feld und der durch viskose Reibung bestimmten Mechanik der Partikelumorientierung ergeben. In gewisser Hinsicht geht es darum, ein 3-dimensionales Flüssigkeitsvolumen (oder z.B. auch Gewebevolumen) mit suspendierten magnetischen Partikeln wie einen Magnetspeicher gezielt mit einer möglichst hohen Informationsdichte beschreiben zu können. Das Auslesen dieser Information muss schließlich innerhalb der Relaxationsdauer der jeweiligen Partikel geschehen. Der Lesevorgang basiert auf der Messung der resultierenden makroskopischen Gesamtmagnetisierung und erfordert i.d.R. mehrere Schritte.

Verwirklichen lässt sich dieser Ansatz mit Partikeln mit fixierter Magnetisierung in einem rotierenden Magnetfeld, das zu schwach ist, um die magnetischen Partikel gegenüber der viskosen Reibung synchron mit sich zu drehen. Die Partikelorientierung kann hier dem hinreichend schwachen bzw. hinreichend schnell rotierenden Magnetfeldvektor nicht folgen, driftet jedoch dem Feldvektor oszillierend nach. Diese resultierende Rotationsdrift hat eine mittlere Driftfrequenz, die kleiner als die des äußeren Feldes ist. Der entscheidende Clou und die Motivation für RDS ist, dass diese Frequenz sehr stark abhängig von allem ist, was die Rotationsreibung beeinflusst. In gleicher Weise ist es von der Feldstärke des rotierenden Magnetfelds abhängig. In [12,13] wurde dieser Effekt an magnetischen Mikropartikeln bei Frequenzen im Bereich von 0...5 Hz gemessen, in [14] unterhalb von 150 Hz. In [13] wurde demonstriert, dass sich über die Messung der Rotationsdriftfrequenz von funktionalisierten Mikropartikeln mit einem Durchmesser von 2 μm einzelne Bakterien detektieren lassen, die bei Anlagerung an die Partikeloberfläche die Rotationsdriftfrequenz stark herabsetzen (siehe Abb. 3-1).

Während in [12,13,14] die Orientierung einzelner Mikropartikel direkt auf optischem Wege vermessen wird, geht es bei RDS darum, die Orientierung von magnetischen Nanopartikeln in Suspension induktiv messbar zu machen. Daraus ergeben sich zwei zusätzliche fundamentale Probleme, die gelöst werden müssen. Zum einen hat man es hier anstatt mit einigen wenigen Partikeln mit bis zu ca. 10^{15} Partikeln pro Milliliter zu tun. Dementsprechend ist bei induktiver Messung nur die mittlere Gesamtmagnetisierung zugänglich. Da die Orientierung der Partikel zudem in flüssiger Suspension keine Vorzugsrichtung haben, sind sie im thermischen Gleichgewicht stochastisch gleichverteilt und das Gesamtmoment aller Partikel addiert sich zu 0. Für eine induktive Messung ist also eine Ausrichtung der Partikel zu Beginn der Messung nötig. Hier ergibt sich das zweite Problem: Bei hydrodynamischen Partikeldurchmessern von bspw. 20...100 nm, was ein typischer Durchmesserbereich für kommerziell erhältliche Partikelsuspensionen ist, ergibt sich

in Wasser gemäß Gleichung 3.2 eine Brownsche Relaxationszeit von $\sim 2,7 \dots 340 \mu\text{s}$. Will man ein Messverfahren konzipieren, in dem die „gespeicherte“ Orientierung der magnetischen Nanopartikel zum tragen kommt, dann kann diese Messesequenz nur in dem von der Relaxationszeit physikalisch erzwungenem Zeitfenster effektiv arbeiten. Damit der Rotationsdrift präzise messbar wird, muss die Rotationsfrequenz des externen magnetischen Feldes ein vielfaches der inversen Relaxationszeit τ_B sein. Bei hydrodynamischen Durchmessern von $20 \dots 100 \text{ nm}$ ergibt sich ein Bereich von $370 \dots 2,9 \text{ kHz}$ für $1/\tau_B$. Um den Rotationsdrift messen zu können, muss man mit Frequenzen oberhalb von $1/\tau_B$ arbeiten, da andernfalls der Zerfall der Magnetisierung keine Frequenzmessung erlaubt. Für die rein spektroskopische Anwendung ist das ein unproblematischer Frequenzbereich, sowohl für Sende- als auch Empfangselektronik. Da die benötigten Feldstärken jedoch im Bereich von $1 \dots 100 \text{ mT}$ liegen, ergibt sich in diesem Frequenzbereich eine Einschränkung für die in-vivo Anwendung aufgrund von Nervenstimulation oder Wärmeabsorption im Gewebe, wie es auch für MPI und Magnetresonanztomographie der Fall ist [50,51].

Die sogenannte Magnetorelaxometrie (MRX) [17,52] kann als die elementarste Form einer solchen Sequenz betrachtet werden. Bei diesem Verfahren wird die Messung mit einem magnetischen Puls gestartet, der alle magnetischen Momente der MNPs ausrichtet. Die eigentliche Messung beginnt mit dem Abschalten des angelegten Magnetfelds. Gemessen wird der thermisch bewirkte exponentielle Zerfall der Magnetisierung. Die Zerfallsdauer hängt von Partikeltyp, Temperatur, Viskosität, Interpartikelwechselwirkung und Veränderungen der Partikeloberflächen ab. Letzteres wird durch Funktionalisierung der Partikeloberfläche mit Linkermolekülen gezielt herbeigeführt. Dadurch sind über die Messung der Relaxationsdauer auch spezifische Konzentrationsmessungen möglich. Die physikalischen Abhängigkeiten der Relaxationszeit (Zerfallsdauer) übertragen sich nahezu in gleicher Weise auf RDS. Während jedoch MRX die aufgeprägte Phaseninformation (Partikelorientierung) nur vergleichsweise rudimentär nutzt, wird hier mit RDS das Ziel verfolgt, sie indirekt über den Amplitudenverlauf des Signals zum tragenden Bestandteil der Messung zu machen. In gewisser Weise ist RDS eine Verschmelzung aus MRX und dem Mikropartikel basierten Sensor in [12,13,14]. RDI erweitert das Vorgehen nochmal um die räumliche Kodierung.

3.1 Magnetische Nanopartikel (MNPs)

Herzstück von RDS sind magnetische Nanopartikel, im Weiteren als MNPs bezeichnet. RDS ist genauso wie MPS und MPI grundsätzlich auf MNPs als magnetische Marker bzw. *Tracer*

angewiesen und von deren physikalischen Eigenschaften abhängig. Während jedoch bei MPS und MPI im wesentlichen nur das Sättigungsverhalten entscheidend ist, kommen bei RDS auch die Details der Ummagnetisierungs- und Umlagerungsprozesse zum tragen. Darin liegt das Potential, eine höhere Auflösung und eine erheblich höhere Empfindlichkeit gegenüber der Wechselwirkung der Partikel mit der Umgebung erreichen zu können. Da sich Partikeloberflächen gezielt mit verschiedenartigen Linkermolekülen präparieren lassen [1,2,3,4,5], ergibt sich damit auch die Möglichkeit für chemische Analysen und molekulare Bildgebung, da eine Anlagerung von Molekülen an die spezifisch bindenden Linkermoleküle die Rotationseigenschaften der Partikel verändert.

3.2 Magnetische Ausgangsmaterialien für MNPs

Für die Herstellung von MNPs stehen unterschiedliche ferromagnetische Materialien zur Auswahl. Wegen der leichten Handhabung und der Bioverträglichkeit sind magnetische Eisenoxide am weitesten verbreitet. Da RDS insbesondere auf biologische und medizinische Anwendungen abzielt, gilt auch hier das Interesse vorwiegend magnetischen Eisenoxide. Alle übrigen ferromagnetischen Materialien sind giftig, kommen insoweit also nur für Anwendungen außerhalb von Biologie und Medizin in Frage [53]. Allerdings gibt es bspw. Kobaltnanopartikel, die mit einer chemisch inerten und langzeitstabilen Graphithülle beschichtet sind [54], so dass die Verwendung giftiger ferromagnetischer Materialien in der Biologie nicht völlig ausgeschlossen ist.

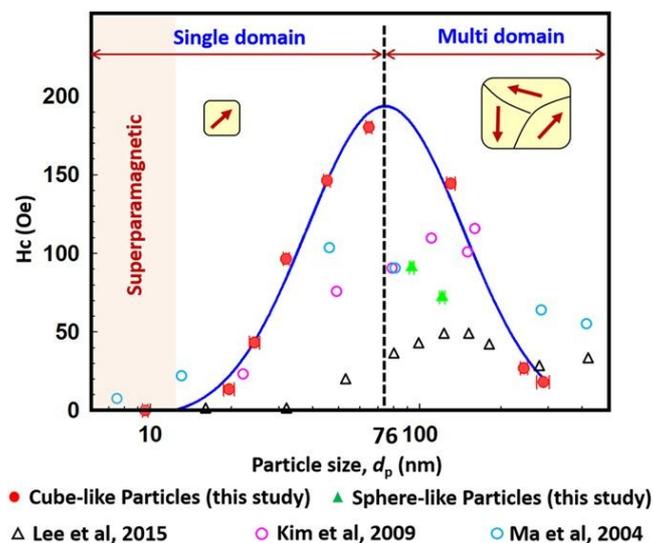


Abbildung 3-2: Beispielhafte Messungen der Koerzitivität von MNPs aus Fe_3O_4 bei Raumtemperatur für unterschiedliche Partikelgrößen und -formen [55].

Der Ferromagnetismus ist bei reinem Eisen bezogen auf das Volumen am stärksten. Wegen dessen hoher Reaktivität sind jedoch auch Nanopartikel aus reinem Eisen nicht ohne weiteres biokompatibel. Die Magnetisierung bei allen ferromagnetischen oder ferrimagnetischen Materialien, mit denen MNPs hergestellt werden, ist auf die interatomare Kopplung von Elektronenspins zurückzuführen. Bei antiferromagnetischen Materialien ergibt die interatomare Kopplung eine antiparallele Ausrichtung der Elektronen in gleicher Stärke, so dass in diesem Fall keine äußere Magnetisierung resultiert. Aufgrund der quantenmechanisch bedingten Austauschwirkung koppeln die Elektronenspins über eine Vielzahl an Atomen zu einem einzigen Spinmoment. Dementsprechend kann sich ein magnetisches Dipolmoment ergeben, dessen Stärke das Vielfache eines Bohrschen Magnetons μ_B besitzt (je nach Größe und Material $\sim 10^2 - 10^5 \mu_B$, mit $\mu_B = e \hbar / 2 m_e = 9,274 \times 10^{-24} \text{ Am}^2$). Die Ausrichtung der Elektronenspins über viele Atomradien bei Raumtemperatur aufgrund der Austauschwirkung ist damit äquivalent zu einem magnetischen Feld in der Größenordnung von 1000 T. Bei hinreichend kleinen Partikeldurchmessern, je nach Material typischer Weise zwischen 10 nm und 100 nm Durchmesser, bildet sich eine einzige magnetische Domäne aus. Da die resultierenden Dipolmomente sehr viel stärker sind als diejenigen von Atomen oder Molekülen, spricht man hier auch von Superparamagnetismus. Er unterscheidet sich vom Paramagnetismus typischer Substanzen in erster Linie darin, dass die Nichtlinearität der Suszeptibilität aufgrund von magnetischer Sättigung bereits bei Raumtemperatur und moderaten Feldstärken im Bereich von 1...100 mT messbar ist, da das Drehmoment, das sich bei diesen Feldstärken ergibt, das durch thermische Einflüsse bewirkte stochastische Drehmoment um ein vielfaches übersteigt. Für Moleküle in Gasen oder Flüssigkeiten hingegen liegt die Sättigungsmagnetisierung um mehrere Größenordnungen höher und die Suszeptibilität kann für fast alle technisch erreichbaren Feldstärken als linear angenommen werden. Die Ausrichtung der Spins zu einem einzigen Moment minimiert die Austauschenergie, maximiert jedoch die magnetische Energie aufgrund der magnetischen Dipol-Dipol-Wechselwirkung. Ab einer gewissen Größe wird diese magnetische Energie bedeutsam und es wird energetisch günstiger, wenn die Magnetisierung in Bereiche mit entgegengesetzter Magnetisierung zerfällt, die sog. Weißschen Bezirke [55].

Nahe dieser kritischen Partikelgröße zeigt die Magnetisierung im Partikel eine hohe Koerzitivfeldstärke. Bei kleineren Partikeldurchmessern zeigt sich eine weitere kritische Größe, ab der die thermische Energie ausreichend ist, die Magnetisierung gegenüber der Gitterwechselwirkung umzuklappen (siehe Abb. 3-2). Die kritische Größe hängt dabei nicht nur vom Material, sondern unter anderem auch von der Form des Kristalls und der Reinheit der

Kristallstruktur ab [56]. In flüssiger Suspension zeigen Eindomänenpartikel unabhängig davon eine Magnetisierungskurve ohne Hysterese, sofern mit quasi-statischen Magnetfeldern gemessen wird, da sich die Partikel in der Flüssigkeit frei drehen können. In der Literatur ist mit dem Begriff Superparamagnetismus jedoch üblicher Weise nur der Fall gemeint, bei dem die Magnetisierung nicht im Kristallgitter geblockt ist. Bei Partikeln, die erheblich größer sind als die Einzeldomänenschwelle, nimmt die Koerzitivfeldstärke wieder ab, da hier die Magnetisierbarkeit durch Verschieben von Domänenwänden erfolgen kann, was energetisch weniger aufwändig ist als das Verdrehen der gesamten Magnetisierung relativ zum Kristallgitter. RDS zielt in erster Linie auf Eindomänenpartikel mit hoher Koerzitivfeldstärke ab.

3.3 Néelrelaxation und Brownsche Relaxation

Die Magnetisierung einer Suspension mit magnetischen Partikeln kann sich auf zwei unterschiedliche Arten ändern. Im ersten Fall werden die magnetischen Momente innerhalb des Partikels umorientiert. Hier spricht man von Néelrelaxation. Im zweiten Fall wird die Umordnung der Magnetisierung durch die mechanische Drehung des gesamten Partikels erreicht. Hier spricht man von Brownscher Relaxation. Die in dieser Arbeit verwendeten MNPs liegen im Bereich von 20...250 nm hydrodynamischen Durchmesser und Kerndurchmessern im Bereich von 5...50 nm. In diesen Bereichen sind beide Mechanismen relevant. In RDS will man in erster Linie Partikel, bei denen auf der Zeitskala der Messung nur die Brownsche Relaxation wirksam ist.

Die Néelrelaxation kann vereinfacht durch das Stoner-Wohlfarth-Modell beschrieben werden [57]. Es betrachtet den Magnetismus im Partikel als Einzeldomäne, bei dem die Spins der Elektronen unendlich stark zu einem einzigen Spin koppeln und sich unisono im Kristall drehen. Es setzt zudem uni-axiale Anisotropie voraus, aufgrund der ein Potential mit zwei Minima für die Ausrichtung parallel und antiparallel zur Anisotropieachse resultiert. Im Nullfeld sind beide Minima energetisch gleichwertig. Die Relaxationsdauer τ ergibt sich in diesem Modell aus dem Verhältnis zwischen Energiebarriere der Anisotropie und der thermischen Energie:

$$\tau = \tau_0 \exp\left(\frac{KV}{k_B T}\right) \quad (3.1)$$

3. Theorie der Rotationsdriftspektroskopie (RDS)

Hier ist k_B die Boltzmannkonstante, T ist die Temperatur, τ_0 ist der materialabhängige Grenzfalle (sog. *attempt time*, $\tau_0 \sim 10^{-9} \dots 10^{-12} \text{ s}$), K ist die Anisotropiekonstante, V ist das Kernvolumen. Die Temperatur, unterhalb der τ größer als die Dauer der Messung ist, wird „Blocking“ Temperatur genannt. Wegen der exponentiellen Abhängigkeit von K , die neben Material, Gitterverunreinigungen und Größe vor allem auch von der Form abhängt, kann man bei vielen typischen Suspensionen mit MNPs erwarten, dass eine Mischung aus geblockten und ungeblockten Partikeln vorliegt. Dementsprechend sind bei typischen Partikelsuspensionen sowohl Néelrelaxation als auch Brownsche Relaxation für das magnetische Verhalten verantwortlich. Der Potentialverlauf ändert sich beim Vorhandensein von Magnetfeldern und reduziert die Relaxationszeit [39,40,41,42]. Für RDS werden Feldstärken im Bereich von 1...100 mT anvisiert. Es ist deshalb eine höhere magnetische Anisotropie nötig, wenn in der Messung ausschließlich Brownsche Relaxation zum Tragen kommen soll. Eine Möglichkeit, um bei gegebener Partikelgröße eine höhere Anisotropie zu erreichen, ergibt sich durch die Partikelform. Magnetische Nanorods aus Eisenoxiden [58] sind mittlerweile kommerziell erhältlich und lassen auch bei Feldstärken um 1...100 mT eine fixierte Magnetisierung im Partikel erwarten.

Die Brownsche Relaxation resultiert aus der Rotationsdiffusion. Im Gegensatz zur Néelrelaxation liegt keine exponentielle Abhängigkeit von den Partikel- und Umgebungsparametern vor:

$$\tau_B = \frac{\kappa \eta V_{hyd}}{k_B T} \quad (3.2)$$

hier ist κ der Formfaktor, η die Viskosität, V_{hyd} das hydrodynamische Partikelvolumen, k_B die Boltzmannkonstante und T die Temperatur. Für sphärische Partikel gilt $\kappa=3$. RDS ist in erster Linie auf Partikelsysteme ausgerichtet, bei denen die Brownsche Relaxation dominiert. Zum einen weil sich hier die Bewegungsgleichung leichter auf experimentell zugängliche Partikelparameter fußen lässt. Zum anderen weil nur in diesem Fall eine Abhängigkeit von der hydrodynamischen Rotationsreibung zum Tragen kommt, die als Grundlage für spektroskopische Messungen genutzt werden kann.

3.4 Bewegungsgleichung von MNPs in rotierenden magnetischen Feldern

Die im vorherigen Abschnitt diskutierte Relaxation der Magnetisierung kann als ein Spezialfall der Bewegungsgleichung aufgefasst werden, in dem die Anregung durch einen einzigen magnetischen Puls vollzogen wird. Die Relaxation der Magnetisierung $\vec{M}(t)$ findet im Anschluss im Nullfeld statt:

$$\vec{M}(t) = M(0) e^{-\frac{t}{\tau}} \vec{e}_{Puls} \quad (3.3)$$

$M(0)$ ist die Magnetisierung bei $t=0$ (Ende des Magnetfeldpuls), τ die Relaxationszeit und \vec{e}_{Puls} der Einheitsvektor in Richtung des Magnetfeldpulses. Bei $t=5\tau$ ergibt sich $M(5\tau)/M(0) = e^{-5} < 1\%$, d.h. die „Erinnerungszeitspanne“ des Systems geht effektiv nicht über 5τ hinaus. Die Magnetisierung $\vec{M}(t)$ ist die Summe aller magnetischen Dipolmomente der MNPs in der betrachteten Suspension:

$$\vec{M}(t) = \sum_{i=1}^N \vec{m}_i(t), \quad (3.4)$$

wobei $\vec{m}_i(t)$ das magnetische Moment des Partikels i und N die Anzahl der Partikel in der betrachteten Suspension ist. N kann bis zu 10^{15} ml^{-1} für typische kommerziell erhältliche Suspensionen betragen (z.B. fluidMAG 50nm UC/C von chemicell GmbH, Berlin, Deutschland). Sowohl aufgrund der hohen Anzahl, der vergleichsweise geringen Magnetisierung von MNPs und für die anvisierten in-vitro- und in-vivo Anwendungen für RDS kann nur die resultierende äußere Gesamtmagnetisierung $\vec{M}(t)$ gemessen werden. Möglich wäre das z.B. mit SQUIDs [59] oder Fluxgates [52], die $\vec{M}(t)$ direkt messen. Für Magnetrelaxometrie ist das das typische Vorgehen, weil beide Messmethoden sowohl für sehr kurze τ als auch sehr lange τ ein ähnlich hohes Signal-zu-Rausch (SNR) Verhältnis haben, d.h. das SNR ist in hohem Maße unabhängig von $d\vec{M}(t)/dt$. Sowohl bei MPS und MPI als auch bei RDS wird das $d\vec{M}(t)/dt$ durch magnetische Anregungsfelder indirekt vorgegeben und ist vergleichsweise hoch. Deshalb ist hier die induktive Signalerfassung durch eine Empfangsspule die bevorzugte Messmethode. SQUIDs und Fluxgates können hier zudem nicht ohne weiteres verwendet werden, da das oszillierende Anregungsfeld im Bereich von 1...100 mT zeitgleich zur Messung läuft. Das Anregungsfeld müsste hier an der

Position der Feldsensoren neutralisiert werden, was technisch deutlich schwerer zu realisieren ist als z.B. die Verwendung von Bandpassfiltern bei induktiver Messung.

3.5 Langevin-Gleichung

Eine Langevin-Gleichung [70] ist eine stochastische Differentialgleichung und ein üblicher Ansatz, um für mikroskopische Systeme die Bewegungsgleichung direkt aus den physikalischen Eigenschaften abzuleiten. Der Nachteil ist, dass man im Fall von Suspensionen von MNPs die Bewegungsgleichung einzelner Partikel simuliert und für die Simulation der makroskopischen Gesamtmagnetisierung (d.h. die Messgröße) den Mittelwert vieler Simulationen von „Einpartikelsystemen“ benötigt. Ein anderer Weg ist die sog. Fokker-Planck-Gleichung [36], bei der man nicht die einzelnen MNPs separat simuliert, sondern direkt die zeitabhängigen Wahrscheinlichkeitsdichten. Die Herleitung der Fokker-Planck-Gleichung ist jedoch meist deutlich schwieriger und zudem i.d.R. auch von der Langevin-Gleichung abgeleitet.

Die allgemeine Bewegungsgleichung für $\vec{m}_i(t)$ beinhaltet drei Komponenten: a) die Umorientierung von \vec{m}_i innerhalb des Partikels, b) die Umorientierung des gesamten Partikels mit viskoser Reibung und schließlich c) das mechanische Trägheitsmoment des MNPs. Die vorliegende Arbeit zielt auf MNPs, die eine im Partikel fixierte Magnetisierung aufweisen. Außerdem geht es primär um Partikeldurchmesser im Bereich von ca. 20...200 nm, so dass auch das Trägheitsmoment bei den hier verwendeten Frequenzen vernachlässigbar klein ist. Das Trägheitsmoment einer massiven Kugel mit Radius r skaliert bei homogener Materialdichte mit r^5 [60]. In Wasser und bei Raumtemperatur würde selbst eine massive Eisenoxidsphäre (Fe_3O_4) mit 1000 nm Durchmesser bei einer Rotationsfrequenz von 10 MHz gemäß Stokes-Einstein Beziehung [61] seine gesamte kinetische Energie in weniger als 3 Perioden verlieren. Die Messungen in dieser Arbeit und die angestrebten Anwendungen richten sich sowohl auf kleinere Partikeldurchmesser als auch auf niedrigere Arbeitsfrequenzen. Die resultierende Bewegungsgleichung muss für diesen Anwendungsbereich also nur noch Aspekt b) behandeln, d.h. die viskose Umorientierung des Partikels in der Flüssigkeit. Die Langevin-Gleichung ergibt sich dann unter Gleichsetzung von magnetisch erzeugtem Drehmoment, der viskosen Reibung und eines thermisch bedingten stochastischen Drehmoment [61]:

$$\frac{d\vec{m}_i(t)}{dt} = \left(\frac{\vec{m}_i(t) \times \vec{B}(t)}{\zeta} + \sqrt{2D} \frac{\vec{W}}{\sqrt{dt}} \right) \times \vec{m}_i(t) \quad (3.5)$$

hier ist $\vec{m}_i(t)$ das magnetische Moment des Partikels zum Zeitpunkt t , ζ die viskose Reibung, $\vec{B}(t)$ das externe magnetische Feld. \vec{W} repräsentiert die thermisch bedingten Einflüsse durch molekulare Zusammenstöße mit der Partikeloberfläche. Es ist ein stochastischer Term mit Normalverteilung mit Standardabweichung 1 und dem Nullvektor als Mittelwert. Da dieser Term die vektorielle Summe normalverteilter Zufallsereignisse innerhalb der Zeitspanne dt repräsentiert, ist er entsprechend mit $\sqrt{dt^{-1}}$ zu gewichten. $D = (k_B T) / (\kappa \eta V_{hyd}) = \tau_B^{-1}$ mit τ_B aus Gleichung 3.2 ist die Einstein-Smoluchowski-Diffusionskonstante. Die viskose Reibung ζ gemäß der Stokes-Einstein Beziehung ist $\zeta = 2 \kappa \eta V_{hyd}$ mit dem Formfaktor κ , der Viskosität η und dem hydrodynamischen Partikelvolumen V_{hyd} .

3.6 Rotationsdrift

Die Bedingung für Rotationsdrift in Gleichung 3.5 ist $\Omega > \Omega_{krit}$, wobei Ω die Rotationsfrequenz des magnetischen Feldes und $\Omega_{krit} = (\|\vec{m}_i\| \cdot \|\vec{B}\|) / \zeta$ die kritische Rotationsrate ist, ab der das magnetisch bewirkte Drehmoment nicht mehr ausreicht, um das Partikel synchron rotieren zu können [12,13,14]. Experimentell ist es meistens deutlich einfacher, der Aufbau für eine oder wenige feste Frequenzen zu konstruieren und stattdessen die Amplitude des Rotationsfelds stufenlos zu variieren. In diesem Fall wird man statt mit der kritischen Rotationsfrequenz bevorzugt mit der kritischen Feldstärke $B_{krit} = (\Omega \cdot \zeta) / \|\vec{m}_i\|$ rechnen, die sich für eine gegebene Rotationsfrequenz Ω und Partikelsystem ergibt.

Mit B_{krit} werden zwei qualitativ sehr unterschiedliche Bereiche getrennt (siehe rechter Graph in Abb. 3-4). Für $B/B_{krit} > 1$ ist die Rotationsrate ω_m des MNPs unabhängig von der Amplitude des magnetischen Rotationsfelds. Es ergibt sich $\langle \omega_m \rangle = \omega_m = \Omega$. Nur die Nacheilphase ist abhängig von der Stärke des Rotationsfelds und nimmt einen konstanten Wert zwischen 0° und 90° ein. Er geht gegen 90° für $B \rightarrow B_{krit}$ und 0° für $B \rightarrow \infty$. Unterhalb von B_{krit} gibt es keine festgelegte Phase mehr, d.h. die Orientierung des Partikels in der Rotationsebene ist nicht mehr durch die aktuelle Lage des Rotationsfelds bestimmt sondern durch seine Vorgeschichte.

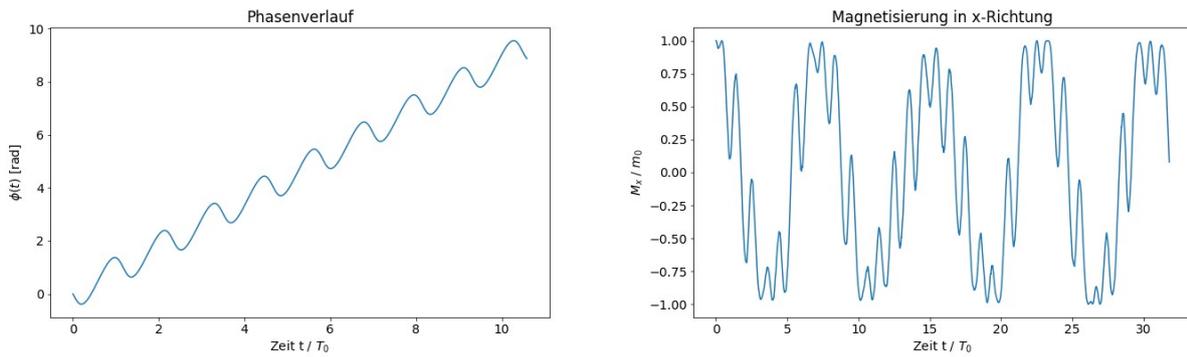


Abbildung 3-3: Links: Phasenverlauf des Partikels simuliert für $B/B_{krit}=0,5$ (Winkel $\phi(t)$ relativ zur x -Achse). **Rechts:** Resultierende Magnetisierung in x -Richtung, wobei T_0 die Periodendauer des magnetischen Rotationsfeld und m_0 das magnetische Moment des Partikels ist.

Die resultierende wobbelnde Rotationsbewegung des magnetischen Moments hat einen nichtlinearen Phasenverlauf und zeigt im idealisierten Fall, d.h. ohne dem Vorhandensein zufälliger thermischer Störungen, zahlreiche weitere Frequenzkomponenten im Spektrum (siehe Abb. 3-5). Praktische Bedeutung für RDS ist fast ausschließlich der Driftfrequenz beizumessen, da bei Mitberücksichtigung der beiden wichtigsten Störfaktoren, d.h. der Rotationsdiffusion und der Polydispersität, diese in den im folgenden diskutierten Simulationen zur Auslöschung der übrigen Frequenzkomponenten führen (aufgrund der resultierender Unterschiede im Rotationsdrift der MNPs untereinander). Nur für MNPs mit hoher Monodispersität ist zu erwarten, dass die Wobelfrequenz ω_2 im Signal in einer mit der Driftfrequenz vergleichbaren Größenordnung auftritt. Sie zeigt sich in den im folgenden Simulationen als grundsätzlich kurzlebiger und empfindlicher gegenüber Störungen als die Driftkomponente. Für $t > \tau_B$, wobei t die Zeit nach der Ausrichtung aller magnetischen Momente bezeichnet, verschwinden alle Peaks in Abb. 3-5 außer Peak c). Peak c) ist bei $t = 0$ bis ca. 20 % kleiner als bei $t > \tau_B$ (für $\beta = 0 \dots 1$ um 0...20 % respektive).

In Abb. 3-3 ist der Phasenverlauf und die Magnetisierung in x -Richtung für den Fall $B/B_{krit}=0,5$ simuliert. B ist das Rotationsfeld $B \rightarrow B_0 \sin(\Omega t) \vec{e}_x + B_0 \cos(\Omega t) \vec{e}_y$ mit der magnetischen Feldstärke B_0 , der Rotationsrate Ω und den Einheitsvektoren \vec{e}_x und \vec{e}_y in x - und y -Richtung (Rotationsebene). Am Phasenverlauf links in Abb. 3-3 erkennt man einen linear ansteigenden sinusförmigen Verlauf, der aufgrund des periodischen Überholen des magnetischen Feldvektors

entsteht. Diese Frequenzkomponente wird in vorliegender Betrachtung ω_2 genannt. Die eigentliche Rotationsdrift $\langle \omega_m \rangle = \langle d\phi / dt \rangle$ ist der für ganze Perioden linear ansteigende Mittelwert von $\phi(t)$. Beide Frequenzanteile verhalten sich quasi-reziprok zueinander: wenn die mittlere Driftrate $\langle \omega_m \rangle$ gegen Null geht, geht die „Wobelfrequenz“ ω_2 (= „Überholrate“) gegen Ω und vice versa (ω_2 ist jedoch nicht $\Omega - \langle \omega_m \rangle$).

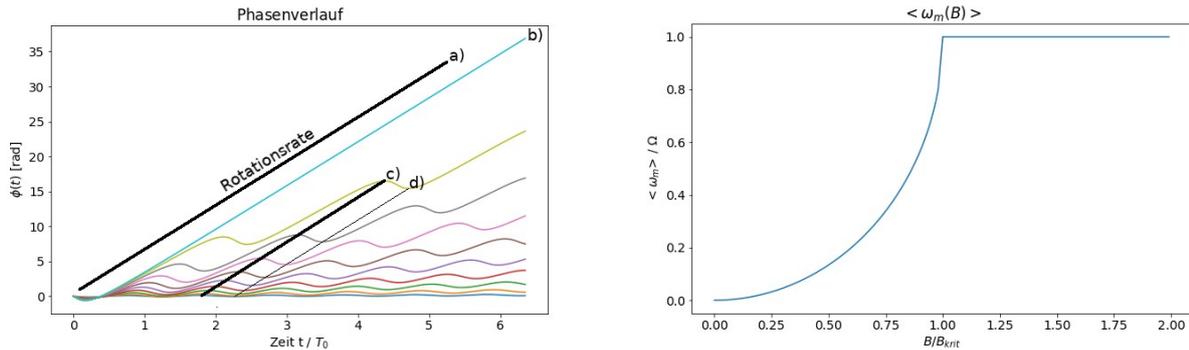


Abbildung 3-4: Links: Phasenverlauf für verschiedene B/B_{krit} (von unten nach oben: $B/B_{krit} = 0,1; 0,2; \dots 1,0$); a) zeigt den Phasenverlauf, welcher der Rotationsrate des externen Feldes entspricht: $\phi(t) = \Omega t$; b) zeigt den kritischen Phasenverlauf, der sich für $B/B_{krit} = 1,0$ im Idealfall ergibt, d.h. wenn keine thermischen oder anderweitigen Störungen vorliegen. T_0 ist die Periodendauer des magnetischen Rotationsfeld. Die mittlere Steigung der Graphen entspricht der Rotationsdriftrate $\langle \omega_m \rangle$, die überlagerte Oszillation zeigt die „Überholfrequenz“ ω_2 (siehe Text). **Rechts:** Die Abhängigkeit der mittleren Rotationsdriftrate $\langle \omega_m \rangle$ von der Stärke des magnetischen Rotationsfelds B , normiert auf die Rotationsrate des externen Feldes Ω und der zugehörigen kritischen Feldstärke B_{krit} .

Das Spektrum in Abb. 3-5 zeigt am Beispiel für $B/B_{krit} = 0,5$, dass die Driftfrequenz (a) den größten Anteil ausmacht. Gezeigt ist das Spektrum vom Magnetisierungsverlauf. Wird das RDS-Signal induktiv erfasst, werden die Signale proportional zu deren Frequenz gewichtet. Auch in diesem Fall überwiegt in der Simulation die Driftkomponente gegenüber b) für den gesamten Bereich $B/B_{krit} = 0 \dots 1$. Zusätzlich ist b) empfindlicher in Bezug auf stochastische Effekte und Polydispersität. Aus dem gleichen Grund ist den höherfrequenten Komponenten d), e) und f) keine praktische Bedeutung für RDS beizumessen. Die Komponente c) hat die gleiche Frequenz wie das Rotationsfeld. Die Phasendifferenz ist exakt 90° . Die Komponente kommt dadurch zustande, dass

3. Theorie der Rotationsdriftspektroskopie (RDS)

hier ein stochastischer Häufungspunkt vorliegt, wie in den folgenden Betrachtungen deutlich wird. Da diese Komponente mit dem Rotationsfeld gelockt ist, enthält sie für sich alleine genommen keine Information über das Partikelsystem. Da sie zudem mit der Rotationsfeldfrequenz zusammen fällt, ist sie messtechnisch schwierig auszuwerten, weil in diesem Fall nur mit induktiver Gegenkopplung anstelle von Analogfiltern gearbeitet werden kann, um die um mehrere Größenordnungen höhere Induktion vom Rotationsfeld zu blocken. Eine mögliche praktische Bedeutung, bspw. für Partikelscreening, besteht jedoch trotzdem, da die Amplitude sowohl von dem Verhältnis B/B_{krit} abhängig ist, als auch vom Grad der Ausrichtung der MNPs. D.h. man könnte z.B. über die Amplitude den Zerfall bzw. die Relaxation der Partikelausrichtung messen.

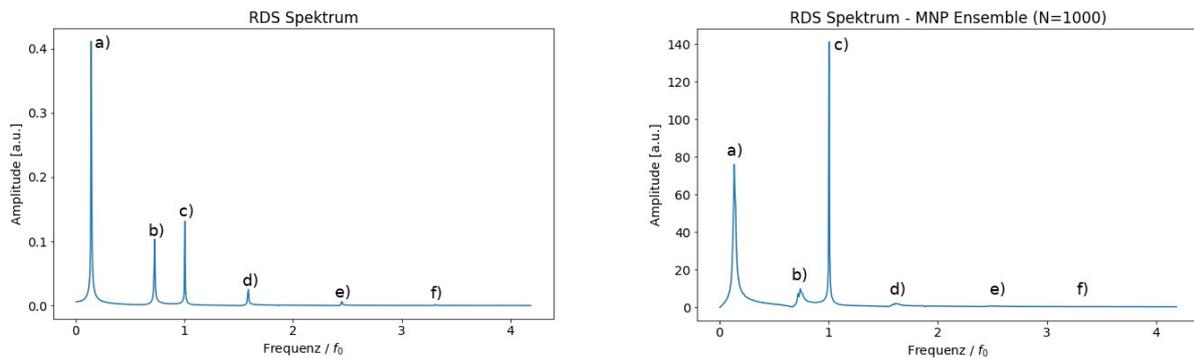


Abbildung 3-5: Links: Exemplarische Simulation des Spektrums der Magnetisierung in x -Richtung eines einzelnen MNPs für $B/B_{krit} = 0,5$ ohne stochastischen Term. a) ist die eigentliche Rotationsdriftfrequenz $\langle \omega_m \rangle$ um die es in RDS primär geht, b) ist die „Überholfrequenz“ ω_2 , c) befindet sich exakt bei der Rotationsfrequenz f_0 ($f_0 = \Omega / (2\pi)$). Neben diesen Hauptkomponenten gibt es noch höherfrequente Peaks bei d), e) und f). Der für RDS -Anwendungen anvisierte Frequenzbereich liegt unterhalb c), d.h. $f / f_0 = 0 \dots 1$. **Rechts:** Spektrum mit der gleichen kritischen Feldstärke wie links, jedoch für ein MNP-Ensemble mit 2,5 % Streuung und Rotationsdiffusion (korrespondierende Brownsche Relaxationskonstante $\tau_B = 400 T_0$ mit der Periodendauer T_0 des Rotationsfelds). Es handelt sich um die Fouriertransformation von Abb. 3-7 rechts. Nur Peak c) skaliert proportional zu N , da dessen Phase mit dem Rotationsfeld strikt korreliert ist.

Gleichung 3.5 ist die Bewegungsgleichung für ein sphärisches Partikel, das um beliebig orientierte Symmetrieachsen rotieren kann. Wenn keine äußeren Störeinflüsse vorliegen, dann ist der

resultierende Rotationsdrift eine uniaxiale Drehung, der sich mit einer gewöhnlichen Differentialgleichung beschreiben lässt [12,13]

$$\frac{d\phi(t)}{dt} = \Omega_{krit} \sin(\Omega t - \phi[t]), \quad (3.6)$$

wobei ϕ der Winkel relativ zur x-Achse in der x-y-Ebene ist, Ω die Rotationsfrequenz des Magnetfelds und Ω_{krit} mit $\Omega_{krit} = (B_{krit}/B) \Omega$ die kritische Frequenz des Systems ist. Die mittlere Rotationsdriftfrequenz $\langle d\phi/dt \rangle = \langle \omega_m \rangle$ ist der Kehrwert der Periodendauer und ergibt sich direkt durch Umstellen der Variablen in Gleichung 3.6. Es ist eine nichtlineare DGL, der Wechsel ins rotierende Bezugssystem (Substitution mit $\varphi_R = \phi - \Omega t$, siehe Gleichung 3.8) erlaubt jedoch die Trennung der Variablen. Die Lösung des unbestimmten Integrals liefert zugleich die allgemeine Lösung für φ_R und findet sich in [64] oder mit Mathematica (Wolfram Research Inc., USA). In RDS geht es um die Dynamik der makroskopischen Magnetisierung großzahliger MNP-Ensembles. Hier ist der detaillierte nichtlineare Verlauf von $\phi(t)$ im Allgemeinen nicht direkt messbar sondern nur die mittlere Rotationsdriftfrequenz $\langle \omega_m \rangle$. Dafür ergibt sich eine vergleichsweise einfache Beziehung

$$\langle \omega_m \rangle = \Omega \left(1 - \sqrt{1 - \frac{\Omega_{krit}^2}{\Omega^2}} \right) = \Omega \left(1 - \sqrt{1 - \beta^2} \right), \quad (3.7)$$

mit dem hier eingeführten RDS Parameter $\beta \equiv \Omega_{krit} / \Omega = B / B_{krit} < 1$. Der Zusammenhang ist rechts in Abb. 3-4 zu sehen. Der Wechsel in das rotierende Bezugssystem durch die Substitution $\varphi_R = \phi - \Omega t$ liefert

$$\frac{d\varphi_R(t)}{dt} = -\Omega - \Omega_{krit} \sin(\varphi_R[t]) \rightarrow \left\langle \frac{d\varphi_R}{dt} \right\rangle = \langle \omega_{m,R} \rangle = -\Omega \sqrt{1 - \beta^2}. \quad (3.8)$$

Der Nacheilwinkel $\varphi_R = \phi - \Omega t$ bezeichnet den Winkel zwischen dem rotierenden Magnetfeldvektor und dem magnetischen Moment. Die resultierende Driftfrequenz $\langle \omega_{m,R} \rangle$ ist < 0 für $\beta < 1$. Der Nacheilwinkel $\varphi_R(t)$ hat bei $\beta < 1$ keine feste Korrelation zum rotierenden Magnetfeld. Er hat einen Phasenoffset, der sich beim Start der Messung ergibt bzw. für RDS gezielt

erzwungen wird und eine endliche Korrelationszeit aufweist, sobald stochastische Einflüsse vorliegen. Im Synchronfall für $\beta \geq 1$ ist $\langle \omega_{m,R} \rangle = 0$ und der Nacheilwinkel statisch zwischen $\varphi_B = 0^\circ \dots 90^\circ$ für $\beta = \infty \dots 1$, es sei denn man betrachtet die Dynamik unmittelbar nach dem Startzeitpunkt. Der stabile Zustand ist jedoch in jedem Fall in weniger als einer Periodendauer erreicht. Partikel mit unterschiedlichem $\beta \geq 1$ ergeben einen unterschiedlichen Nacheilwinkel. In der makroskopischen Magnetisierung ergibt sich jedoch nur ein einziger statischer Mittelwert für φ_B , der keine Unterscheidung und Quantifizierung unterschiedlicher Partikelfractionen erlaubt. Hingegen hat man im Driftfall ($\beta < 1$) die entscheidende Eigenschaft für RDS, dass ein monotoner Zusammenhang zwischen $\langle \omega_{m,R} \rangle$ bzw. $\langle \omega_m \rangle$ und der viskosen Reibung oder der Rotationsfeldstärke besteht. Er hat im Vergleich mit dem Synchronfall den massiven Vorteil, dass es messtechnisch möglich ist, unterschiedliche Frequenzen bei hinreichender Messdauer ohne Signal-zu-Rausch-Einbußen gleichzeitig messen zu können. Die Auflösung steigt mit der effektiven Messdauer, die allerdings durch die Brownsche Rotationsdiffusion limitiert ist.

Das Phänomen einer feldabhängigen oder von der chemischen Umgebung abhängigen Signalfrequenz ist zentraler Bestandteil in der Magnetresonanztomographie (MRT). Die Feldabhängigkeit der Präzession des Protons erlaubt die spektrale Analyse von Molekülen und die Erzeugung von in-vivo-Bildern durch die sog. Frequenz- und Phasenkodierung. Letztere ermöglicht auch die spektroskopische Bildgebung. Die Methoden fußen auf der Linearität der Feldabhängigkeit und auf der Tatsache, dass das Signal (mit wenigen Ausnahmen) ausschließlich von Protonen herrührt, die alle exakt identisches Verhalten aufweisen, oder im Fall von Spektroskopie minimale Abweichungen in der Größenordnung weniger ppm aufgrund von Unterschieden in den kovalenten Bindungen. Bei RDS ist die Frequenzverschiebung unterhalb der kritischen Feldstärke analog zur MRT streng monoton von der Feldstärke oder der viskosen Reibung abhängig, jedoch nicht linear. Darüber hinaus hat man es statt mit identischen Protonen mit MNP-Ensembles zu tun, die typischerweise eine Streuung um $> 10\%$ im Radius aufweisen und damit eine vergleichbare Streuung in Bezug auf die Rotationseigenschaften zeigen. Die Methoden aus der MRT lassen sich also nicht direkt auf RDS übertragen. Jedoch legt z.B. insbesondere die Robustheit der Phasenkodierung gegenüber Feldinhomogenitäten nahe, dass es grundsätzlich vielversprechend erscheint, diese auch für die geänderten Gegebenheiten von RDS anzustreben.

3.7 Rotationsdrift und Brownsche Rotation

Ideal für RDS wären Partikelsysteme, bei denen thermische Einflüsse vernachlässigbar sind. Da die Zielsysteme jedoch suspendierte MNPs mit Durchmessern im Nanometerbereich sind, haben thermische Störungen eine Größenordnung, die vergleichbar mit dem betrachteten Rotationsdrift sind. Für die Entwicklung von RDS-Methoden ist es also unumgänglich, die thermischen Effekte in Simulation und Auswertung fest mit einzubeziehen. In vorliegender Arbeit werden primär die limitierenden Effekte der Brownschen Rotationsdiffusion auf RDS diskutiert. U.U. ergibt sich jedoch über die thermischen Effekte selbst eine Möglichkeit, wichtige Parameter des Partikelsystems messen zu können. Das kritische Verhalten eines MNPs im rotierenden Magnetfeld bei $\beta = 1$ bietet sich für eine derartige Messung an.

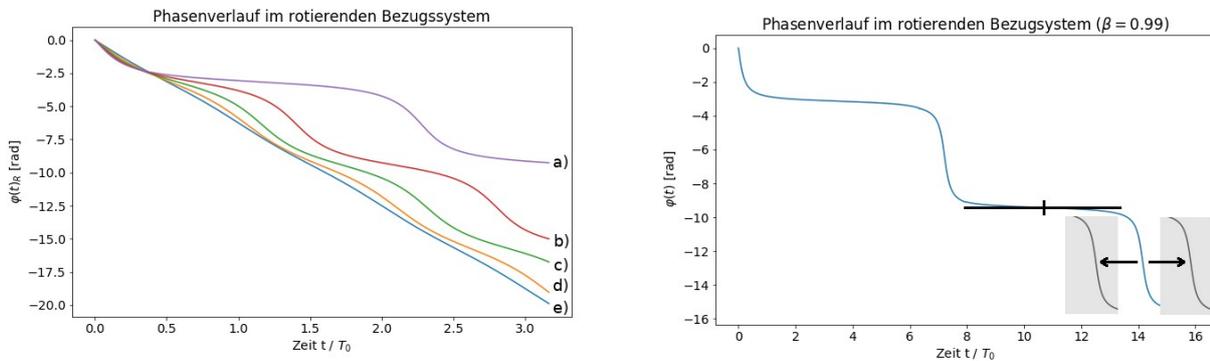


Abbildung 3-6: Links: Phasenverläufe für unterschiedliche β (a) $\beta = 0,9$, b) $\beta = 0,7$, c) $\beta = 0,5$, d) $\beta = 0,3$, e) $\beta = 0,1$), φ_R ist der Winkel relativ zum Rotationsfeld mit der Periodendauer T_0 . Das Vorzeichen ist negativ da es sich um einen Nacheilwinkel handelt. Man erkennt die von β unabhängige „Quantisierung“ in der Ordinate φ_R : die Minima der Driftrate $d\varphi_R/dt$ sind bei $\varphi_R = (2n+1)\pi$ und die Maxima bei $\varphi_R = 2n\pi$ für ganzzahlige n . **Rechts:** hier ist am Beispiel für $\beta = 0,99$ die vervielfachte Wirkung der Rotationsdiffusion nahe der kritischen Rotationsfeldstärke skizzenhaft illustriert. Das schwarze Kreuz soll die relative Auswirkung einer Variation in φ_R auf den Zeitverlauf des Partikelverhaltens illustrieren (Verschiebung des „Flip-“ bzw. „Abriss-“ Zeitpunkts). Da das magnetische Moment für $\beta \rightarrow 1$ die meiste Zeit auf einem Plateau verweilt („quasi-metastabiler“ Zustand), akkumuliert sich hier die Auswirkung der Rotationsdiffusion.

Betrachtet man den Graphen rechts in Abb. 3-4, sieht man bei $(B/B_{krit}) \equiv \beta = 1$ einen sprunghaften Übergang. Bei $\beta = 1$ ist der Nacheilwinkel exakt 90° und das System metastabil. Es kann durch eine infinitesimal kleine Störung zum kippen bewegt werden, d.h. der Nacheilwinkel

steigt auf 360° an (im rotierenden Bezugssystem). Wenn stattdessen β nur minimal kleiner als 1 ist, dann liegt bereits die Bedingung für Rotationsdrift vor, aber das Partikel hält sich die überwiegende Zeit in der dann „quasi-metastabilen“ Winkelposition von 90° auf. Der Wert der Driftfrequenz kommt dadurch zustande, dass der „Abriss“ aus der „quasi-metastabilen“ Winkelposition mit einer von β abhängigen Häufigkeit auftritt. Der „quasi-metastabile“ Zustand ist nur eng um die 90° angesiedelt, so dass die Rotationsdiffusion den Zeitpunkt des Abrisses massiv variieren lassen kann (siehe Abb. 3-6. Aufgrund dessen ergibt sich für den mittleren Rotationsdrift eine Vervielfachung der Varianz. Dieses Phänomen ist vollkommen analog zum Phänomen der Diffusionsverstärkung überdämpfter Teilchen (d.h. Trägheit ist vernachlässigbar) in einem gekippten periodischen Potential, wie man es in der Festkörperphysik kennt. Es verhält sich äquivalent zum uni-axialen Rotationsdrift und lässt sich in geschlossener Form berechnen [65,66]. Suspensierte MNPs besitzen allerdings keine fixierte Rotationsachse und die Berechnung kann hier nur als heuristische Näherung betrachtet werden. Realistischer sind die Simulationen in den folgenden Abschnitten. Dort wird unter anderem der Frage nachgegangen, inwieweit sich der uni-axiale Rotationsdrift vom Rotationsdrift ohne fixierte Rotationsachse in Bezug auf die Empfindlichkeit gegenüber stochastischen Einflüssen unterscheidet.

Für RDS bedeutet dieser Effekt zunächst, dass geeignete Werte für β eher bei $\beta < 0,8$ liegen. Die folgenden Simulationen ergeben, dass größere Werte eine massive Verkürzung der Zerfallsdauer und damit der sinnvollen Messdauer mit sich bringen. Diese Feldabhängigkeit der Zerfallsdauer kann allerdings auch gezielt für ergänzende spektroskopische Informationen genutzt werden. Der Wert $\beta = 0,8$ erweist sich für typische Parameter in den unten durchgeführten Simulationen in etwa als der Wendepunkt, bei dem der Signal-zu-Rauschen Gewinn aufgrund der höheren Driftfrequenz durch die verkürzte Zerfallsrate neutralisiert wird. Ein weiteres unteres Limit ergibt sich aus technischen Gründen bei $\beta \approx 0,1$. Hier beträgt die Driftfrequenz nur noch 0,5 % der Rotationsfrequenz. Bei induktiver Signalauswertung ist das effektive Signal-zu-Rauschen entsprechend um etwa zwei Größenordnungen gesunken. Bei direkter Messung der Magnetisierung, bspw. mit Fluxgates oder SQUIDs, wäre das Signal-zu-Rauschen nahezu frequenzunabhängig. Hier ergibt sich das untere Limit für β nicht aufgrund des Signal-zu-Rauschens, sondern das β bei dem die Periodendauer der Driftfrequenz länger als die Zerfallsdauer des Signals wird. Hier ist das RDS-Signal nicht mehr von der Relaxation im Nullfeld unterscheidbar (im Grenzfall $\beta \rightarrow 0$ geht das RDS-Signal in das MRX-Signal über). Sowohl Fluxgates als auch SQUIDs sind für RDS aufgrund der Gleichzeitigkeit von magnetischem Anregungsfeld und Signalerfassung nur mit hohem

technischen Aufwand anwendbar, da die vergleichsweise hohen Feldstärken des Anregungsfeldes an der Position der Sensoren mit hoher Präzision unterdrückt werden müssen.

3.8 Rotationsdrift suspendierter MNP-Ensembles

Hauptmerkmal von RDS ist, dass es den Rotationsdrift an suspendierten MNPs messen soll und damit nicht das detaillierte Driftverhalten eines einzelnen Partikels vermessen kann sondern nur Zugriff auf die vektorielle Summe aller magnetischen Dipolmomente hat. Wie oben erwähnt, haben typische kommerzielle Suspensionen bis zu 10^{15} MNPs pro Milliliter. Damit hat man es selbst bei millionenfacher Verdünnung nach wie vor mit MNP-Ensemblegrößen von bis zu 10^9 pro Milliliter zu tun. Das Ensembleverhalten der makroskopischen Magnetisierung wird durch N -fache Mittlung von Gleichung 3.5 simuliert (Monte-Carlo-Simulation). Sinnvolle Werte für N liegen bei $10^3 \dots 10^4$, also weniger als die typische zu erwartende Anzahl an MNPs in einem Glasröhrchen mit 5 mm Durchmesser und 5 mm Füllhöhe (ca. 20 μ l), selbst bei Verdünnung um mehrere Größenordnung. Diese Dimensionierung ist die Standardprobenform in den in folgenden Kapiteln vorgestellten Experimenten. Die Anzahl N der Mittlungen richtet sich nach der gewünschten Präzision der Signalform. Der stochastische Fehler der Simulation skaliert mit $e_s \sim 1 / \sqrt{N}$. $N = 10^3$ reduziert den statistischen Fehler auf 3,3 % relativ zur maximalen Amplitude der Magnetisierung. Wenn die Unsicherheiten bzgl. der Parameter des betrachteten Partikelsystems ähnlich oder noch größer sind, was für die meisten kommerziell erhältlichen Suspensionen der Fall ist, lässt sich im Allgemeinen mit wesentlich höheren Werten für N keine zusätzliche spektroskopische Informationen gewinnen, die für die Auswertung von RDS-Signalen verwendbar wäre. Für N im Bereich von $10^3 \dots 10^4$, einer Sequenzlänge von 300 Rotationsfeldperioden T_{rot} (typische Sequenzlänge in den folgenden Simulationen) mit Samplingraten von $T_{rot}/10 \dots T_{rot}/100$ ergibt sich für gängige Desktoprechner (z.B. Doppelkern Intel® Core™ i5-2520M CPU @ 2.50GHz, GNU g++ 5.4.0) eine Simulationsdauer im Bereich von Sekunden bis Stunden. Die Simulationsdauer lässt sich mit gängigen Mehrkernsystemen stark reduzieren, weil es hier um die Modellierung von nicht miteinander wechselwirkenden Vielteilchensystemen geht und somit eine Parallelisierung mit minimalem Overhead problemlos möglich ist. Die Annahme, dass die MNPs in der Suspension nicht miteinander wechselwirken, zeigt sich selbst bei unverdünnten Proben als eine zulässige Annahme, wenn man den Einfluss der Konzentration auf das MPS-Signal als Maßstab nimmt [67,68]. Für in-vivo Anwendungen ist man nach Möglichkeit eher an niedrigeren Konzentrationen interessiert, da damit eine höhere Verträglichkeit einhergeht. Die Wirkung sehr

hoher Konzentrationen auf das RDS-Signal ist prinzipiell von Interesse, da es selbst in biologischem Gewebe zu lokaler Anhäufung kommen kann, so dass die lokale Konzentration die ursprüngliche Konzentration der verabreichten Suspension massiv übertreffen kann. Bspw. wird in [69] eine Verlängerung der Brownschen Relaxationsdauer bei hohen Konzentrationen um das bis zu 10-fache festgestellt, was prinzipiell eine massive Verbesserung für das RDS-Signal nahelegen würde. Die Ergebnisse lassen sich jedoch zunächst nicht pauschal auf RDS übertragen, weil in der verwendeten *AC-Susceptometry* nur Magnitude und Phase zum Tragen kommen und über mehrere Perioden gemittelt werden. In RDS hingegen kommen Aspekte des vektoriellen Verhaltens der magnetischen Dipole zum Tragen, deren Effekte sich über mehrere Perioden akkumulieren anstelle durch Mittelung eliminiert zu werden. In einigen der in folgenden Kapiteln beschriebenen Experimenten wurden Sedimente magnetischer Nanopartikelsuspensionen vermessen. Sedimentbildung entspricht im Prinzip dem Grenzfall der maximal möglichen Konzentration. Hier wurde zum einen festgestellt, dass die Ausgangsmagnetisierung (erzeugt durch einen magnetischen Startpuls) über mehrere Millisekunden bestehen bleibt bzw. sich zum Teil auch eine magnetische Remanenz zeigte, während der hydrodynamische Durchmesser eine Brownsche Relaxation von einigen 10...100 μs erwarten ließe.

Nachteilig für RDS erwies sich jedoch bei den Sedimenten, dass die verbleibende Magnetisierung durch die Hinzuschaltung des Rotationsfelds innerhalb von einigen 10...100 μs zerstört wurde (irreversible Dephasierung), was mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die Interpartikelwechselwirkung zurückzuführen ist. Bei nicht interagierenden suspendierenden MNPs ist für $\beta < 0.8$ gemäß Simulationen basierend auf Gleichung 3.5 nur eine geringe Zunahme der irreversiblen Dephasierung zu erwarten. Interpartikelwechselwirkung kann in elementarer Weise mit Gleichung 3.5 modelliert werden, indem B als die Summe von magnetischen Rotationsfeld und der benachbarten Dipolfelder genommen wird. Für eine MNP-Suspension wird dabei eine zufällige Anordnung der 3D-Positionierung angenommen. Bemerkenswerterweise zeigt dieses Modell eine Verkürzung der Relaxationsdauer mit zunehmender Konzentration (Verringerung des mittleren Dipol-Dipol Abstandes). Zudem zeigt sich nicht, dass die irreversible Dephasierung durch die Anwesenheit eines magnetischen Rotationsfelds massiv beschleunigt wird (für $\beta < 0.8$). Dass MNP-Sedimente sich nicht mit Gleichung 3.5 unter Hinzunahme der magnetischen Kopplung in B modellieren lassen, lässt annehmen, dass bei Sedimenten der Reibungstensor mitberücksichtigt werden muss. In Gleichung 3.5 wird statt eines Reibungstensors das Skalar ζ verwendet. Das ist gleichbedeutend zu einem Reibungstensor mit sphärischer Symmetrie und dem Zusammenfallen

von Schwerpunkt des Reibungstensors (Schnittpunkt aller Symmetrieachsen) mit dem Zentrum des magnetischen Moments. Diese Annahme ist plausibel wenn es sich um suspendierte Eindomänenpartikel handelt, insbesondere da nicht die Partikelform selbst sphärisch sein muss, es muss nur die leichte Rotationsachse mit dem Zentrum des magnetischen Moments zusammenfallen. Andernfalls hat man es mit einem Exzenter zu tun und ζ kann in Gleichung 3.5 nicht länger als Skalar geführt werden. Wenn sich unregelmäßig geformte Partikel direkt berühren, ist es plausibel dass der effektive Schwerpunkt des Reibungstensor im allgemeinen nicht mehr mit dem Zentrum des Dipols zusammenfällt.

In dem Fall, in dem N der tatsächlichen Anzahl der MNPs in der gemessenen Probe entspricht, handelt es sich bei e_s nicht mehr um einen Simulationsfehler im eigentlichen Sinne. Stattdessen entspricht es dann einer Realisierung eines Zufallsprozesses. D.h. bei kleinen Ensemblegrößen im Bereich von $N \sim 1 \dots 100$ sind direkt von den MNPs induzierte Signalfluktuation zu erwarten (d.h. direkte Messung der Brownschen Rotationsdiffusion). Das setzt allerdings voraus, dass die Empfangskette eine entsprechend hohe Sensitivität aufweist, was i.d.R. technisch nicht möglich ist. Es wäre durchaus von großem Interesse, wenn man das Driftverhalten einzelner Nanopartikel im Detail messen könnte, da in diesem Fall das Signal trotz Rotationsdiffusion im kontinuierlichen Modus gemessen werden kann, weil es keine gegenseitige Signalauslöschung unterschiedlicher MNPs gibt und somit auch die Ausrichtung aller Momente beim Start der Messung unnötig wird. Diese Möglichkeit ist jedoch aufgrund der Skalierung des Signal-zu-Rauschen-Verhältnis proportional zu $1/R$ mit R als effektiver Radius der Empfangsspule auf Mikrostruktursysteme begrenzt (bspw. Lab-on-Chip-Systeme), weil nur hier das nötige Signal-zu-Rauschen für die induktive Vermessung einzelner MNPs erreichbar ist. RDS zielt auf Probengrößen von ~ 1 mm bis ~ 1 m (im Falle eines klinischen Ganzkörperskanners). Hier sind großzahlige MNP-Ensemble nötig, um ein hinreichendes Signal-zu-Rauschen Verhältnis erreichen zu können.

3.9 RDS für Partikelensemble mit Polydispersität und Rotationsdiffusion

Mit den hier vorgestellten RDS-Simulationen werden die Aspekte angegangen, die auftreten, sobald man die makroskopische Magnetisierung von MNP-Ensembles betrachtet anstatt einzelne MNPs. Bei einem einzelnen MNP ist eine gegenseitige Auslöschung der Magnetisierung nicht möglich, da keine weiteren MNPs vorhanden sind, mit denen sich eine destruktive Superposition ergeben könnte. Man kann deshalb kontinuierlich und ohne Initialisierungspuls Signal messen. Die Rotationsdiffusion kann keine Signalauslöschung bewirken, sondern nur eine Verbreiterung der

Peaks (thermisch bedingte Varianz der Rotationsfrequenz). Bei einem MNP-Ensemble muss zum Start der Messung eine Ausrichtung aller Dipole erfolgen, und die resultierende makroskopische Magnetisierung bleibt nur eine begrenzte Zeit bestehen, weil zum einen die Rotationsdiffusion die gemeinsame Ausrichtung irreversibel zerstört und zum anderen die Streuung der Partikeleigenschaften zu einem reversiblen Auseinanderdriften der magnetischen Momente führt.

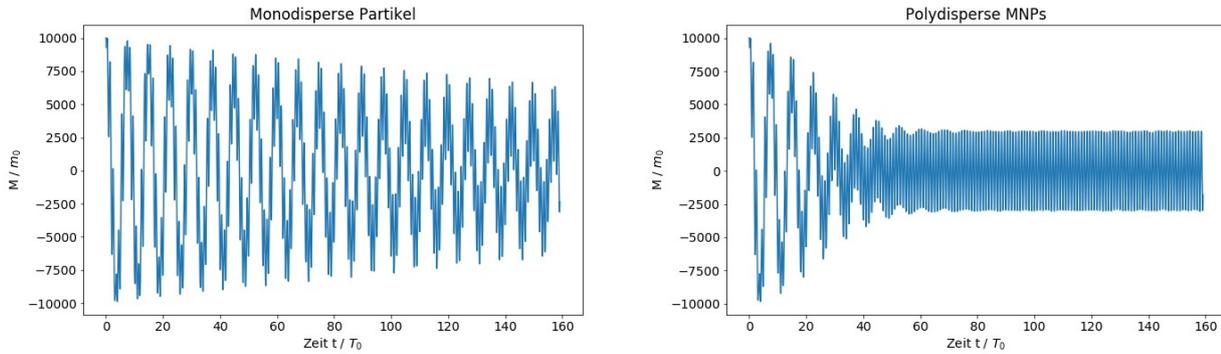


Abbildung 3-7: *Links:* Simuliertes RDS-Signal für 10^4 monodisperse MNPs, einem $\beta = 0,5$ und einer Zerfallsdauer $\tau = 400T_0$ mit der Rotationsfeldperiodendauer T_0 und dem magnetischen Dipolmoment m_0 . Alle magnetischen Momente starten mit Ausrichtung in x -Richtung bei $t=0$. *Rechts:* Bis auf Polydispersität sind die Simulationsparameter identisch zum linken Fall. Die Polydispersität ist beispielhaft mit einer gaussverteilten Streuung von ζ mit einer Standardverteilung von 2,5 % modelliert. Der Reibungskoeffizient ζ ist bei Brownscher Rotation proportional zum hydrodynamischen Partikelvolumen V (Gleichung 3.2).

Wenn man beide Effekte in die Simulation berücksichtigt, zeigen sich im Spektrum in Abb. 3-5 Peak b) als deutlich kurzlebiger als Peak a), welcher der Rotationsdriftfrequenz in Gleichung 3.7 entspricht. Die höherfrequenten Peaks d) und e) sind gemäß Simulation für typische MNP-Ensembles noch empfindlicher durch Dephasierung geschwächt. Das ist darauf zurückzuführen, dass die resultierende Varianz der Phase der Signale proportional zur Frequenz ist. Anders formuliert: bei der Driftkomponente sind Phasendifferenzen effektiv gleichzusetzen mit Winkeldifferenzen in der Orientierung der betreffenden magnetischen Momente. Bei den zusätzlichen höheren Frequenzkomponenten f_n multipliziert sich die resultierende Phasendifferenz mit f_n/f_{Drift} , wobei f_{Drift} die Driftfrequenz ist. Der Fall bei dem sich im Mittel alle Signalbeiträge gegenseitig aufheben ist, also früher erreicht.

Abb. 3-7 zeigen den elementaren Charakter eines RDS-Signalverlaufs. Alle magnetischen Momente sind bei $t=0$ in x-Richtung orientiert. In der Messung muss diese Startbedingung erzwungen werden, bspw. durch einen magnetischen Anfangspuls. Im Fall von monodispersen MNPs (links) führt lediglich die durch Rotationsdiffusion bedingte Dephasierung zu einem exponentiellen Abklingen der Signalstärke. Die Zerfallsdauer in dieser Simulation ist $\tau = 400 T_0$ und entspräche z.B. einer RDS-Messung mit 100 kHz Rotationsfrequenz für MNPs mit ca. 220 nm hydrodynamischen Durchmesser in wässriger Suspension (Brownsche Relaxationsdauer bei Raumtemperatur gemäß Gleichung 3.2 ca. $\tau = 4$ ms). Rechts variiert der Reibungskoeffizient ζ gaussverteilt um 2,5 %, was in einem erheblich beschleunigten Signal-abklingen mit gaussförmiger Einhüllender resultiert. Ab etwa $t = 60 T_0$ (entspricht in diesem Beispiel 0,6 ms) ist nur noch die Komponente zu sehen, die dem Peak c) in Abb. 3-5 entspricht. Diese Komponente hinkt dem Rotationsfeld für $\beta < 1$ synchron um exakt 90° hinterher. Der Grund dafür ist bspw. in Abb. 3-6 zu erkennen. Plateaus in diesen Kurvenverläufen bedeuten eine lange Verweildauer bei 90° relativen Nacheilwinkel, d.h. die statistische Wahrscheinlichkeit, MNPs in dieser Orientierung zu finden, ist entsprechend hoch. Die Kurvenverläufe sind Lösungen für Gleichung 3.8 für unterschiedliche β . Die Wahrscheinlichkeitsdichte der relativen Orientierung des MNPs zum rotierenden Magnetfeld im thermischen Gleichgewicht bzw. bei stochastischer Gleichverteilung ist für den Fall des uni-axialen Rotators direkt aus Gleichung 3.8 zu gewinnen (rotierendes Bezugssystem), da hier direkt die relative Verweildauer in Abhängigkeit von φ_R ausgedrückt wird. Die Wahrscheinlichkeitsdichte ist die Normierung der Verweildauer mit der korrespondierenden Rotationsdriftperiodendauer:

$$\rho(\varphi_R, \beta) d\varphi_R = \frac{1}{T_{Drift}} \frac{d\varphi_R}{\Omega - \Omega \beta \sin(\varphi_R)}. \quad (3.9)$$

Dabei ist ρ die Wahrscheinlichkeitsdichte des Nacheilwinkels φ_R im Intervall $d\varphi_R$, T_{Drift} ist die Periodendauer der Rotationsdriftfrequenz mit $T_{Drift} \rightarrow T_{Drift}(\beta) = 2\pi / (\Omega \sqrt{1 - \beta^2})$ aus Gleichung 3.8, Ω ist die Rotationsfrequenz und das Produkt $\Omega\beta$ entspricht der zu Beginn eingeführten kritischen Rotationsfrequenz Ω_{krit} . Die Wahrscheinlichkeitsdichte ist in Abb. 3-8 links für unterschiedliche β geplottet. Gleichung 3.9 ist auch für den Fall des uni-axialen Rotators nur im Grenzfall für $mB \gg k_B T$ mit dem magnetischen Moment m , der magnetischen Rotationsfeldstärke B , der Boltzmannkonstante k_B und der Temperatur T exakt, d.h. wenn die Rotationsdiffusion vernachlässigbar relativ zur Rotationsdriftfrequenz ist. Der Fehler wächst

nichtlinear bei $\beta \rightarrow 1$. Theoretisch geht hier die Verweildauer bei $\varphi_R = \pi/2$ gegen unendlich. Aufgrund der Rotationsdiffusion tritt dieser Fall erst für Werte mit $\beta > 1$ ein (d.h. oberhalb des metastabilen Zustands). Die genaue Berechnung der Amplitude für suspendierte MNPs (d.h. keine fixierte Rotationsachse) erfordert im Prinzip die Monte-Carlo-Simulation basierend auf Gleichung 3.5. Am Ende des Kapitels wird jedoch noch angesprochen, wie sich Gleichung 3.9 auch auf frei rotierende suspendierte MNPs verallgemeinern lässt. Die zwei charakteristischen Merkmale, d.h. die lineare Abhängigkeit der Magnetisierung bei $\beta \rightarrow 0$ und die Singularität bei $\beta = 1$ ergeben sich auch bei der Simulation frei rotierbarer MNPs.

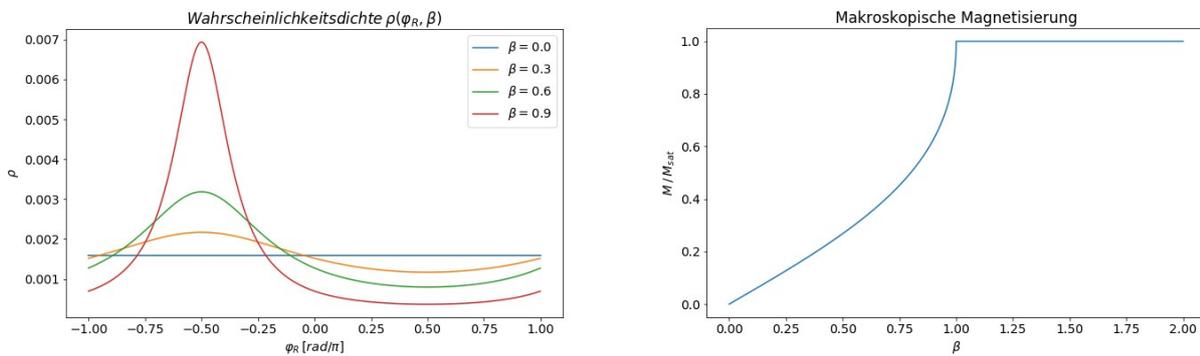


Abbildung 3-8: Links: Theoretische Wahrscheinlichkeitsverteilung von φ_R (Nacheilwinkel im rotierenden Bezugssystem) für einen uni-axialen Rotator für unterschiedliche β gemäß Gleichung 3.9 (Grenzfall für vernachlässigbare Rotationsdiffusion). Für $0 < \beta < 1$ ist der Erwartungswert $\langle \varphi_R \rangle$ exakt $-\pi/2$ mit symmetrischer Verteilung. Bei $\beta > 1$ gilt $\langle \varphi_R \rangle = \varphi_R$ (keine Streuung bei Vernachlässigung von Rotationsdiffusion, da hier synchrone Rotation der MNPs stattfindet) und $\varphi_R < \pi/2$. **Rechts:** resultierende makroskopische Magnetisierung M (Betrag) im statistischen Gleichgewicht (d.h. der Zustand nach einer Zeit $t > \tau_B$ nach Start des magnetischen Rotationfelds). M_{sat} bezeichnet die Sättigungsmagnetisierung. Der Verlauf hat qualitativ Ähnlichkeiten mit Abb. 3-4 links, außer dass sich M bei $\beta \rightarrow 0$ linear verhält, die mittlere Rotationsdriftrate $\langle \omega_m \rangle$ hingegen quadratisch.

Die genaue Berechnung der Amplitude (Peak c) in Abb. 3-5 ist für RDS nur eingeschränkt von Bedeutung, weil die Komponente schwer zu messen ist, da die Unterdrückung des externen Rotationsfelds anstelle durch Analogfilter mit präzise kalibrierter geometrischer Entkopplung vorgenommen werden muss (die Induktion des Rotationsfelds in der Empfangsspule ist um mehrere Größenordnungen höher als ein typisches RDS-Signal). Für die im Folgenden durchgeführten

Experimente wurden immer passive Tiefpassfilter eingesetzt, so dass eine quantitative Messung dieser Komponente nicht möglich war. Es ist jedoch technisch machbar und man hat hier prinzipiell einen gut modellierbaren Parameter, der potentiell für eine solide Charakterisierung von MNP-Suspensionen hilfreich sein könnte. Vor allem die Singularität in der Aufenthaltswahrscheinlichkeit bei $\beta = 1$ lässt diese Signalkomponente interessant für potentielle Anwendungen erscheinen. Leider ist dieser abrupte Übergang bei $\beta = 1$ für realistische MNP-Suspensionen nicht in dieser Schärfe zu erwarten, da zum einen die Partikelstreuung und zum anderen die extrem erhöhte Empfindlichkeit des Systems gegenüber Rotationsdiffusion bei $\beta = 1$ zu einer starken „Aufweichung“ dieser theoretischen Unstetigkeit führen. Letzteres bedeutet also auch, dass selbst MNP-Ensembles mit idealer Monodispersität keine Unstetigkeit zeigen würden. Allerdings gibt es einen durchaus interessanten Aspekt, der auch für einige reale MNP-Suspensionen zu erwarten ist, nämlich das Sättigungsverhalten oberhalb von $\beta = 1$. Hat man ein MNP-Ensemble mit einer endlichen Streuung in β , so ist nach wie vor das rechts in Abb. 3-8 gezeigte Plateau zu erwarten. Kommerzielle Suspensionen erreichen Streuungen im Partikeldurchmesser D von $\Delta D < 10\%$. Zudem hängt der entscheidende Parameter β bei massiven MNPs ohne Hülle nicht vom Durchmesser ab, da sowohl die viskose Reibung als auch das magnetische Moment mit dem Partikelvolumen skalieren. Das ausschlaggebende ist in diesem Fall die Partikelform und die Qualität der Kristallstruktur. Je nach Kristallisationsprozess kann die Streuung in β also sowohl deutlich kleiner als auch größer als die Streuung des Durchmessers ausfallen. Die resultierende Unschärfe um $\beta \rightarrow \langle \beta \rangle = 1$ unterscheidet sich dabei grundsätzlich von dem asymptotischen Sättigungsverhalten der Langevinfunktion (Kapitel 2, Abbildung 2-1), um die es im vorherigen Kapitel ging. Die Langevinfunktion erreicht ihre Sättigung für $B \rightarrow \infty$ bei $T > 0$, und das selbst bei idealer Monodispersität, das Plateau hingegen wird auch bei endlicher Polydispersität und thermischer Einflüsse (Rotationsdiffusion) bei einer endlichen Feldstärke erreicht. Der grundsätzliche Unterschied zwischen der Sättigung in der Langevinfunktion (statisches Magnetfeld) und dem hier besprochenen Plateau ist, dass im Ersteren der Häufungspunkt auf der Einheitskugel die Dipolorientierung mit dem niedrigsten Drehmoment ist, nämlich Null, jedoch im zweiten Fall der Häufungspunkt diejenige Dipolorientierung ist, in dem das Drehmoment eine synchrone Rotation des Dipols erlaubt und damit nahe am Maximum ist. Bei Erhöhung der Feldstärke bei $\beta > 1$ nähert sich die Wahrscheinlichkeit, dass ein Dipol durch thermische Effekte aus dem gelockten Zustand gestoßen wird, exponentiell gegen Null. Dementsprechend hat man es hier mit zwei verschiedenen Sättigungsphänomenen zu tun, die auch unterschiedlich durch Brownsche

Rotationsdiffusion beeinflusst werden. Vorliegende Arbeit konzentriert sich jedoch primär auf die Nutzung des Rotationsdrifts.

3.10 RDS Echosequenz

Die Simulationen in Abb. 3-7 zeigen die beiden größten Hürden in RDS: irreversible Dephasierung aufgrund von Rotationsdiffusion (links) und zusätzlich die reversible Dephasierung aufgrund von Variation der Partikeleigenschaften (rechts). Die irreversible Dephasierung lässt sich nicht durch die Sequenz beeinflussen, da sie sich durch die physikalischen Eigenschaften der MNP-Suspension ergibt. Die reversible Dephasierung kann durch Umkehr der Rotationsrichtung rückgängig gemacht werden, wie in Abb. 3-9 illustriert (gleiche Simulationsparameter wie in Abb. 3-7). Links ist die Dephasierung für eine Gaußverteilung von 2,5 % von ζ zu sehen. Rechts wird im ersten Drittel der Zeit (a)) die Rotationsrichtung des Rotationsfelds abrupt invertiert, in dem bei einem Kanal des Rotationsfeldgenerators die Phase um 180° geschoben wird (entspräche im Experiment z.B. der Änderung der Polarität bei einer der orthogonalen Sendespulen). Das Echo zeigt entsprechend im 2. Drittel sein Maximum (b)). Aufgrund der irreversiblen Dephasierung ist das Maximum entsprechend kleiner als der Startwert. Die abrupte Änderung der Rotationsrichtung erzeugt jedoch ein weiteres residuales Signal, das sich dem Echo überlagert, weshalb die zu erwartende Symmetrie des Echos bei b) nicht zu sehen ist. Sowohl das Echo und die Erzeugung eines residualen Signal (im Falle von nicht optimal abgestimmten Sequenzen) kennt man ebenso aus Echo Sequenzen in der MRT. Die korrespondierenden Zeiten werden in der MRT mit T_2 (irreversible Dephasierung) und T_2' (reversible Dephasierung) bezeichnet (statt T_2' verwendet man typischer Weise T_2^* mit $T_2^* = 1/(1/T_2 + 1/T_2')$). Da beide Parameter für unterschiedliche Gewebearten unterschiedlich sind, bilden sie in der MRT u.a. eine wichtige Grundlage für Bildgebungsequenzen mit gewebespezifischen Bildkontrasten. Der genaue Vergleich zwischen Abb. 3-7 links und Abb. 3-9 rechts ergibt außerdem, dass das Maximum bei b) niedriger ausfällt. Eine abrupte Rotationsrichtungsumkehr ist also bezogen auf das gewünschte Echosignal verlustbehaftet. Der Grund dafür wird in Abb. 3-10 deutlich. Hier ist die Wahrscheinlichkeitsdichte auf der Einheitskugel für die magnetischen Nordpole für $\beta=0,8$ illustriert. Ein abrupter Richtungswechsel resultiert in einer Verteilung der magnetischen Momente, die nicht mehr der Gleichgewichtsverteilung entspricht. Der Effekt der Signalerzeugung ist umso größer, je größer β ist. Der abrupte Richtungswechsel ist auch aus experimenteller Sicht problematisch. Zum einen ist er schwierig zu realisieren. Zum anderen ergeben sich schwer vermeidbare Störungen in der

3. Theorie der Rotationsdriftspektroskopie (RDS)

Empfangskette, die ein Vielfaches des eigentlichen Signalpegels erreichen können. Es ist also im Allgemeinen anzustreben, den Richtungswechsel mit einem weichen Übergang zu realisieren.

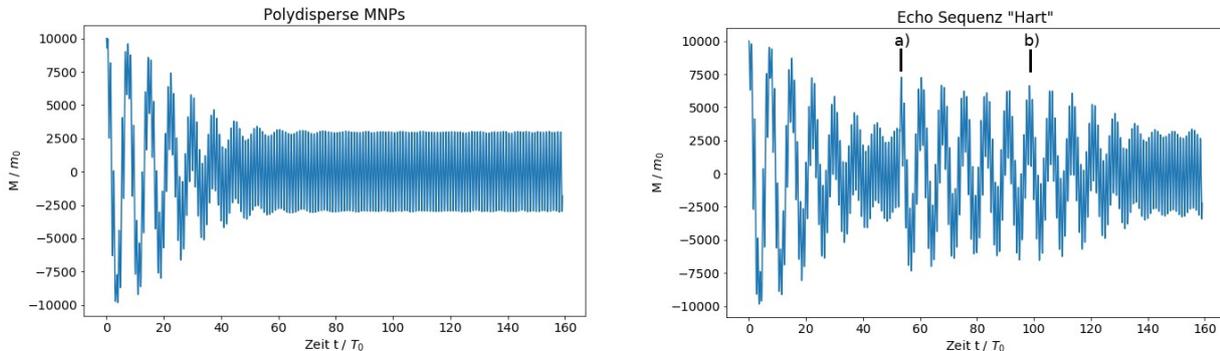


Abbildung 3-9: Links: Sequenz mit 2,5 % Polydispersität und Anzahl der MNPs (= Anzahl der Mittlungen) ist $N = 10^4$ (Parameter wie in Abb. 3-7). Rechts: Bei a) ändert das Rotationsfeld abrupt die Richtung. Das Echo erreicht bei b) sein Maximum. Der abrupte Richtungswechsel erzeugt außerdem ein eigenes Signal bei a), das sich mit dem Echo überlagert und in diesem Beispiel die Symmetrie des Echos verschleiert. T_0 ist die Periodendauer des Rotationsfelds, M ist die makroskopische Magnetisierung in x -Richtung und m_0 das magnetische Moment eines einzelnen Partikels.

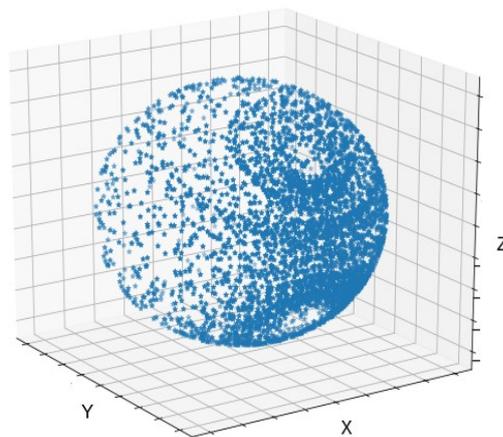


Abbildung 3-10: Illustration der Gleichgewichtsverteilung am Beispiel für $\beta=0,8$ im rotierenden Bezugssystem (Stroboskopplot). Der Feldvektor des magnetischen Rotationsfelds zeigt in x -Richtung. Das Feld rotiert um die z -Achse. Die Aufenthaltswahrscheinlichkeit der magnetischen Momente ist maximal für -90° relativ zum Rotationsfeld und minimal für 90° .

Abb. 3-11 zeigt eine mögliche Form einer derartigen „Soft-Echo“ Sequenz mit dem resultierenden RDS-Signal. Die Richtungsänderung erfolgt auch hier durch die Polaritätsänderung eines Kanals, in diesem Fall durch die Amplitudenmodulation des x-Kanals. Der y-Kanal hat über die Dauer der Sequenz eine konstante Amplitude. Die hier gezeigte Sequenz ist im Prinzip der Extremfall einer weichen Echosequenz. Die parasitäre Signalerzeugung wird beim Richtungswechsel vollständig vermieden. Der Verlauf deutet nun Spiegelsymmetrie um a) und b) an, die jedoch aufgrund des exponentiellen Zerfalls durch diesen moduliert wird. Das Maximum erreicht in diesem Fall bei b) den vollen Wert, der an dieser Stelle bei fehlender Polydispersität vorliegen würde (Abb. 3-7 links).

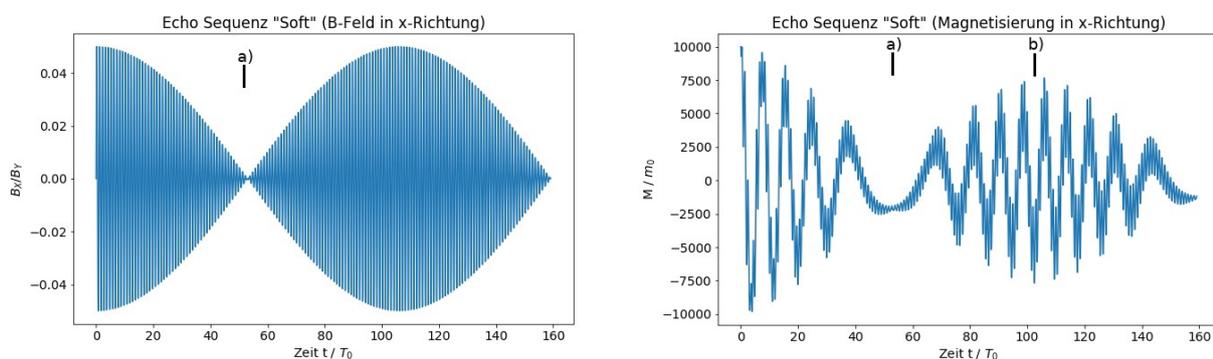


Abbildung 3-11: *Links:* Sinusförmige Modulation des B-Felds B_x in x-Richtung, um einen weichen Richtungswechsel zu erwirken (Phasenumkehr bei a)). Das B-Feld B_y in y-Richtung (nicht dargestellt) bleibt konstant bzgl. Phase und Amplitude. *Rechts:* Wie in Abb. 3-9 ist die Rotationsrichtungskehr bei a) und das Echomaximum stellt sich bei b) ein. T_0 ist die Periodendauer des Rotationsfelds und m_0 das magnetische Moment eines einzelnen Partikels.

Bei dieser Art der Richtungskehr zeigt sich nun zusätzlich eine Modulation des RDS-Signals. Diese Modulation ist nicht per se ein Nachteil, da sie im Prinzip berechenbar ist und somit die spektroskopische Information nicht mindert. Der Vorteil dieser Sequenz ist, dass sie sehr geringe Anforderungen an die Verstärkerhardware des Rotationsfeldsgenerator stellt. Will man den Zeitraum des Übergangs verkürzen, um z.B. die Modulationseffekte zu vermeiden, ist eine entsprechende Überdimensionierung der treibenden Verstärkerleistung nötig, denn die Magnetfelder werden aus Effizienzgründen mit resonant abgestimmten LC-Schwingkreisen erzeugt. Ein beschleunigtes hoch- und runterfahren der Amplitude erfordert ein entsprechend starkes Übersteuern des Schwingkreises. Die nötige Leistung kann dann kurzzeitig durchaus ein Vielfaches der Leistung betragen, die für ein stationäres Rotationsfeld erforderlich ist. Prinzipiell ist es jedoch technisch machbar und

Simulationen zeigen hierzu, dass man den Umschaltvorgang erheblich verkürzen kann (weniger als ca. 5 Perioden), ohne dabei ein parasitäres Signal zu erzeugen und ohne zusätzliche Signalverluste.

Der weiche Richtungswechsel im Rotationsfeld kann auch ohne Amplitudenänderung allein über die Phase erfolgen. Im einfachsten Fall ist das über die Ansteuerung des x-Kanals und y-Kanals mit zwei geringfügig verschiedenen Frequenzen. In den in folgenden Kapiteln vorgestellten Experimenten war das das bevorzugte Vorgehen. Um auf diese Weise bspw. eine zu Abb. 3-11 äquivalente Sequenz zu erzeugen, benötigt man einen relativen Frequenzunterschied von $\Delta f = f_x/f_y = 0,0047$ zwischen beiden Kanälen. Wie bei der Kosinus-förmigen Amplitudenmodulation des x-Kanals ergibt sich eine periodisch auftretende Rotationsrichtungsumkehr. Es handelt sich damit also in beiden Fällen zugleich um eine Multiechosequenz. Bzgl. der Driftkomponente ergeben beide Sequenzen einen nahezu äquivalenten Signalverlauf. Bei den in den Simulationen verwendeten Ensemblegrößen von $N = 10^4$ liegen die Abweichungen unterhalb des statistischen Fehlers. Will man die Übergänge auf einen möglichst kurzen Zeitbereich in der Sequenz begrenzen, dann ergeben sich bzgl. Amplitudenmodulation und Phasenmodulation im wesentlichen die gleichen technischen Hürden, d.h. die verkürzte Richtungsumkehr erfordert ein entsprechendes Übersteuern des Rotationsfeldgenerators, da in beiden Fällen gegen die Resonanz des Sendeschwinger gesteuert wird. Verzichtet man auf resonante Schwingkreise im Rotationsfeldgenerator, dann ist es zwar im Prinzip möglich innerhalb des zulässigen Frequenzbereichs des Verstärkers beliebige Signalformen zu fahren, man benötigt dafür aber für die Erzeugung der gleichen Feldstärken erheblich leistungsfähigere Linearverstärker. Da die benötigte Leistung mit der Größe des Aufbaus skaliert, kommt dieses Vorgehen jedoch für kleinere Aufbauten durchaus in Frage, insbesondere wenn man bspw. RDS oder auch RDI mit Mikrostrukturen anstrebt.

3.11 Initialisierung einer RDS-Messung

In den bisher betrachteten Simulationen wurde eine Ausrichtung aller magnetischen Momente in x-Richtung beim Start der Sequenz angenommen ohne darauf einzugehen, wie dieser Ausgangszustand realisiert werden kann. Im thermischen Gleichgewicht und ohne äußeres Magnetfeld sind alle magnetischen Dipolmomente der MNPs in einer Suspension stochastisch gleichverteilt orientiert und die resultierende makroskopische Magnetisierung summiert sich zu Null. Um den Rotationsdrift anhand der makroskopischen Magnetisierung messen zu können, muss

das Gleichgewicht gestört werden. In Abb. 3-12 werden die zwei elementarsten Varianten demonstriert. Links wird das Rotationsfeld abrupt gestartet, wodurch das Signal bis ca. 60 % des Sättigungswerts erreicht. Damit scheint das abrupte Starten des Rotationsfelds bereits ein guter Ersatz für einen Initialisierungspuls zu sein. Ein Nachteil dieses Vorgehens ist die Notwendigkeit einer massiven Überdimensionierung der treibenden Verstärker, damit diese Flankensteilheit erreicht werden kann. Diese 60 % theoretischer Signalausbeute sind nur bei abruptem Start erreichbar. Die Signalausbeute ist praktisch nicht mehr vorhanden, wenn sich der Rotationsfeldstart über mehrere Perioden hinzieht. Genau das ist beim Treiben von resonanten Schwingkreisen mit hoher Güte naturgemäß der Fall sofern keine zusätzlichen Regelungsmaßnahmen in der Ansteuerung vorgenommen werden. Der abrupte Start ist aus experimenteller Sicht problematisch. Es erfordert eine sehr präzise induktive Entkopplung zwischen Empfangsspule und Rotationsfeldgenerator, um den abrupten Schaltvorgang aus der Empfangskette zu halten.

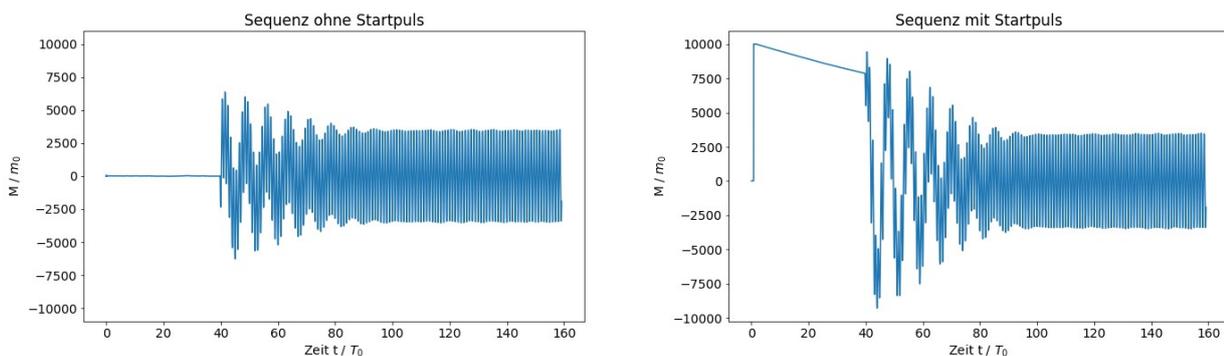


Abbildung 3-12: Links: Sequenz ohne Anfangspuls. Das Rotationsfeld startet abrupt bei $t = 40 T_{rot}$. Die übrigen Simulationsparameter sind identisch mit der Simulation in Abb. 3-7 rechts. T_{rot} ist die Periodendauer des Rotationsfelds und m_0 das magnetische Moment eines einzelnen Partikels. Die Ensemblegröße ist $N = 10^4$. **Rechts:** In dieser Sequenz wird zusätzlich bei $t = 2 T_{rot}$ ein kurzer Puls in x -Richtung mit der Amplitude des Rotationsfelds und der Dauer T_{rot} angelegt. Zwischen $t = 3 T_{rot}$ und $t = 40 T_{rot}$ zeigt sich die Brownsche Relaxation im Nullfeld.

Arbeitet man hingegen ausschließlich mit Tiefpassfiltern für die Unterdrückung des Rotationsfelds, so kann das Nachschwingen aufgrund abrupt geschalteter Felder mehrere Größenordnungen des Signals betragen. Dementsprechend ist bei Verwendung von Tiefpassfiltern ein weiches Anlaufen des Rotationsfelds vorteilhaft. In diesem Fall erzeugt der Start des Rotationsfeld selbst keine messbare Rotationsdrift und es ist eine zusätzliche Maßnahme zum Ausrichten der MNPs vor

Beginn der Messung nötig. Eine theoretische Signalausbeute von fast 100 % ist möglich, wenn vor Start der Messung ein Magnetfeldpuls angelegt wird, wie rechts in Abb. 3-12 zu sehen ist.

Die Sequenz rechts entspricht der Grundstruktur der Sequenz, wie sie für die ersten Experimente, um die es in den folgenden Kapiteln geht, eingesetzt wurde. Der Puls für die Präparation ist vergleichsweise kurz und zwischen Puls und Start des Rotationsfelds ist ein zeitlicher Abstand, in dem keinerlei externe Magnetfelder präsent sind und während dessen ein Teil der erzeugten Magnetisierung wieder durch Rotationsdiffusion verloren geht. Im Prinzip will man also eine möglichst kurze Totzeit zwischen Anfangspuls und Start des Rotationsfelds. Es gibt zwei Gründe für eine bestimmte Länge dieser Totzeit. Der erste Grund ist technischer Natur. Will man verhindern, dass der Puls in der Empfangskette ein Nachschwingen verursacht, muss man die Empfangsspule während des Pulses von der Empfangskette trennen. Dieser Schaltvorgang lässt sich selbst mit Halbleiterkomponenten nicht beliebig schnell vollziehen, ohne dabei Störungen in der Empfangskette zu verursachen. Die in den ersten hier durchgeführten Experimenten gewählte Lösung war eine entsprechend lange Totzeit. Ein weiterer Grund ist, dass man über die Abhängigkeit der Signalamplitude von der Länge der Totzeit direkt die Nullfeld-Relaxationszeit der Suspension bestimmen kann. Das theoretisch zu erwartende Messergebnis ist vollständig äquivalent zur MRX Messung (Magnetorelaxometrie). Nach der Totzeit wird die verbleibende Magnetisierung durch das startende Rotationsfeld „abgeregt“. Das resultierende dM/dt , das sich dabei ergibt, kann je nach Rotationsfeldstärke und -frequenz um mehrere Größenordnung höher sein als das dM/dt der Nullfeld-Relaxation. Dadurch ist auch bei induktiver Signalmessung ein hinreichend hohes Signal-zu-Rauschen Verhältnis erreichbar, weil es proportional zu dM/dt ist (für Frequenzen bis ca. 10 MHz) und das gemessene dM/dt nicht mehr an das Nullfeld-Relaxationsverhalten der Probe gekoppelt ist. Es kann damit also auch die Relaxation von Proben mit vergleichsweise sehr langen Relaxationszeiten ($\gg 1$ s) induktiv gemessen werden.

Die Sequenz mit Anfangspuls ist aus theoretischer Sicht der ideale Prototyp einer RDS Sequenz. In den ersten Experimenten wurde sie in ähnlicher Form implementiert. Aus experimenteller Sicht erweist sich diese Sequenz jedoch in einigen Aspekten als nicht optimal. Als erstes ist der quasi delta-förmige Startpuls problematisch im Hinblick auf die Empfangskette, wenn man mit Tiefpassfiltern arbeitet. Die Pulsform lässt sich im Hinblick auf den Störeinfluss in der Empfangskette massiv optimieren. Ersetzt man bspw. die Nadelform (=eine Halbperiode $T_{rot}/2$ des Rotationsfelds) durch einen gaußförmigen Puls mit $1/10$ der Amplitude des Rotationsfelds und

stattdessen der 10-fachen Dauer einer Halben Periode des Rotationsfelds, verringert sich der Störeinfluss um das 100-fache ohne signifikante Minderung der Signalausbeute. Die Anforderung an eine zusätzliche induktive Entkopplung von Pulsspule und Empfangsspule ist damit bereits stark gemindert (i.d.R. ist empfohlen sich eine separate Spule für den Anfangspuls anstelle der Mitverwendung des Rotationsfeldgenerators). Die resultierende Signalausbeute hängt bei hinreichend langen Pulsen (d.h. $> 10 T_{rot}$) nichtlinear von der Pulsamplitude ab. Der Anfangspuls lässt sich deshalb im Hinblick auf den Störfaktor mit minimalen Einbußen bzgl. der Signalausbeute noch weiter optimieren. Bspw. erfordern 98 % Polarisation die 10-fache Pulsstärke im Vergleich zu 80 % Polarisation. Es ist daher nicht sinnvoll, mehr als 80 % Signalausbeute anzustreben.

Bei Pulslängen um $1 T_{rot}$ ist die Signalausbeute bis hin zur (zu T_{rot} und dem betrachteten Partikelsystem korrespondierenden) kritischen Magnetfeldstärke weitestgehend linear, weil die viskose Reibung beim Ausrichten der MNPs dominiert. Bei einer Pulslänge $> 10 T_{rot}$ kann man die Signalausbeute in erster Näherung mit der Langevinfunktion gut abschätzen (der Fehler liegt unter 5 %, d.h. ausreichend, wenn es nicht um die quantitative Auswertung von spektroskopischen Messungen geht, sondern um eine geeignete Dimensionierung des Aufbaus), obwohl man bei typischen RDS Parametern mit $10 T_{rot}$ noch relativ weit vom quasi-stationären Fall entfernt ist (gemäß Gleichung 3.5). Demnach ist eine kurze Anfangspulslänge vergleichsweise ineffizient. Die kurze Pulslänge, bzw. die damit einhergehende Flankensteilheit ist nur dann notwendig, wenn die Ausrichtung der MNPs erfolgen soll, wenn das magnetische Rotationsfeld bereits präsent ist. In diesem Fall ist die oben diskutierte ausgedehnte Pulsform nahezu wirkungslos. Wird der Puls gefahren, während das Rotationsfeld läuft, dann ergibt sich im Prinzip das theoretische Minimum an Totzeit zwischen Puls und Messung. Die Empfangskette erfordert eine sehr gute induktive Entkopplung der Empfangsspule vom Rest des Systems. Das ist technisch schwieriger umsetzbar, erlaubt jedoch eine Minimierung der Totzeit in der Messung für eine gegebene Rotationsfeldfrequenz.

Die Simulation in Abb. 3-12 links startet das Rotationsfeld ebenso abrupt wie rechts. Wird die Ausrichtung der MNPs durch einen separaten Anfangspuls erzeugt, dann ist die resultierende Signalausbeute allerdings nahezu unabhängig von der Steilheit der Anstiegsflanke des Rotationsfelds. Die Höhe der verbleibende Signalausbeute hängt im wesentlichen nur von den Relaxationsverlusten während der Totzeit zwischen Puls und Start des Rotationsfelds ab. Das Rotationsfeld mit weicher Anstiegsflanke kann vollständig mit einem Tiefpass vom Signal separiert

werden. Nur für den Startpuls sind zusätzliche Maßnahmen für die Unterdrückung von Störungen erforderlich, bspw. durch die oben angesprochene Optimierung der Pulsform.

3.12 Initialisierung durch orthogonales Frequenzmischen

Der vorherige Abschnitt spricht an einigen Stellen die Tatsache an, dass die Initialisierung der Messung eine wichtige Rolle in der Entwicklung von RDS einnimmt. Die Problematik ist dabei nicht aus der Simulation selbst ersichtlich, da hier die Ausrichtung der MNPs trivial durch einen Deltapuls zu beliebigen Zeitpunkten im Sequenzverlauf möglich ist. Die Initialisierungsproblematik ist hauptsächlich technischer Natur und kommt erst zum Vorschein, wenn man die zusätzlich auftretenden Erfordernisse bei der Implementierung miteinbezieht. Die Optimierung der Sequenzstruktur richtet sich also im ersten Schritt nach den technischen Möglichkeiten. Im Anschluss geht es dann um die Evaluierung der zu erwartenden Performance gemäß Gleichung 3.5. Der Startpuls in der Sequenz ist aus experimenteller Sicht deshalb ein Problem, weil er Frequenzkomponenten im Signalband erzeugt und damit nicht wie das Rotationsfeld mit einem Tiefpass unterdrückt werden kann. Ein Tiefpassfilter hat eine Pulsantwort mit endlicher Abklingrate, d.h. un stetige Signalverläufe wie Pulse erzeugen ein Nachschwingen über einen längeren Zeitraum. Diese Störeinflüsse können leicht mehrere Größenordnungen über dem Signalpegel liegen und lassen sich nur durch eine sehr präzise abgestimmte induktive Entkopplung von Sende- und Empfangskreis unterdrücken.

Will man ausschließlich mit passiven Filtern auskommen, muss man die Ausrichtung der MNPs ohne den Magnetfeldpuls erreichen. Eine Möglichkeit ist in Abb. 3-13 dargestellt und wurde in [71] vorgestellt. Es zeigt sich bei Simulationen basierend auf Gleichung 3.5, dass orthogonales Frequenzmischen aufgrund von Reibung eine eigene nichtlineare Partikeldynamik mit sich bringt, die bei einem bestimmten Frequenz- und Phasenverhältnis eine Polarisierung der Magnetisierung zur Folge hat. Der Magnetfeldpuls für die initiale Ausrichtung kann somit durch eine entsprechende Polarisierungssequenz ersetzt werden, die keine Frequenzanteile innerhalb des Durchlassbereichs des Empfangstiefpassfilters enthält. Links in Abb. 3-13 ist dieser Polarisationsvorgang gezeigt. Der y-Kanal hat dabei die doppelte Frequenz vom x-Kanal und ist um 90° phasenverschoben. Rechts ist das Beispiel einer vollständigen RDS-Sequenz mit Signal gezeigt. Rechts oben sind zwei simulierte Signale für monodisperse Systeme mit a) $\beta = 0,3$ und b) $\beta = 0,6$. Rechts unten ist der Sequenzverlauf geplottet. Er entstammt einer LTspice Simulation für eine Schaltung, die von der Dimensionierung sehr ähnlich zu dem in den folgenden Kapiteln verwendeten Aufbau ist. Der Clou

dieser Schaltung ist eine passive doppelresonante Beschaltung des x-Kanals und wird im folgenden Kapitel nochmal angesprochen. Der Übergang von $T_x = T_0 \rightarrow T_x = T_0/2$, d.h. der Wechsel zwischen Polarisation und Start der Messung erstreckt sich über ca. 10 Rotationsfeldperioden (entspricht in dieser Graphik = $5 T_0$). Die Amplitude des x-Kanal benötigt hier bis etwa $t = 150 T_0$ um sich zu stabilisieren. Die effektive Rotationsfeldamplitude ist davon jedoch kaum betroffen, da es keine sichtbare Auswirkung auf das RDS-Signal hat. Es ist auf diese Weise möglich, eine Sequenz zu fahren, die keine Frequenzkomponenten im Signalband enthält. Die beiden Signalverläufe rechts oben (a) $\beta = 0,3$, b) $\beta = 0,6$) lassen außerdem erkennen, dass die Wirkung dieser Polarisierungssequenz deutlich von β abhängt. Damit kommt der Polarisierungssequenz auch potentiell spektroskopische Bedeutung zu, da über die Länge der Polarisierungssequenz die Fraktionierung beeinflusst werden kann, die anschließend zum Signal beiträgt. Da dieser Polarisierungseffekt anders von β und der Zerfallsdauer τ_B abhängt als das anschließend gemessene RDS-Signal, was darauf zurück zu führen ist, dass β und τ_B unabhängige Parameter sind, lässt sich hier prinzipiell komplementäre Information zum Partikelsystem gewinnen.

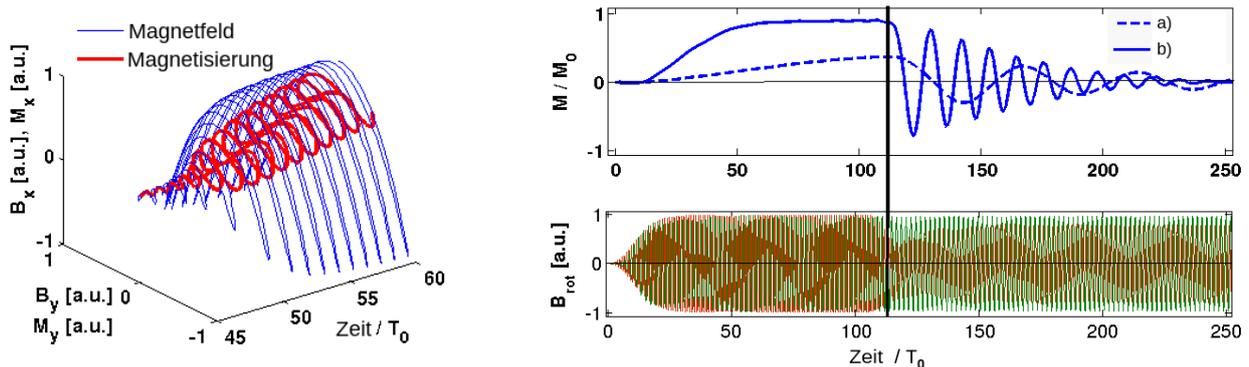


Abbildung 3-13: Links: In diesem x-y-t-Diagramm ist blau der vektorielle Verlauf des äußeren Magnetfelds und rot der vektorielle Verlauf der resultierenden makroskopischen Magnetisierung zu sehen. Das externe Feld hat in x-Richtung die Periodendauer $T_x = T_0$ und in y-Richtung die Periodendauer $T_y = T_0/2$. Die Phase des x-Kanals ist zudem um 90° verschoben. **Rechts oben:** Simulierte Signalverläufe für monodisperse Systeme mit a) $\beta = 0,3$ und b) $\beta = 0,6$. Die Frequenzanteile des externen Felds wurden in diesem Fall digital Tiefpass-gefiltert. Nach der Polarisationssequenz (Verlauf nach der schwarzen Linie) ändert sich T_x zu $T_x = T_0/2$. **Rechts unten:** Feldverlauf im x-Kanal (rot) und y-Kanal (grün). Der in der Simulation verwendete Sequenzverlauf entstammt einer Simulation mit LTspice (Analog Devices, USA) mit einer Schaltung, die im folgenden Kapitel besprochen wird.

3.13 Initialisierung mit statischen Offsetfeldern

Es zeigt sich, dass neben dem eben vorgestellten Sequenztyp noch eine deutlich einfachere Vorgehensweise möglich ist. Weiter oben wurde bereits angesprochen, dass anstelle eines „Delta“-Pulses mit der Länge T_0 und der Amplitude des Rotationsfelds auch ein 10-fach schwächerer Puls mit einer Pulsdauer von $10T_0$ treten kann, ohne dass die Signalausbeute verringert wird. Ersetzt man den Anfangspuls vollständig durch ein statisches Offsetfeld, so ergeben sich einige bemerkenswerten Eigenschaften. Wenn das Offsetfeld $\sim 10\%$ vom Rotationsfeld beträgt, dann bewirkt es immer noch eine Polarisation von mehr als 90% (bezogen auf Rotationsfeldstärken mit einem resultierenden β im Bereich von $\beta = 0,4 \dots 0,8$). Sobald jedoch das Rotationsfeld präsent ist zeigt das Offsetfeld nahezu keinerlei Einfluss auf das Signalverhalten. Das bedeutet, dass das Starten des Rotationsfelds in der Gegenwart eines um 90% schwächeren Offsetfelds die gleiche Signalausbeute liefert wie ein separater Puls.

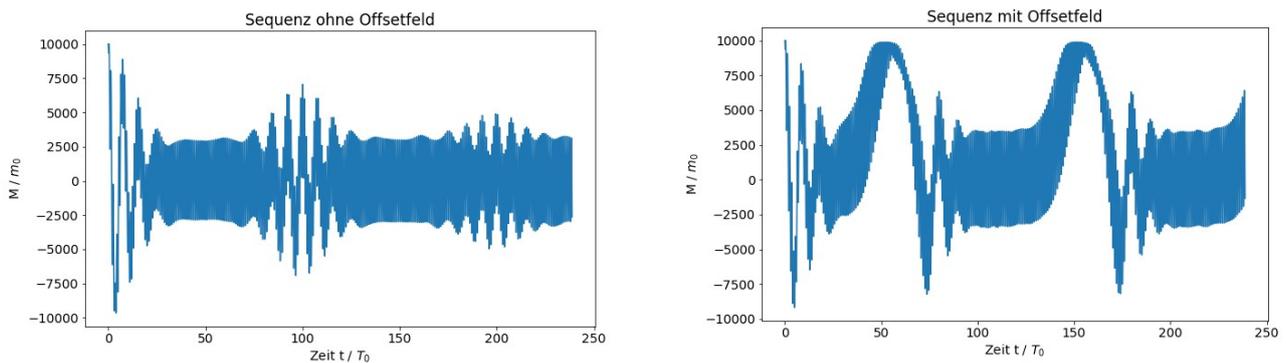


Abbildung 3-14: Links: Multi-Echosequenz ohne Offsetfeld. Die MNPs sind bei $t = 0$ alle in x -Richtung ausgerichtet und das Verhältnis der Frequenzen Ω_x und Ω_y für x - und y -Kanal ist $\Omega_x = 1,005 \Omega_y$. Das entspricht einer „Soft“-Echosequenz mit einer Wiederholzeit von $T_R = 200T_0$, wobei T_0 die Periodendauer des Rotationsfelds ist. Die übrigen Simulationsparameter sind ansonsten identisch mit Abb. 3-12. **Rechts:** Die Sequenz ist identisch zu links, bis auf ein Offsetfeld in x -Richtung. Die Amplitude des Offsetfelds beträgt 10% der Amplitude des Rotationsfelds. Bei $t = 50T_0$ und $t = 150T_0$ ändert das Rotationsfeld die Rotationsrichtung und geht dabei kurzzeitig in ein linear oszillierendes Magnetfeld über. Nur an diesen Stellen zeigt sich der polarisierende Effekt des Offsetfelds.

Ein großer Vorteil dabei ist, dass dafür keine abrupten Startflanken für das Rotationsfeld nötig sind, wie im Beispiel links in Abb. 3-12. Es ist auf diese Weise möglich, RDS-Sequenzen zu konzipieren,

die ohne abrupte Schaltvorgänge auskommen und damit in der Empfangskette alleinig einen passiven Tiefpass zur Unterdrückung des Rotationsfelds benötigen. Dieser Sequenztyp mit Offsetfeld hat im Vergleich zu den obigen Sequenzen die geringsten Anforderungen an die benötigte Hardware und ist damit auch die potentiell robusteste Verfahrensweise. In Abb. 3-14 ist die Wirkung des Offsetfelds auf das Signalverhalten am Beispiel einer Multi-Echosequenz gezeigt. Die Simulation startet hier mit bereits in x-Richtung orientierten MNPs. Die hier angenommenen 100 % Signalausbeute beim Start sind mit einer Offsetfeldstärke mit dem 0,1-fachen der Rotationsfeldstärke bei abruptem Start des Rotationsfelds möglich. Jedoch nimmt die Signalausbeute selbst bei einem weichen Rotationsfeldstart, der sich über mehrere Perioden hinweg zieht, nur geringfügig ab. Bei einer Startrampe über einer Dauer von $\sim 10 T_0$ ist die Signalausbeute immer noch deutlich über 90 % (vorausgesetzt das $\tau_B \gg 10 T_0$). Das Frequenzverhältnis zwischen x- und y-Kanal ist $\Omega_x = 1,005 \Omega_y$ und entspricht einer Wiederholddauer $T_R = 200 T_0$. Echos entstehen bei beiden Richtungswechsel, d.h. in einem T_R treten jeweils zwei Echos auf. Links zeigen sich ohne das Offsetfeld exponentiell abklingende symmetrische Echosignale. Der rechte Verlauf entspricht bis auf dem Offsetfeld der gleichen Sequenz. Bei $t = 50 T_0$ und $t = 150 T_0$ zeigt sich die polarisierende Wirkung des Offsetfelds. An diesen Stellen ändert das Rotationsfeld seine Drehrichtung. Bei diesem Übergang liegt zeitweilig ein linear oszillierendes Feld vor. Bemerkenswerterweise ist die polarisierende Wirkung des Offsetfelds in einem linear oszillierenden Feld nahezu die Gleiche wie ohne die Präsenz eines oszillierendem Magnetfeld. D.h. man kann die in Abb. 3-14 gezeigte Sequenz sowohl durch das Frequenzverhältnis $\Omega_x = 1,005 \Omega_y$ realisieren als auch durch Amplitudenmodulation eines oder beider Kanäle mit $\Omega_x = \Omega_y$ und der Modulationsfrequenz $\Omega_{mod} = \Omega_{x,y}/200$ (werden beide Kanäle amplitudenmoduliert, darf nur in einem Kanal das Vorzeichen wechseln, um Echos zu generieren). Die resultierenden Signale haben nur minimale Abweichungen, da sich bei diesen drei Sequenzvarianten bei den Übergängen leicht unterschiedliche Rotationsdriftraten ergeben. Die auf $t = 0$ zurück gehende Magnetisierung wird bei den Übergängen durch das Offsetfeld zerstört und es treten keine Echos auf. Stattdessen zeigen die neu generierten Signalverläufe bei $t = 50 T_0$ und $t = 150 T_0$ nahezu 100 % Signalausbeute, d.h. das System wurde während der Übergänge praktisch vollständig reinitialisiert. Bei schwächeren Offsetfeldern treten neben den neu generierten Signalen auch die Echos auf. Allerdings sind dann sowohl die neu generierten Signale als auch die Echos schwächer. Es handelt sich dann folglich um einen *Tradeoff* zwischen neu generierter Magnetisierung und dem Erhalt der zuvor erzeugten Magnetisierung. Für eine Echosequenz ist es also sinnvoll, dass Offsetfeld nicht strikt statisch

anzuwenden sondern in Form von ausgedehnten Pulsen mit weichen Flanken zu schalten. Da Echos in erster Linie über die inkohärente Zerfallsdauer Auskunft geben, die Messung der Rotationsdrift jedoch auch mit dem initialen Signal möglich ist (ähnlich dem in der MRT als *Free Induction Decay* bzw. FID bekannten Signal) und die Echos hierzu in erster Linie redundante Information liefern, sind Sequenzen ohne Echos durchaus von Interesse. Das bei $t = 0$ erzeugte Signal unterscheidet sich von den darauf folgenden Signalen (d.h. der Signalverlauf bei $t > 50 T_0$ bzw. $t > 150 T_0$). Das liegt daran, dass bei $t = 0$ die effektive Rotationsfeldamplitude ihr Maximum hat, während die folgenden Signale durch das Offsetfeld in dem Moment stimuliert werden, wenn die effektive Rotationsfeldamplitude gerade die Richtung wechselt und dabei den Wert Null durchschreitet (= rein lineare Magnetfeldoszillation), weshalb die resultierende Rotationsdriftrate niedriger ist. Erhöht man die Amplitude des Rotationsfelds ergeben sich zu $t = 0$ sehr ähnliche Signalformen.

3.14 Ausblick – Theorie

Das vorliegende Kapitel hat die Grundlagen und damit auch indirekt die Motivation für RDS dargelegt. Die Bildgebung (RDI) wurde dabei nicht direkt angesprochen. Da jedoch der Kernbestandteil von RDI darin besteht, mit der Feldstärkeabhängigkeit des Rotationsdrifts eine räumliche Kodierung durch magnetische Rotationsfeldgradienten zu realisieren, sind hier auch zugleich die Grundlagen für RDI dargelegt. Konkrete Möglichkeiten für die Umsetzung von RDI werden im letzten Kapitel dieser Arbeit nochmal im Detail aufgegriffen. Die Theorie zu RDS umfasst noch erheblich mehr interessante und wichtige Aspekte. Im folgenden werden drei davon kurz vorgestellt.

3.14.1 Multiparametrische Rotationsdriftspektroskopie (mRDS)

In Abb. 3-15 sind zwei beispielhafte Simulationen zum Thema mRDS gezeigt. Links handelt es sich um eine Multi-Echosequenz im Offsetfeld, rechts um eine Multi-Echosequenz mit Anfangspuls. Die zweite zum Parameterraum hinzugefügte Dimension ist dabei die Amplitude des Rotationsfelds. Sie wird hier im Bereich von $\langle \beta \rangle = 0 \dots 2$ durchvariiert, wobei das $\langle \beta \rangle$ einem normalverteilten MNP-Ensemble mit 50 % Standardabweichung entspricht. Bei einer derart breiten Verteilung ergibt sich

ein RDS-Signal, bei dem die Rotationsdrift rate nicht mehr direkt im Signalverlauf sichtbar wird, sondern nur noch die Einhüllende des Signals. Trägt man die resultierenden Signale für Rotationsfeldamplituden im Bereich von $\langle\beta\rangle = 0 \dots 2$ auf, so ergibt sich selbst für diese breite Normalverteilung ein erstaunlich facettenreicher „2D-Fingerabdruck“. Der Grund dafür ist in der nichtlinearen Abhängigkeit des RDS-Signals von der Amplitude des Rotationsfelds zu suchen. Diese Nichtlinearität besteht in zweierlei Hinsicht. Zum einen gilt für die mittlere Rotationsdriftfrequenz $\langle\omega_m\rangle = \Omega(1 - \sqrt{1 - \beta^2})$ für $\beta < 1$ (Gleichung 3.7), zum anderen hat die Abhängigkeit eine Stufe bei $\beta = 1$ und der Einfluss der Rotationsdiffusion nimmt bei $\beta \rightarrow 1$ quasi exponentiell zu. Oben wurde eine Ähnlichkeit zwischen RDS und MRT angesprochen, da hier analog zur feldabhängigen Rotationsdriftfrequenz die Feldabhängigkeit der nuklearen Präzessionsfrequenz den zentralen Bestandteil der Methodik darstellt. An dieser Stelle unterscheidet sich die Feldabhängigkeit des Rotationsdrift massiv von der Präzessionsfrequenz MRT-tauglicher Nukleonen, die sich für alle technisch erreichbaren Feldstärken vollkommen linear verhält. Dieser nichtlineare Aspekt von RDS ist vergleichsweise leicht zugänglich. Während es in der MRT im Allgemeinen technisch sehr aufwändig, das Hauptmagnetfeld zu ändern, stellt die Variation der Rotationsfeldstärke eines RDS-Aufbaus keine zusätzliche Schwierigkeit da, weil die benötigten Feldstärken ohnehin weit unterhalb von 1 T liegen. Im vorletzten Kapitel werden einige mRDS-Messungen an MNP-Suspensionen vorgestellt.

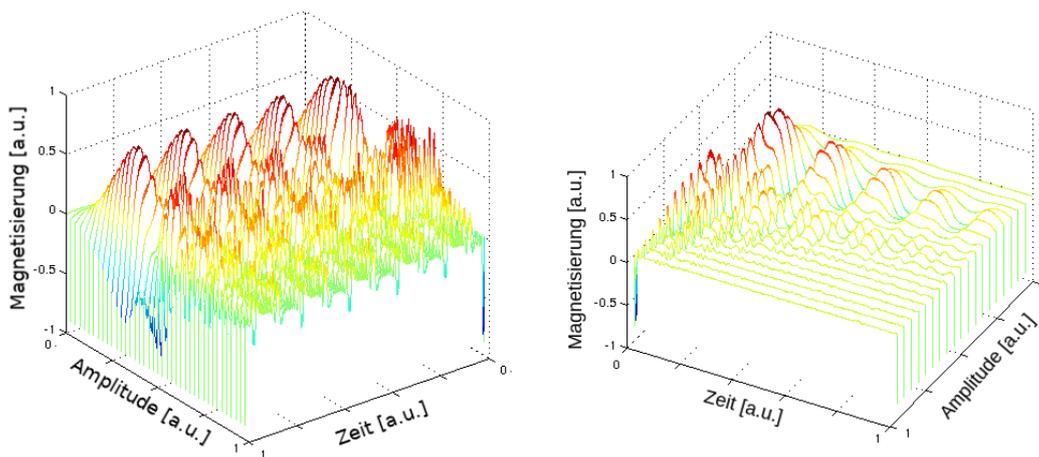


Abbildung 3-15: Simulationen zu mRDS („Fingerprinting“) am Beispiel für MNP-Ensemble mit sehr breiter Streuung (Normalverteilung von $\langle\beta\rangle$ mit einer Standardverteilung von 50 %). Der Amplitudensweep der Multi-Echosequenzen geht von $\langle\beta\rangle = 0 \dots 2$. **Links:** Offsetfeld wirkt in x-

*Richtung, die Signalverläufe sind die Magnetisierung in y-Richtung. **Rechts:** Anfangspuls wirkt in x-Richtung, die Signalverläufe sind auch hier die Magnetisierung in y-Richtung.*

Für Eindomänenpartikel mit fixierter Magnetisierung, Punktsymmetrie und einer Streuung bzgl. β von $< 10\%$ erlaubt die in diesem Kapitel vorgestellte Theorie im Prinzip die Berechnung des hydrodynamischen Partikeldurchmessers, das Verhältnis aus magnetischen Moment zu hydrodynamischen Durchmesser und die Streuung von β . Die drei Parameter sind durch die Rotationsdriftfrequenz, die Abklingrate der Echomaxima und die Einhüllende der Echos theoretisch bestimmbar. Für komplexere Partikelsysteme, dazu zählen leider alle bislang verfügbaren MNP-Suspensionen, ist diese Berechnung im Allgemeinen nicht eindeutig möglich. In diesem Fall kann man bislang nur mit Effektivwerten für die genannten Parameter arbeiten, d.h. Werte die in erster Linie das Verhalten im RDS-Signal abbilden und damit nur indirekt die tatsächlichen physikalischen Gegebenheiten der zugehörigen MNP-Suspension darstellen. Da RDS nicht in erster Linie auf die Vermessung von MNP-Suspensionen als solches abzielt, sondern die empfindliche Abhängigkeit des RDS-Signals bzgl. Partikelinteraktionen mit Linkermolekülen oder ähnlichem nutzen will, ist das kein direktes Problem. Eine Motivation hinter RDS ist außerdem, dass sich die Performance des Verfahrens mit Weiterentwicklungen in der MNP-Synthese potentiell um mehrere Größenordnungen steigern lässt, bspw. wenn es gelingt, die Streuung der Partikeleigenschaften von 10% auf 1% zu reduzieren, bspw. durch chromatographische Verfahren. Für MPS und MPI ist damit eine Verbesserung im Bereich von einigen Prozent bis einigen 10% zu erwarten, denn auf diese Weise lässt sich die nicht optimal zum Signal beitragende Partikelfraktion reduzieren. Spätestens jedoch wenn es um die Reduzierung von 1% Streuung auf $0,1\%$ Streuung geht ist bei MPS und MPI keinerlei Änderung in der Performance zu erwarten, da das für das Signal verantwortliche Sättigungsverhalten davon kaum beeinflusst wird. Bei RDS hingegen ermöglicht es eine bis um zwei Größenordnungen höhere spektrale Auflösung, da die Partikelstreuung direkt mit der Streuung der resultierenden Rotationsdriftfrequenzen zusammenhängt. mRDS bedeutet eine erheblich umfassendere Charakterisierung von Partikelsystemen im Vergleich zu einem einzelnen RDS-Spektrum. Einige in den nächsten Kapiteln vorgestellten mRDS-Messungen legen nahe, dass dabei auch andere Partikeleigenschaften wie z.B. die Interaktion von Eisenoxidkristallen innerhalb von Mehrkernpartikel spezifische Signaturen im Signal hinterlassen, die nicht mit der hier behandelten Theorie beschreibbar sind, weil sie sich auf suspendierte Eindomänenpartikel beschränkt. In dieser Hinsicht erscheint es erwägenswert, eine verallgemeinernde Definition von RDS einzuführen, die sich nicht auf den hier behandelten asynchronen Rotationsdrift beschränkt, sondern auf Signalanteile mit Frequenzkomponenten $f_{sig} < \Omega / (2\pi)$ verallgemeinert, wobei

$\Omega / (2\pi)$ entweder die Rotationsfrequenz selbst bezeichnet oder die untere Schranke der auftretenden Frequenzen bei komplexeren RDS-Sequenzen. Die Möglichkeit einer direkten Interpretation der Messergebnisse durch eine inverse Rechnung ist für den verallgemeinerten Fall zwar nicht in Sicht, für weitreichende Anwendungsmöglichkeiten stellt das jedoch kein Hindernis dar, da man die Auswertung auf Datenbanken mit passenden Vergleichsmessungen stützen kann (*Fingerprinting*).

3.14.2 Reibungstensor von MNPs und orthogonale statische Magnetfelder

In Gleichung 3.5 wird die hydrodynamische Reibung nur als Skalar ζ gehandhabt. Diese Annahme ist nicht nur auf sphärische Partikel beschränkt. Es genügt, wenn der Schwerpunkt der Magnetisierung mit dem Schnittpunkt der drei Hauptachsen des Reibungstensor zusammenfällt und die Orientierung des magnetischen Moments parallel zu einer der Hauptachsen ist. Für Körper mit Rotationssymmetrie ist das dann zu erwarten, wenn es sich dabei um massive Einkristalle handelt. Abweichungen davon sind neben dem Fehlen der Symmetrie z.B. auch dann zu erwarten, wenn es sich um Partikel aus unmagnetischem Hüllenmaterial handelt, in dem magnetische Kristalle stochastisch verteilt eingelagert sind und damit die Schwerpunkte der Magnetisierung und des Reibungstensors im Allgemeinen nicht zusammenfallen. Wenn die Hauptachsen des Reibungstensor nicht mit dem Schwerpunkt der Magnetisierung zusammenfallen, dann ist die Näherung als Skalar in Gleichung 3.5 nicht mehr gültig. In diesem Fall kann es vorkommen, dass das Rotieren des Partikels durch das magnetische Feld aufgrund des exzentrisch positionierten Reibungstensor im Extremfall dazu führt, dass die Orientierung aus der Rotationsebene gedrängt wird. In diesem Fall ginge der mittlere Signalbeitrag des Partikels viel früher verloren, als man gemäß der Brownschen Relaxation τ_B erwarten würde. Darüber hinaus ist zu erwarten, dass sich für die meisten Partikel mit stochastisch verteiltem Formfaktor im Rotationsfeld eine stabile Verkippung relativ zur Rotationsebene einstellt, so dass immer noch ein Rotationsdrift mit einer Dauer in der Größenordnung von τ_B messbar sein kann, aufgrund der Verkippung aber ein kleinerer Effektivwert für β resultiert. Im Allgemeinen ist zu erwarten, dass Partikelsysteme, die keine Symmetrie vorweisen, auch im Fall von einer geringen Streuung im Partikeldurchmesser nur mit einer Fraktion zum RDS-Signal beitragen, da nur ein Teil der Partikel eine geeignete Positionierung und Orientierung des magnetischen Moments relativ zum Reibungstensor besitzt. In ähnlicher Weise ist zu erwarten, dass die Streuung in der Rotationsdriftfrequenz deutlich höher ausfällt als die Streuung im Partikeldurchmesser, da die hydrodynamische Reibung nicht alleine vom Durchmesser abhängt.

Abb. 3-16 demonstriert die Wirkung von statischen Magnetfeldern, die senkrecht zur Rotationsebene orientiert sind. In gewisser Weise handelt es sich dabei zugleich um ein Model für den *worst case* der Wirkung des eben besprochenen Reibungstensors, d.h. für den Fall, dass der Reibungstensor im Rotationsfeld eine Drehmomentkomponente erzeugt, die den Dipol aus der Rotationsebene hinaus kippt. Da sich die Wirkung des Reibungstensors ändert, wenn sich das Partikel kippt, ist zu erwarten, dass sich ein stabiler Kippwinkel einstellt, bei dem sich die Wirkung des Reibungstensors und die Wirkung des externen Magnetfelds die Waage halten. Beim Offsetfeld senkrecht zur Rotationsebene hingegen wirkt permanent ein Drehmoment, das das magnetische Moment aus der Rotationsebene kippen will.

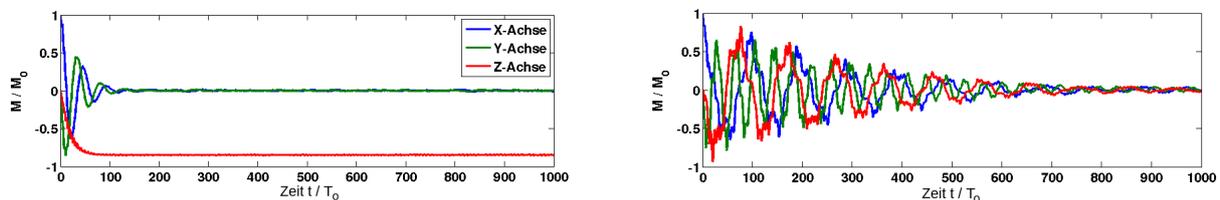


Abbildung 3-16: Die Wirkung eines senkrecht zur Rotationsebene orientierten magnetischen Offsetfelds auf das RDS-Signal (**links**) und dessen Neutralisation (**rechts**) durch zusätzliche Rotation der Rotationsebene um die y-Achse. T_0 ist die Periodendauer des Rotationsfelds. (Anmerkung zur Filterung in dieser Simulation: In beiden Signalen wurde die mit dem Rotationsfeld synchrone Komponente durch Addition zweier gleich gewichteter Simulationen mit invertiertem Rotationsfeld entfernt. Dadurch heben sich die zum Rotationsfeld synchronen Signalanteile gegenseitig auf. Der Vorteil gegenüber einem digitalen Tiefpassfilter ist, dass dabei auch die asynchronen Signalkomponenten sichtbar werden, deren Spektralbereich zu dicht bei der Rotationsfrequenz liegt bzw. damit überlappt.) **Links:** Das Offsetfeld beträgt 10 % des Rotationsfelds. Es verkürzt hier die Zerfallsdauer des Signals auf ca. 1/10 von τ_B (die Wirkung des Offsetfelds ist jedoch unabhängig von τ_B). **Rechts:** Die Wirkung des Offsetfelds lässt sich nahezu vollständig neutralisieren, wenn die Rotationsebene hinreichend schnell rotiert wird. Dazu wird das Feld $B_{rot,X}$ in x-Richtung moduliert. Die Modulationsfrequenz Ω_{mod} ist hier $\Omega_{mod} = 0,1\Omega$: $B_{rot,X} = B_{rot} \sin(\Omega_{mod}t) \sin(\Omega t)$. Hinzu kommt ein komplementär moduliertes Feld $B_{rot,Z}$ in z-Richtung: $B_{rot,X} = B_{rot} \cos(\Omega_{mod}t) \sin(\Omega t)$. Das Feld in y-Richtung ($B_{rot,Y} = B_{rot} \cos(\Omega t)$) wird hier nicht moduliert. Die Rotationsebene dreht sich in diesem Fall um die y-Achse.

Ein Offsetfeld mit einer Feldstärke, die 10 % der Rotationsfeldamplitude beträgt, zerstört das RDS-Signal nach wenigen Rotationsdriftperioden. Die Wirkung verschwindet, wenn die Ebene des Rotationsfelds hinreichend schnell rotiert wird. Bzgl. des Reibungstensors ist allerdings kein neutralisierender Effekt durch diese Weise zu erwarten, weil sich das System aufgrund der niedrigen Modulationsrate sofort mitdrehen würde. Um die Verkippung rückgängig zu machen, die durch einen Seitwärtsdrall im Reibungstensor verursacht wird, würde man eine Echosequenz mit hinreichend hoher Echorate verwenden, da anzunehmen ist, dass die Drehmomentkomponente, die bei Rotieren des Partikels das magnetische Moment aus der Rotationsebene kippt, bei Umkehr der Rotationsrichtung ebenso das Vorzeichen ändert. Dementsprechend würde man erwarten, dass sich bei Verringerung der Echorate die Abklingrate des Signals erhöht (d.h. anteilig bezogen auf die MNP-Fraktion mit Seitwärtsdrall).

3.14.3 Kopplung zwischen Brown- und Néelrelaxation

Die in diesem Kapitel erörterte Theorie konzentriert sich auf den Fall, in dem das magnetische Moment mit dem Partikel fest verbunden und somit die Néelrelaxation vollständig vernachlässigbar ist. Dabei ist zu beachten, dass sich die Néelrelaxation bei Anwesenheit von Magnetfeldern erheblich verkürzen kann. Damit die Annahme einer fixierten Magnetisierung gültig ist, erfordert es Eindomänenpartikel mit einer hohen magnetokristallinen Anisotropie, so dass die Magnetisierung auch in der Gegenwart von Magnetfeldern bis zu ca. 100 mT im Partikel fixiert bleibt. Für stabförmige Partikel ist aufgrund der damit einhergehenden Formanisotropie davon auszugehen, dass diese Bedingung erfüllt ist (bspw. 50 nm x 10 nm Nanorods, Fe₂O₃, WHM-N001, CD Creative Diagnostics, USA). Diese Art von MNPs lässt außerdem erwarten, dass Schwerpunkt und Orientierung der Magnetisierung parallel und zentriert zur größten Hauptachse des Reibungstensors ist, d.h. die skalare Näherung von ζ in Gleichung 3.5 ist eine zulässige Näherung. Der Fall, in dem diese Annahme nicht erfüllt ist, ist trotzdem von großem Interesse, nicht zuletzt weil es die meisten verfügbaren MNP-Suspensionen betrifft. D.h. in den meisten Fällen ist nicht davon auszugehen, dass sich die physikalischen Eigenschaften des Partikelsystems anhand des Signals und den bekannten Modellen berechnen lassen. Trotzdem ist es anwendungstechnisch von großem Interesse, da mit Hilfe von Datenbanken mit Referenzmessungen weitreichende qualitative und quantitative Auswertungen der Messungen möglich sind. Die gleichzeitige Präsenz von Brownscher Relaxation und Néelrelaxation und die daraus resultierende Kopplung zwischen beiden Mechanismen ist für die meisten MNP-Suspensionen zu erwarten. In [72] wird das MPS-Signal in elliptisch polarisierten Magnetfeldern experimentell untersucht und mit Simulationen verglichen, in denen die Kopplung

von Brown- und Néelrelaxation modelliert wird. Die Simulationen basieren auf einer Langevin-Gleichung. Dieser Ansatz hat den Vorteil, dass er sich direkt aus den physikalischen Gegebenheiten des Systems ableiten lässt. Der massive Nachteil ist jedoch, dass der Ansatz auf der Mittelung von stochastischen Prozessen beruht und damit extrem rechenintensiv ist. Eine Möglichkeit, um diese Problematik anzugehen, ist die Umformulierung in die Fokker-Planck-Gleichung. In [73] wird eine Fokker-Planck-Gleichung für das gekoppelte System aufgestellt. Diese Arbeit betrachtet Eindomänenpartikel, d.h. das magnetische Moment kann seine Orientierung ändern indem sich das Partikel rotiert oder indem sich das magnetische Moment innerhalb des Partikel reorientiert, es ändert dabei jedoch nicht sein magnetisches Dipolmoment. Zahlreiche verfügbare MNP-Suspensionen sind Nanopartikel, die sich aus kleinen magnetischen Kernen zusammensetzen (Cluster) oder die diese in eine unmagnetische Matrix einlagern. In diesem Fall ist das magnetische Dipolmoment eines Nanopartikels keine Konstante, sondern selbst die Superposition aus einem komplexen System miteinander wechselwirkender Dipole. Die theoretische Beschreibung von MNPs in zeitlich variierenden Magnetfeldern ist also praktisch immer nur für Spezialfälle möglich. Anwendungstechnisch wird man dem auf zwei Wegen begegnen wollen. Zum einen lässt sich durch Synthese- und Separationsmethoden bis zu einem gewissen Grad erwirken, dass sich ein Partikelsystem an einige theoretisch handhabbare Spezialfälle annähert. Dieser Weg ist die bevorzugte Wahl, denn die Verwendung von monodispersen Einkristallen mit einfach strukturierten Reibungstensor ist vor allem durch die damit verbundenen besseren spektroskopischen Performance motiviert, da die geringere Streuung an Eigenschaften eine höhere spektrale Auflösung bedingt und die Einfachheit des Systems teilweise eine direkte rechnerische Auswertung des Signals erlaubt. Weil sich aber die allermeisten verfügbaren MNP-Suspensionen nicht in diese Kategorie fallen, ist man ebenso an der zweiten Möglichkeit interessiert. In diesem Fall behandelt man das Partikelsystem eher als Blackbox und stützt die Auswertung der Spektren an eine hinreichend große Datenbank aus Referenzsignalen.

3.14.4 Analytische Berechnung der RDS Dynamik in 3D

Die theoretische Beschreibung des RDS-Signals hat sich in diesem Kapitel auf numerische Evaluation basierend auf Gleichung 3.5 konzentriert. Für 2D (fixierte Rotationsachse) ist die Beschreibung auch analytisch in geschlossener Form möglich. Die zugehörige DGL ohne den stochastischen Term (3.6 bzw. 3.8 für das rotierende Bezugssystem) ist lösbar [64]. Das Ergebnis liefert die Grundlage für die Lösung mit dem stochastischen Term, da es zur Diffusion von Teilchen in gekippten periodischen Potentialen bei vernachlässigbarer Trägheit äquivalent ist [65,66], wie

weiter oben angesprochen wurde. Im rotierenden Bezugssystem ergibt sich für die Zeitabhängigkeit des Winkels $\varphi_R(t)$

$$\varphi_R(t) = -2 \arctan\left(\beta - \sqrt{1-\beta^2} \tan\left[1/2 \sqrt{1-\beta^2} \Omega t\right] \right), \quad (3.10)$$

mit $\beta = \Omega_{krit} / \Omega$ als das Verhältnis aus kritischer Rotationsfrequenz Ω_{krit} und der Rotationsfrequenz Ω des externen Magnetfelds. Das für RDS entscheidende Endergebnis ist die mittlere Rotationsdriftfrequenz $\langle \omega_{m,R} \rangle = \Omega \sqrt{1-\beta^2}$ (Gleichung 3.8). Auf die Gültigkeit von 3.10 (bzw. die zu Grunde liegende DGL in Gleichung 3.8) für Systeme ohne feststehende Rotationsachse wurde in diesem Kapitel bislang nicht direkt eingegangen. Simulationen basierend auf der Langevin-Gleichung (3.5) beschreiben das System ohne feststehende Rotationsachse. Der Einfluss des stochastischen Terms, der die Brownsche Rotationsdiffusion repräsentiert, sorgt dafür, dass das magnetische Moment im Allgemeinen aus der Rotationsebene gedrängt wird und das System sich damit vom uni-axialen Rotator unterscheidet. Es ist nicht offensichtlich, welche Bewegungsgleichung und in Folge auch welche effektive Rotationsdriftfrequenz daraus resultiert. Es zeigt sich jedoch in der numerischen Analyse, dass der einzige Unterschied, der sich zwischen dem uni-axialen Rotator und dem freien Rotator ergibt, eine Halbierung der Relaxationsdauer ist (der Wert konnte hier bislang nur numerisch ermittelt werden). Die Rotationsdriftfrequenz für Partikel, deren magnetisches Moment durch die stochastischen Kräfte aus der Rotationsebene gekippt werden, ergibt im Rahmen der Simulationsgenauigkeit die gleiche Rotationsdriftfrequenz gemäß Gleichung 3.8. Dieses Phänomen wurde zum ersten Mal in [74] im Detail analysiert. Die Arbeit evaluiert Trajektorien mit Gleichung 3.5 ohne stochastischen Term für unterschiedliche Startwinkel auf der Einheitskugel (d.h. insbesondere für unterschiedliche Azimutwinkel $\vartheta_R(t)$). Hier wird numerisch mit hoher Präzision bestätigt, dass die resultierende Rotationsdriftrate unabhängig für alle Startwinkel $\Omega \sqrt{1-\beta^2}$ ist. Die analytische Lösung in 3D ist erwartungsgemäß erheblich aufwändiger als für 2D, da man es hier mit einem System aus zwei gekoppelten nichtlinearen Differentialgleichungen für den Polarwinkel $\varphi_R(t)$ und den Azimutwinkel $\vartheta_R(t)$ zu tun hat. Der Ansatz für die Lösung liefert die Struktur der Trajektorien in [74] (siehe unten in Abb. 3-17). Wie bereits erwähnt lässt sich die Langevin-Gleichung i.d.R. direkt aus den physikalischen Gegebenheiten des betrachteten Systems herleiten. Die Berechnung des Verhaltens ist damit jedoch extrem rechenintensiv, da das Ensembleverhalten durch das Mitteln von stochastischen Prozessen ermittelt wird. Anwendungstechnisch ist unter anderem deshalb von

großen Interesse, dass Signal direkt berechnen zu können, weil das alternative akquirieren einer Referenzdatenbank oder das Ausmessen von 3D-Systemfunktionen für die Bildgebung sehr zeitaufwändig ist. [74] liefert eine Grundlage, um bspw. die Fokker-Planck-Gleichung für RDS in 3D aufzustellen. Bspw. lässt sich die Amplitude von Peak c) in Abb. 3-5, die sich bei Erreichen des thermischen Gleichgewichts einstellt (d.h. hinreichend lange nach dem Anfangspuls), damit bereits direkt berechnen, denn die Verzerrung der sphärischen Koordinaten in Abb. 3-17 für $\tau_B \gg T_0$ entspricht genau der stochastischen Verteilung im thermischen Gleichgewicht (siehe rechts in Abb. 3-17).

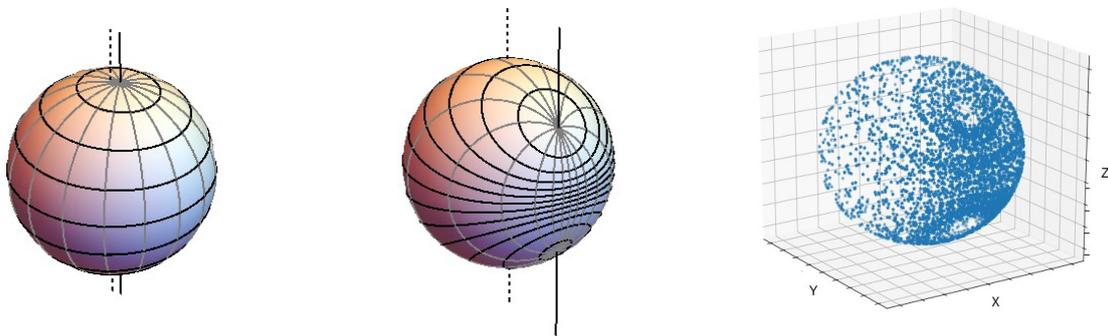


Abbildung 3-17: Rotationsdrift in 3D im rotierenden Bezugssystem [74]. Gezeigt sind Trajektorien der magnetischen Nordpole (schwarz) und Isochronen (grau) für $\beta = 0.1$ (**links**) und $\beta = 0.8$ (**mitte**, die grauen Isochronen korrespondieren zu links). Für $\beta = 0.1$ ergibt sich näherungsweise die Gitterdarstellung der sphärischen Koordinaten. Höhere Werte für β resultieren in der Verschiebung einer Art effektiven Rotationsachse zur Symmetrieachse um den Wert β . Diese effektive Rotationsachse geht durch die beiden Fixpunkte, bei denen sich das Drehmoment durch rotierendes Magnetfeld und die viskose Reibung exakt aufheben ($\varphi_{R,fix} = -\pi/2$, $\vartheta_{R,fix1} = \arcsin(\beta)$, $\vartheta_{R,fix2} = \pi - \arcsin(\beta)$). Die lokale Verdichtung der Isochronen und der Trajektorien in der mittleren Grafik widerspiegelt eine entsprechende Erhöhung der Aufenthaltswahrscheinlichkeit in der Rotationsebene und um den Nacheilwinkel von 90° . **Rechts:** 3D Stroboskopplot für ein Partikel (Trajektorie des magnetischen Nordpols) für die Dauer von 300 Rotationsfeldumläufen und $\beta = 0.8$. Die Rotationsdiffusion entspricht dem typischen Wert in den besprochenen Simulationen (z.B. Abb. 3-14).

4 RDS Hardware

Im vorliegenden Kapitel werden die experimentellen Erfordernisse für die messtechnische Erfassung des Rotationsdrifts in MNP-Ensembles erörtert und der Messaufbau für die in dieser Arbeit durchgeführten Messungen vorgestellt. Es geht im Folgenden um RDS (*Rotational Drift Spectroscopy*), da jedoch mit RDI (*Rotational Drift Imaging*) in erster Linie RDS-Messungen in Verbindung mit räumlicher Kodierung gemeint sind, bspw. durch als Gradient realisierte magnetische Rotationsfelder, werden hier indirekt auch die Grundlagen für RDI Hardware behandelt.

4.1 Anforderungen an die magnetischen Nanopartikel (MNPs)

Wie in Kapitel 3 im Detail dargelegt erfordert die Grundidee von RDS, dass man die magnetischen Momente aller MNPs zu Beginn der Messung ausrichtet, da das Partikelsystem andernfalls keine makroskopische Magnetisierung aufweist und der Rotationsdrift der Partikel somit nicht induktiv gemessen werden kann. Ist diese Ausrichtung erfolgt, so besteht sie nur eine begrenzte Zeit, da thermische Effekte zu einer erneuten randomisierten Ausrichtung aller magnetischen Momente führen. RDS richtet sich auf MNPs mit im Partikel fixiertem magnetischen Dipol. In diesem Fall hängt die Zerfallsdauer der erzeugten Magnetisierung vom hydrodynamischen Durchmesser der Partikel und der Viskosität der suspendierenden Flüssigkeit ab. Da die Brownsche Relaxationskonstante τ_B kubisch vom Durchmesser abhängt (Gleichung 3.2) und interessante MNP-Suspensionen Durchmesser potentiell im Bereich von 10 nm bis 1 μm zu finden sind, kommt für die Anwendung ein entsprechend stark variierender Zeitbereich in Frage: von $\sim 3,45 \mu\text{s}$ für $D = 10 \text{ nm}$ bis hinzu $\sim 340 \text{ ms}$ für $D = 1 \mu\text{m}$ (Relaxationszeiten in Wasser bei Raumtemperatur für sphärische Partikel gemäß Gleichung 3.2). Bei Durchmessern um $D = 10 \text{ nm}$ ist im Allgemeinen nicht mehr von einer im Partikel fixierten Magnetisierung auszugehen, es sei denn es besteht eine sehr hohe Anisotropie (z.B. Formanisotropie bei stabförmigen Partikel). Unabhängig davon ist in diesem Fall auch die Brownsche Relaxationskonstante extrem kurz. Das erfordert entsprechend hohe Rotationsfrequenzen, die für biologische und klinische Anwendungen problematisch in Bezug auf spezifische Wärmeerzeugung im Gewebe und Nervenstimulation ist [50,51,76]. Im anderen Extrem, d.h. bei Durchmessern hin zu $D = 1 \mu\text{m}$, handelt es sich im Allgemeinen um Aggregate aus kleineren magnetischen Kernen oder es liegt Ferromagnetismus vor, d.h. die Magnetisierung zerfällt in Weißsche Bezirke und die Magnetisierung ist nicht im Partikel

fixiert. Es gibt jedoch auch magnetische Materialien, die eine sehr hohe Koerzitivität aufweisen, bspw. das für Haushaltsmagnete verwendete Neodym. Es ist also grundsätzlich möglich, Partikel herzustellen, die auch für weit größere Durchmesser als bspw. 100 nm noch eine zum Partikel fixierter permanenter Magnetisierung aufweisen. Die Verfügbarkeit derartiger Partikel in geeigneter Größe und stabiler Suspension war aber zum Zeitpunkt dieser Arbeit nicht gegeben. Für biologische und klinische Anwendungen ist $D = 1 \mu\text{m}$ außerdem bereits problematisch groß und der Einsatz für Zellenmarkierung ist aufgrund der Größe nicht mehr möglich. Ein weiterer Nachteil ist, dass größere Partikel weniger empfindlich auf Änderungen reagieren, die durch das Andocken von Linkermolekülen an die Partikeloberfläche entstehen, da die relative Änderung der hydrodynamischen Reibung entsprechend niedrig ausfällt. Partikeldurchmesser in der Größenordnung von 100 nm scheinen grundsätzlich ein geeigneter Richtwert für die Suche nach optimalen RDS-tauglichen Partikeln zu sein, da hier zum Einen die Relaxationsdauer noch bei $\tau_B \sim 300 \mu\text{s}$ liegt und somit länger ist, als die Periodendauer der in dieser Arbeit verwendeten Rotationsfrequenz von 50 kHz ($T_{\text{rot}} = 20 \mu\text{s}$), und zum Andern Partikel mit einem Durchmesser um 100 nm bereits seit Jahren in Form von Kontrastmitteln ihre Verträglichkeit für den in-vivo Einsatz zeigen konnten [78].

4.2 Aufbau für RDS-Sequenzen mit Anfangspuls

Die in dieser Arbeit verwendeten Rotationsfrequenzen lagen in der Größenordnung von 50 kHz, d.h. die Periodendauer lag bei $T_0 = 20 \mu\text{s}$. Dieser Frequenzbereich lässt sich mit weit verbreiteter Audioverstärkertechnik gut handhaben. Die charakteristischen Merkmale der RDS-Signalform erstrecken sich über ein Vielfaches von T_0 , d.h. für 50 kHz will man entweder Partikelsysteme mit hydrodynamischen Durchmessern von $D \gg 40 \text{ nm}$ oder man erhöht entsprechend die viskose Reibung des Systems, um eine Signalzerfallsdauer von $\gg 20 \mu\text{s}$ zu erreichen. Das kann durch Erhöhung der Viskosität erfolgen oder z.B. auch durch Verklustering bei funktionalisierten Partikeln durch die Hinzugabe der korrespondierenden Linkermoleküle. In den ersten im folgenden Kapitel vorgestellten Messungen wurde mit Sedimenten von MNP-Suspensionen gearbeitet, um eine hinreichend langandauernde Magnetisierung im Partikelensemble zu bekommen. Zumindest für in-vitro Messungen sind höhere Arbeitsfrequenzen als 50 kHz erstrebenswert, die es erlauben, kleinere Partikeldurchmesser in wässriger Suspension messen zu können, ohne dafür die Viskosität erhöhen zu müssen, denn die Änderung der viskosen Reibung ist i.d.R. nicht ohne Nebenwirkungen auf die chemischen Eigenschaften der Suspension zu erreichen. Außerdem ist das Signalzu-

Rauschen Verhältnis bei induktiver Messung proportional zur Arbeitsfrequenz (für Frequenzen bis ca. 10 MHz). Für biologische und klinische Anwendungen ist es problematisch, wesentlich höher als 50 kHz zu gehen, da es hier zugleich um Feldstärken im Bereich von 1...100 mT geht und man dadurch an die Grenze der zulässigen spezifischen Erwärmungsrate und der Nervenstimulation gerät [50,51,75,76].

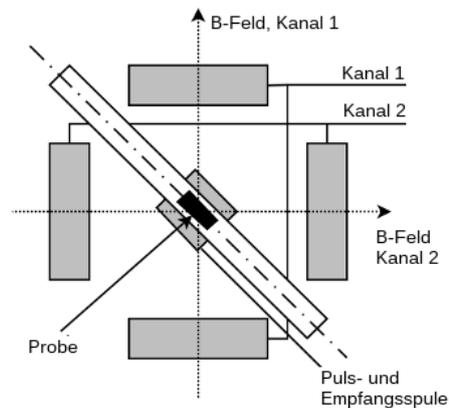


Abbildung 4-1: Schema des eingesetzten Spulensystems. Die Probenhalterung ist für die Aufnahme von Glasröhrchen mit 5 mm Durchmesser konzipiert; Außendurchmesser des Probenhalters: 8 mm; Empfangsspule: 100 Windungen mit 0.1 mm Draht; Pulsspule: 10 Windungen mit 0.6 mm Draht, konzentrisch zur Empfangsspule gewickelt. Rotationsfeldspulen (Kanal 1 und 2): zwei ineinander geflochtene Helmholtzspulenpaare (gelb-schwarzer Block in Abb. 4-3 A) mit einer Länge von 100 mm (Außenkanten der Spulenkörper) und jeweils 50 Windungen aus HF-Litze mit 2 mm Außendurchmesser.

Die Grundform der RDS-Sequenz besteht aus der Anwendung eines Magnetfeldpulses und dem anschließenden Starten des magnetischen Rotationsfelds. Im Idealfall ist das Zeitintervall dazwischen vernachlässigbar kurz oder das Rotationsfeld ist bereits aktiv wenn der Puls angewendet wird. Das ist so jedoch nicht ohne weiteres umsetzbar. Im ersten Aufbau wurde die Induktion durch das Rotationsfeld, die um mehrere Größenordnungen stärker ist als das zu erwartende Signal, mit einem Chebychevtiefpassfilter 11. Ordnung unterdrückt. Jedoch verursachte der Startpuls ein Nachschwingen im Filter, dessen Stärke ähnlich hoch war wie die direkte Einkopplung des Rotationsfelds. Zudem war die Abklingrate dieses Nachschwingens langsamer wie die Abklingrate des Signals einiger der gemessenen Proben. Um diese parasitäre Anregung des Tiefpassfilters zu vermeiden, wurde die Empfangsspule während des Pulses durch ein Relaiskontakt kurzgeschlossen. Beim Schließen eines Relaiskontaktes zeigen sich bekanntermaßen mechanische Pnelleffekte, die über mehrere Millisekunden andauern können. Beim Öffnen hingegen zeigt sich statt des Prellens

eine kontinuierliche Erhöhung des Kontaktwiderstands bis zum völligen Öffnen. Dieses Verhalten ist gleichförmiger, kann jedoch ähnlich wie die Prellstörung beim Schließen länger als 1 ms dauern und stellt in dieser Zeit einen undefinierten Schaltzustand da. Während der Schaltvorgang noch nicht vollständig abgeschlossen ist, darf das Rotationsfeld in diesem Aufbau nicht gestartet werden, da ansonsten massive Störungen in der Empfangskette erzeugt werden. In den ersten Messungen wurde 3 ms Totzeit zwischen Anfangspuls und Start des Rotationsfelds eingeräumt, um sicherzustellen, dass der Schaltvorgang abgeschlossen ist. Das Schema des Aufbaus ist in Abb. 4-1 gezeigt. Diese 3 ms Totzeit waren eine der Hauptlimitationen in den ersten Messungen, da die Zerfallszeit für MNP-Suspensionen mit Partikeldurchmessern unter 250 nm in Wasser unter 3 ms liegt. Das Schema der Ansteuerung und des Spulensystems ist in Abb. 4-4 und Abb. 4-1 respektive dargestellt. In Abb. 4-2 wird die Sequenz dargestellt.

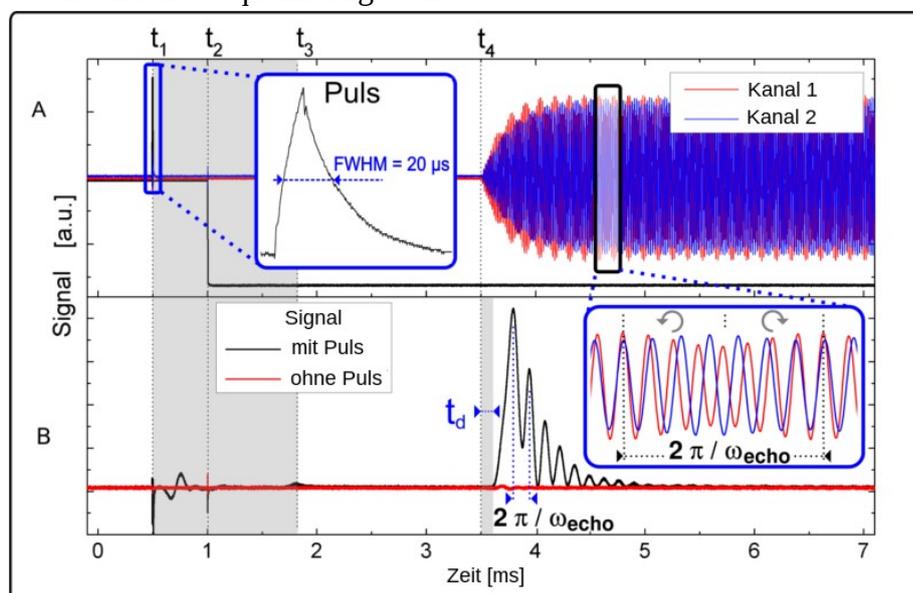


Abbildung 4-2: Sequenz (A) und Signal (B) des ersten Aufbaus (siehe Abb. 4-3). Die Sequenz in A startet mit einem kurzen Magnetfeldpuls zur Zeit $t=t_1$ mit 200 mT Stärke und 20 μ s Halbwertsbreite, geschaltet durch Leistungsmosfets (IRFP3306, International Rectifier, USA). Im Bereich von t_2 bis t_3 öffnet das Relais. Bei t_4 wird das Rotationsfeld gestartet. In B sieht man den Vergleich zwischen dem Signalverlauf mit- (schwarz) und ohne Anfangspuls (rot). Innerhalb von t_1 und t_3 sieht man verbleibende Störungen durch den Anfangspuls. Bei t_4 sieht man, dass der Start des Signalverlaufs um t_d zum Start des Rotationsfelds versetzt ist. Es handelt sich dabei um die Laufzeitverzögerung durch den 11-poligen Chebychev-tiefpassfilter. Die Sequenz in A ist eine Multi-Echosequenz, die durch das Verwenden zweier Frequenzen entsteht. Der Kanal in x-Richtung wird mit 57,4 kHz betrieben und der Kanal in y-Richtung mit 50,0 kHz. Es ergibt sich dabei eine Echorate von 3,7 kHz.

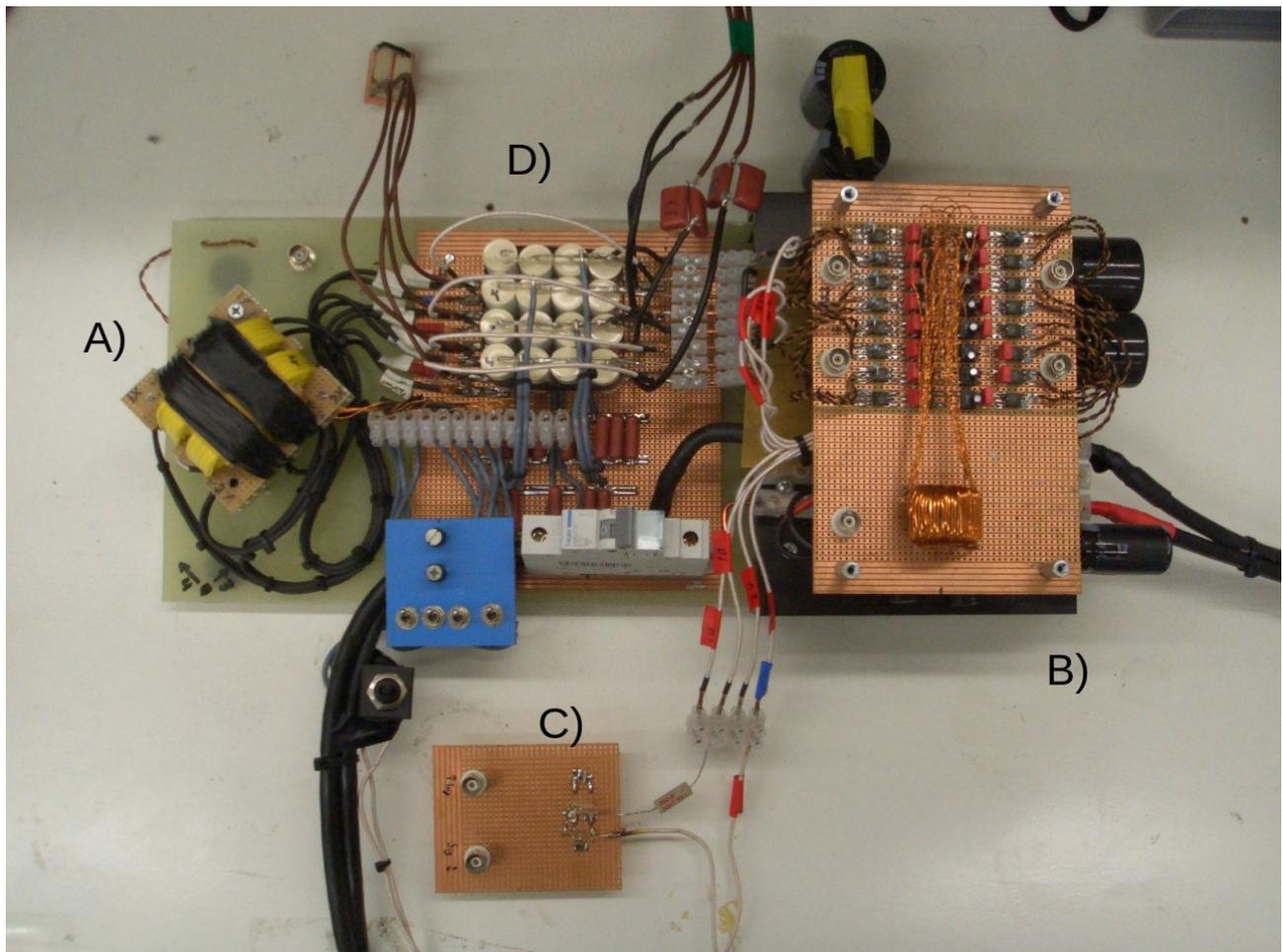


Abbildung 4-3: Aufbau für die in den folgenden Kapiteln vorgestellten Messungen. **A)** ist der Spulenkörper mit zwei ineinander geflochtenen Helmholtzspulen (gelb und schwarz markiert). Empfangs- und Pulsspule sind koaxial um einen Probenhalter für die Aufnahme von Röhrchen mit 5 mm Durchmesser gewickelt und befinden sich im Innern des Spulenkörpers (diagonal zu den Helmholtzspulenpaar). **B)** Class-D Verstärker Modul (~25 kW Ausgangsleistung). Es wurde später durch einen Audioverstärker geringerer Leistung mit niedrigem Klirrfaktor ersetzt (4x700 W, t.amp TSA4-700, Thomann, Deutschland), da die Messungen ihr Signalo optimum bereits bei niedrigeren Rotationsfeldamplituden zeigten und der erheblich niedrigere Klirrfaktor die Messungen massiv verbesserte. **C)** Relaismodul für die Ansteuerung und Unterdrückung des Anfangspuls in der Empfangskette. Der schwarze Kippschalter links neben dem Modul C erlaubt die Änderung der Pulsrichtung für differentielle Messungen. **D)** ist die resonante Abstimmung des Spulensystems.

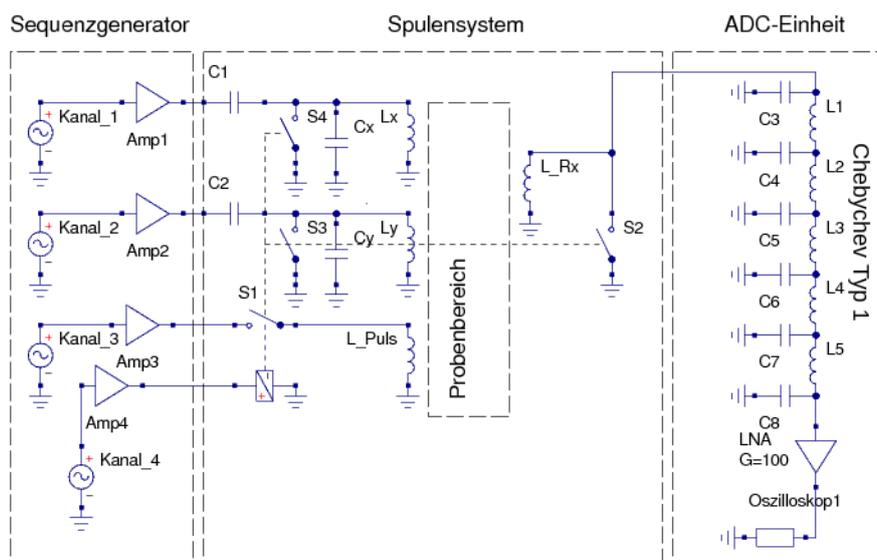


Abbildung 4-4: Verschaltung der ersten RDS-Anlage (siehe oben Abb. 4-3 und Abb. 4-1). Links oben sind vier Kanäle eines programmierbaren Signalgenerators symbolisiert (Arbstudio 1104D, Teledyne Lecroy, USA - grau hinterlegt, Kanal 1 bis Kanal 4), mit welchen zum einen die Rotationsfeldsequenz für die beiden orthogonal angeordneten Spulen ausgegeben wurden (Kanal 1 und 2 für x- und y-Richtung). Mit den zwei weiteren Kanälen 3 und 4 wurde der Präparationspuls und die zugehörige Relaischaltung für dessen Unterdrückung im Empfangssystem kontrolliert (bestehend aus L_{Rx} , einem 11-poligen Chebyshevfilter, Vorverstärker und Digitaloszilloskop). Kanal 3 erzeugt dabei über die nachträgliche Verstärkung den Puls, während Kanal 4 eine Weiche ansteuert, die während des Pulses den Empfänger deaktiviert (S_2), und stattdessen den Präparationspuls durchschaltet (S_1), um dann in der anschließenden Messung den Empfänger freizugeben und den Pulsgenerator vom System zu trennen. Während des Pulses müssen zusätzlich auch die Sendespulen L_x und L_y des Rotationsfeldgenerators deaktiviert werden (durch S_3 und S_4), da eine Anregung durch den Puls die erzeugte Magnetisierung sofort wieder zerstören würde, d.h. während des Pulses sind $S_1 \dots S_4$ geschlossen. Das Spulensystem wird in Abb. 4-1 erläutert und der ganze Aufbau ist in Abb. 4-3 gezeigt.

4.3 Vermeidung der Pulsantwort in der Empfangskette durch Besselfilter

Im ersten Aufbau wurde der Chebyschevtiefpassfilter vom Typ I [79] für die Empfangskette gewählt, weil dieser bei gegebener Anzahl an Komponenten die höchste Steilheit im Sperrband erreicht. Damit lässt sich im Empfangskreis die erwünschte Unterdrückung der Induktion durch das Rotationsfeld erreichen. Allerdings zeigt sich zum einen, dass ab einer gewissen Polzahl keine

weitere Dämpfung im Sperrband zu beobachten ist, bzw. die gemessene Dämpfung massiv von der Filtertheorie abweicht. Das liegt daran, weil es auch parasitäre Signalpfade aufgrund von induktiver und kapazitiver Kopplung in der Empfangskette gibt, die den Filter effektiv umgehen und die sich nur schwer durch Abschirmung und störungsempfindlichen Schaltungsdesign vermeiden lassen. Dieses Problem lässt sich durch Kaskadieren der Empfangskette beheben. Anstelle eines 11-poligen Filters und einem einzigen Signalverstärker am Ende empfiehlt es sich, eine Kaskade aus Filtern mit geringerem Dämpfungsfaktor in Verbindung mit Signalverstärkern mit ebenso geringeren Verstärkungsfaktor zu verwenden. In diesem Fall ist der niedrigere Verstärkungsfaktor zwangsweise vorgegeben, weil bei einer geringeren Dämpfung in der ersten Filterstufe der verbleibende Anteil des Rotationsfelds den Signalverstärker bei zu hohem Verstärkungsfaktor in die Sättigung treiben würde.

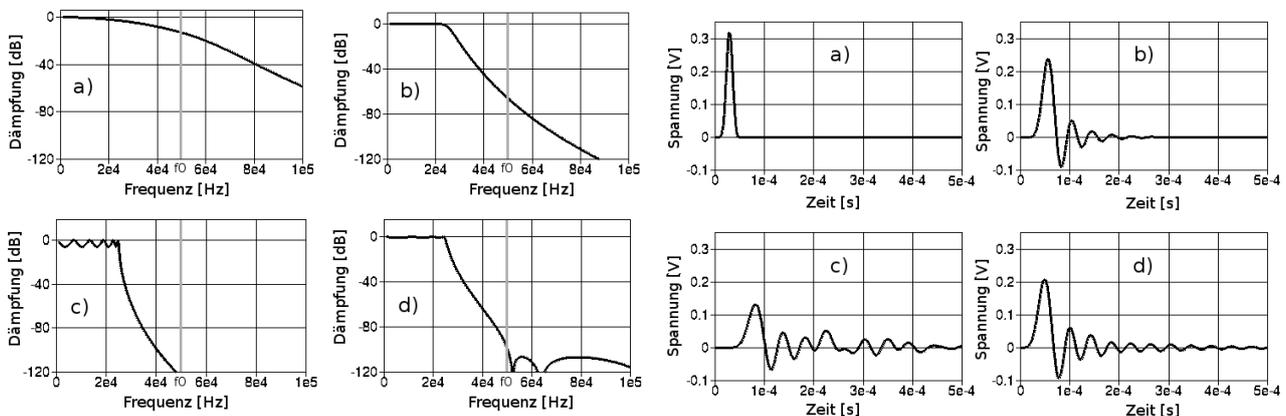


Abbildung 4-5: Links: Übertragungsverhalten unterschiedlicher Filtertypen: **a)** Bessel, **b)** Butterworth, **c)** Chebychev und **d)** Cauer (auch Elliptischer Filter genannt). Die Filter wurden im Hinblick auf ein RDS-System mit ~ 50 kHz Rotationsfeldfrequenz berechnet, wie es in dieser Arbeit zum Einsatz kam, d.h. f_0 (graue Markierung) ist die Frequenz, die in diesem Beispiel geblockt werden soll. Es wurde 25 kHz als Grenzfrequenz und 50Ω Filterimpedanz gewählt. Passbandripple sind 6 dB bei c) und 1 dB bei d). Es handelt sich jeweils um 11-polige Filter, außer bei d). Hier wurde aufgrund der anderen Topologie dieses Filtertyps ein 10-poliges Design gewählt. Die Filter wurden mit dem Programm Qucs (Version 0.0.15) [80] berechnet und simuliert. **Rechts:** Die Pulsantwort der vier Filtertypen auf eine delta-ähnliche Störung. Die Störung bestand in einem Rechteckpuls mit 1 V Höhe und $10 \mu\text{s}$ Pulsdauer zum Zeitpunkt $t=0$. Der Zeitpunkt der ersten Maxima widerspiegelt damit die Laufzeitverzögerung der Filter.

Der Einfluss parasitärer Kopplungseffekte ist in den folgenden Stufen umgekehrt proportional zum Verstärkungsfaktor der vorausgehenden Stufe und idealer Weise schon nach der ersten Stufe vernachlässigbar. Das gleiche Prinzip wird angewendet, wenn es um die Minimierung des Rauschens in der Empfangskette geht. Unabhängig davon zeigt sich jedoch der Anfangspuls als ein anderes massives Problem. Die Pulsantwort des Tiefpass kann mehrere Größenordnungen über dem zu erwartenden Signal sein und die Abklingrate zu langsam in Bezug auf die Dauer der Messung. Die Dauer und die Art wie der Puls abklingt, unterscheidet sich jedoch von Filtertyp zu Filtertyp, wie in Abb. 4-5 zu sehen ist. Der Besseltiefpassfilter hebt sich dabei massiv von den übrigen 3 Filtertypen ab. Rechts ist die Pulsantwort der vier Filtertypen zu sehen. Es handelt sich dabei um einen Rechteckpuls mit 1 V Spannung und 10 μ s Dauer. Der Besselfilter ist der einzige Filter, der kein Nachschwingen zeigt. Stattdessen erhält man einen Puls mit Kantenglättung, korrespondierend zur Begrenzung der Bandweite durch den Tiefpass. Die Pulsantwort ist damit effektiv nur unwesentlich länger als die Pulsdauer (die Laufzeitverzögerung, d.h. die Zeit zwischen $t=0$ und dem Maximum, hat keine Auswirkung auf das Messsignal). Die theoretisch maximal sinnvolle Zeitauflösung für das RDS-Signal ist die Periodendauer T_0 des Rotationsfelds (hier: 20 μ s) und die Pulsantwort der fallenden Flanke des Pulses klingt hier innerhalb von T_0 ab. Zwar ist der Linearplot hier nur bedingt aussagekräftig, da sich der für RDS relevante Dynamikbereich über 60 dB bis 120 dB erstreckt, doch selbst in diesem Dynamikbereich liegt der Einfluss der Pulsantwort unter $2 T_0$.

Allerdings lässt das Übertragungsverhalten in a) erkennen, dass der Filter in dieser Form noch nicht in Frage kommt, weil er bei der Rotationsfrequenz von 50 kHz zu wenig Dämpfung aufweist. Alle vier Filter wurden hier zum Vergleich für eine Eckfrequenz (6dB Dämpfung) von 25 kHz berechnet. Während der Chebychevfilter (c) in diesem Fall bei der Rotationsfrequenz eine Dämpfung von mehr als 120 dB erreicht, sind es beim Besselfilter gerade mal 13 dB. An Dämpfung notwendig sind je nach Dimensionierung des Spektrometers i.d.R. mindestens 60 dB. Bei einem Rotationsfeld von 50 kHz ist der Hauptteil des RDS-Signals im Bereich unterhalb von 25 kHz zu erwarten. Frequenzen zwischen 25 kHz und 50 kHz korrespondieren hier mit RDS-Signalen für ein $\beta \geq 0,87$, d.h. es liegt sehr dicht bei der kritischen Feldstärke. Wegen des in Kapitel 3 erörterten Diffusionsverstärkungseffekts verschlechtern sich die Signaleigenschaften bei $\beta \geq 0,87$ sehr stark (die Relaxationsdauer verkürzt sich um ein Vielfaches), weshalb der für RDS relevante Frequenzbereich gemäß Theorie nur unterhalb der halben Rotationsfrequenz zu erwarten ist. Beim Chebychev Filter ist es möglich, dass vollständige Signalband mit nur geringer Dämpfung passieren

zu lassen. Die Charakteristik des Besselfilters erzwingt, dass man bei der 11-poligen Variante bereits etwa 15 dB Dämpfung in Kauf nehmen muss, wenn man bei f_0 mindestens 60 dB Dämpfung erreichen will. Hinzu kommt eine weitere Schwierigkeit. Der Filter ist für eine ohmsche Quelle konzipiert. Die Induktivität der Empfangsspule ändert die Charakteristik des Filters. Damit die gewünschte Pulsantwort des Besselfilters hinreichend gut erhalten bleibt, muss die Induktivität der Empfangsspule vernachlässigbar im Vergleich zum ohmschen Widerstand der Spule sein. Dieser Widerstand muss zudem die Impedanz des Besselfilter haben, so dass hier wenig Möglichkeiten zur Optimierung der Empfangsspule bestehen.

Besselfilter sind damit als alleinige Lösung zunächst wenig geeignet, um die Pulsproblematik zu beheben, weil die Funktionsweise erfordert, dass man ein Vielfaches an Signal-zu-Rauschen opfern muss, um die charakteristische Pulsantwort zu erhalten. Völlig uninteressant ist dieser Ansatz jedoch nicht, da er mit beliebigen Sequenztypen mit abrupten Schaltvorgängen direkt kompatibel ist und es zahlreiche spektroskopische Anwendungsfälle gibt, in denen es unerheblich ist, ob man das physikalisch maximal mögliche Signal-zu-Rauschen erreichen kann. Wenn es bspw. um die Charakterisierung von MNP-Suspensionen geht, geschieht das i.d.R. mit unverdünnten Suspensionen, so dass der resultierende Signalpegel typischer Weise höher ausfällt als für die Charakterisierung nötig ist. Aufgrund der erwähnten Schwierigkeiten wurde die Verwendung von Besselfilter in dieser Arbeit nicht weiter verfolgt.

4.4 Ersetzung des Anfangspulses durch orthogonales Frequenzmischen

Eine weitere mögliche Lösung des Problems, die sehr vielversprechend ist, wurde bereits im vorherigen Kapitel angesprochen: Es hat sich in den Simulationen gezeigt, dass die orthogonale Überlagerung zweier oszillierenden Felder mit einem Frequenzverhältnis von 1:2 zu einer Polarisierung der Magnetisierung führt, wenn die höhere Frequenz um 90° phasenverschoben ist. Bspw. ergibt sich bei einem Feld in x-Richtung mit $B_x(t) = B_0 \sin(\omega t)$ und einem Feld in y-Richtung mit $B_y(t) = B_0 \sin(2\omega t + \pi/2)$ ein Polarisierungseffekt in x-Richtung. Das ist auch deshalb plausibel, weil es sich gewissermaßen um die Extremform einer Multi-Echosequenz handelt, in der sich die Rotationsrichtung bei jeder Halbperiode umkehrt (bezogen auf die niedrigere Frequenz). Dieser Polarisierungseffekt ist für sich genommen vergleichsweise ineffizient, denn während ein einzelner Magnetfeldpuls mit der Amplitude des Rotationsfelds weit über 90 % Polarisierung in der Dauer von weniger als einer einzigen Rotationsfeldperiode erreicht, sind bei

dieser Frequenzmischmethode ca. 10 bis 50 Perioden nötig (je nach Wert für den in Kapitel 3 eingeführten Parameter β). Diese Ineffizienz hat hier jedoch fast keinerlei praktische Bedeutung, da es sich zum einen um die gleiche Feldamplitude handelt, die für das eigentliche Rotationsfeld nötig ist, und zum anderen die Zeit der Polarisierung trotz der Ineffizienz nur einen Bruchteil der Zeit der gesamten Sequenz einnimmt.

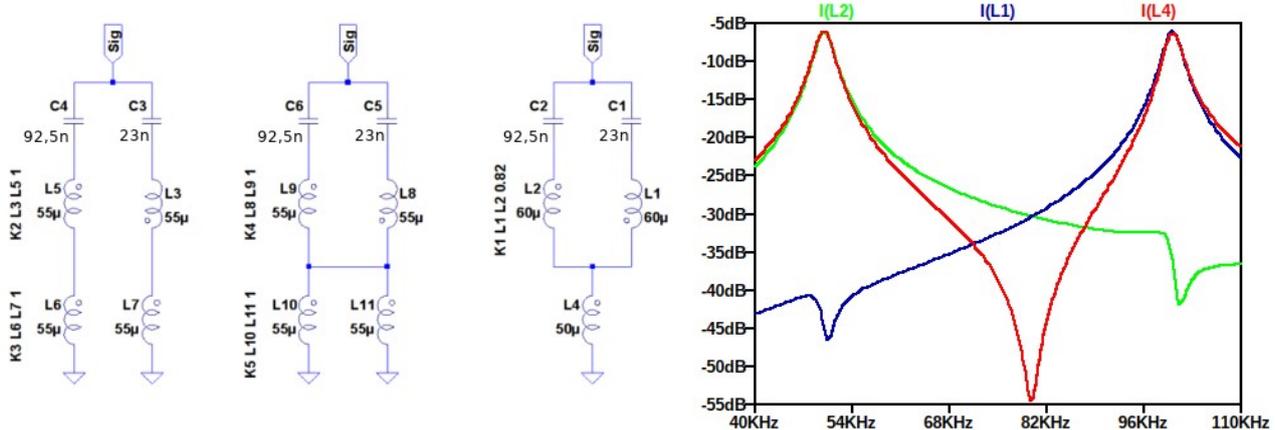


Abbildung 4-6: Beschaltung für die doppelresonante Abstimmung eines Spulensystems. Die beiden Schaltungen links sind Ersatzschaltbilder zur Erklärung der rechten Schaltung: L6 und L7 repräsentieren hier zwei separate Sendespulen, die zu 100 % miteinander koppeln ($K_3=1$). L5 und L3 sind zum entkoppeln hinzugefügt und haben exakt die gleiche Induktivität und den gleichen Kopplungsfaktor, jedoch mit umgekehrter Polung. Auf diese Weise entstehen zwei resonante Schwingkreise, die sich nicht beeinflussen. Die rechte Schaltung ist der eigentliche Schaltungsentwurf. Hier repräsentiert L4 die Sendespule eines Kanals, L1 und L2 sind die hinzugefügten gegensinnig koppelnden Spulen, deren gekoppelte Induktivität exakt auf die Induktivität von L4 abgestimmt werden muss. In diesem Fall ergeben sich effektiv zwei Resonanzkreise wie links: a) bestehend aus C2 und $L=L_2+L_4$, b) bestehend aus C1 und $L=L_1+L_4$. Rechts sind die simulierten Resonanzeigenschaften für die beiden Zweige (Strom in C2: blau, Strom in C1: grün) und die gesamte Schaltung (Strom in L4: rot) gezeigt. Die Schaltung ist deswegen technisch leicht zu handhaben, weil nicht wie links die identischen Induktivitäten mit einem Kopplungsfaktor von 100 % nötig sind, sondern nur das Produkt aus Kopplungsfaktor und Induktivität von L1 und L2 muss die Induktivität der Sendespule ergeben. 100 % Kopplungsfaktor sind damit nicht nötig.

Entscheidend ist hier auch, dass die Dauer für die Polarisierung keinen Einfluss auf die anschließende Messung hat. Man kann jetzt allerdings durch Ändern der Dauer des

Polarisationsvorgangs die Anteile an Partikelfractionen mit kleinen Werten für β gezielt beeinflussen, da die Polarisierung für kleinere β langsamer verläuft (siehe Abb. 4-7). Man erhält also eine zusätzliche Möglichkeit zur Charakterisierung der Suspension. Wichtig für die Performance der eigentlichen RDS-Messung ist in erster Linie der Übergang von Polarisationsphase zur Messphase, da dieses Zeitintervall entscheidend ist, wie viel von der erzeugten Magnetisierung am Ende zum Signal beiträgt. Simulationen mit LTspice (Analog Devices, Norwood, Massachusetts, USA) zeigen, dass sich dieser Übergang auf wenige Perioden komprimieren lässt. Diese Sequenz benötigt sendeseitig nur die zwei Spulenpaare für die Erzeugung des Rotationsfelds. Eine separate Pulsspule für den Anfangspuls wird nicht mehr benötigt. Stattdessen muss eines der beiden Spulenpaare mit zwei Frequenzen betrieben werden können. In beiden Fällen wird die gleiche Stromstärke benötigt.

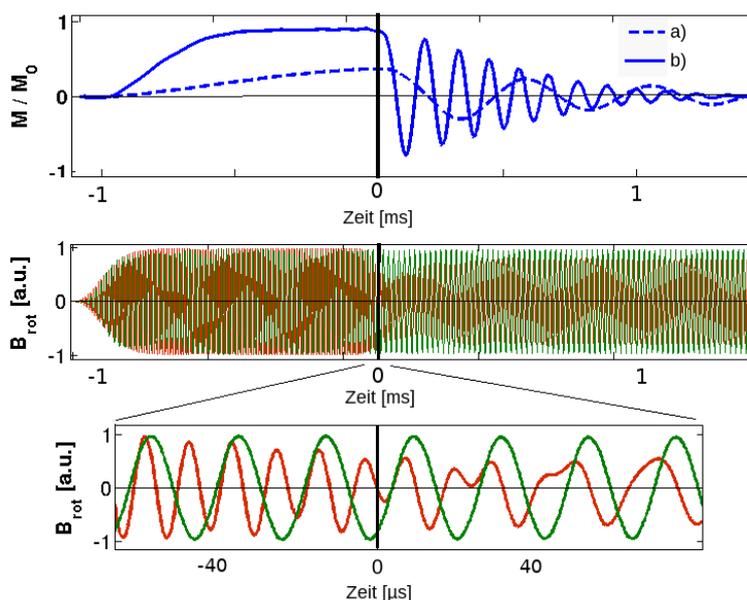


Abbildung 4-7: (Erweiterte Grafik aus Kapitel 3) Oben: Simulierte Signale für zwei Sorten von monodispersen MNPs (a) $\beta = 0,3$, b) $\beta = 0,6$). Mitte: mit LTspice simulierte Sequenz. Grün: Kanal mit nur einer Frequenz (50 kHz), Rot: Kanal resonant bei 50 kHz und bei 100 kHz. Unten: Zoom in den Übergangsbereich. Zwischen $t = 0 \mu\text{s}$ und $t = 200 \mu\text{s}$ wird die Amplitude für 100 kHz stufenlos auf 0 % gefahren und 50 kHz werden stufenlos auf 100 % gefahren. Die schwarze Linie markiert den effektiven Start der Messung.

Aus Effizienzgründen will man i.d.R. für beide Frequenzen eine resonante Abstimmung haben (andernfalls ist eine massive Überdimensionierung des ansteuernden Verstärkers nötig). Es ist hier

sehr von Vorteil, dass ein Spulensystem mit vergleichsweise wenig Aufwand auch auf zwei Resonanzfrequenzen abgestimmt werden kann. In Abb. 4-6 wird dargestellt, wie man ein Spulensystem mit zwei Resonanzfrequenzen konstruieren kann. Benötigt werden zwei zusätzliche Spulen, deren gegenseitige Induktivität (= Kopplungsfaktor \times Induktivität der Spule) gleich der Induktivität der Hauptspule hat. Dadurch verdoppelt sich zwar die benötigte Leistung für diesen einen Kanal, jedoch kommt die RDS-Messung nun ohne schaltende Elemente aus. Darüber hinaus wird im Grunde auch die Totzeit beseitigt, denn auch wenn sich der Übergang zwischen Polarisierung und Messung über mehrere Perioden erstreckt, so kann der Empfangskanal im Gegensatz zu oben während der gesamten Messung aktiv sein, d.h. sogar während der Polarisationsphase.

In Abb. 4-7 wird eine Sequenz für die Schaltung in Abb. 4-6 mit LTspice simuliert. Die Dimensionierung der simulierten Schaltung orientiert sich dabei an den Werten, wie sie für den ersten Messaufbau zum Einsatz kamen (Induktivität eines Spulenpaars: 50 μ H, Innenwiderstand: 0,2 Ohm). Die Sequenz besteht aus zwei 90° versetzten Sinussignalen für x- und y-Richtung. Beim x-Kanal wird nach der Zeitspanne, die für den Polarisationsvorgang nötig ist, die Frequenz halbiert. In der Ansteuerung wird der Übergang von 100 kHz zu 50 kHz in einem Bereich von 200 μ s stufenlos durchfahren (Einhüllende der Amplitude ist die Arctan-Funktion). Die Startflanken und der Übergang bei $t = 0$ werden durch die resonante Abstimmung der Spulensysteme zusätzlich geglättet. D.h. durch die Filtereigenschaften der resonanten Abstimmung ergibt sich aus dieser elementaren Ansteuerung bereits ein geeigneter Sequenzverlauf. In erster Linie ist die Dauer für den Start des Rotationsfeldes und dem Umschalten zwischen den beiden Frequenzen durch die Güte des Resonanzkreises vorgegeben. Wie in Abb. 4-7 zu sehen, sind die sich so ergebenden Übergangsbereiche bereits hinreichend kurz. Kürzere Übergänge oder größere Spulensysteme erfordern ein entsprechendes Übersteuern in der Sequenz und somit auch überdimensionierte Verstärker. Wenn es um Maximierung der Sensitivität geht, kann es allerdings trotzdem noch nötig sein, den Frequenzbereich unterhalb von der Rotationsfrequenz durch Sequenzoptimierung (Glättung der Übergänge) und Hochpassfilter im Sendekreis zusätzlich bereinigen zu müssen. Das ist prinzipiell nur in dem Maße erforderlich, inwieweit die verbleibenden niederfrequenten Anteile der Sequenz zum Übersteuern der Empfangskette führen wenn der für die volle Nutzung des vorhandenen Signal-zu-Rauschen Verhältnis benötigte Verstärkungsfaktor vorliegt.

Im Experiment zeigt sich allerdings ein weiterer Aspekt, der zu beachten ist (siehe Kap. 5 Abb. 5-4). Bei diagonaler Anordnung der Empfangsspule werden die Anregungsfelder beider Kanäle, die hier

verschiedene Frequenzen aufweisen, in gleicher Gewichtung im Empfangssignal überlagert. In der Empfangskette werden die Frequenzen des Anregungsfeld durch den nachgeschalteten Tiefpass um 60 dB bis 120 dB gedämpft (je nach Größe des Systems). Dabei zeigt sich, dass selbst geringste Nichtlinearitäten der Filterkomponenten im Bereich von einigen ppm deutliche Intermodulationseffekte [81] im Signalband erzeugen. Da die Signalamplitude typischer Weise selbst im Bereich von einigen ppm relativ zum Anregungsfeld liegt, ist dieser Intermodulationseffekt hier nicht mehr vernachlässigbar. Vermeiden lässt er sich entweder dadurch, dass die Empfangsspule parallel zur x- oder y-Richtung ausgerichtet wird und damit vom anderen orthogonal orientierten Kanal geometrisch entkoppelt ist. Oder die Empfangsspule wird als Ganzes vom Rotationsfeldgenerator induktiv entkoppelt. Da diese Intermodulationseffekte in etwa quadratisch mit der Amplitude skalieren, benötigt diese Entkopplung nur eine relativ geringe Dämpfung im Bereich von 20 dB ... 40 dB vor dem Eintritt in den Tiefpassfilter. Aus dem gleichen Grund sind nur die ersten Filterkomponenten für die entstehenden Intermodulationsprodukte verantwortlich, weil das Rotationsfeld bei jeder Filterstufe um ein Mehrfaches abgeschwächt wird. Der Effekt kann deshalb auch durch Überdimensionierung der ersten Filterkomponenten in Bezug auf Strom- und Spannungsfestigkeit gemindert werden, da dann die Nichtlinearitäten der Komponenten entsprechend weniger zum Tragen kommt.

4.5 Ersetzung des Anfangspulses durch statische Magnetfelder

Eine überraschend schlichte aber möglicher Weise weitreichende Erkenntnis dieser Arbeit war der am Ende von Kapitel 3.13 beschriebene Effekt, dass vergleichsweise schwache Magnetfelder, die weniger als 10 % der Rotationsfeldamplitude betragen, ohne Präsenz des Rotationsfelds gemäß Gleichung 3.5 zum einen weit über 90 % Polarisierung erreichen und zum anderen beim Hochfahren des Rotationsfeldes mit vergleichsweise moderaten Startflanken in etwa die gleiche Signalausbeute erzeugen lassen wie die „klassische“ Sequenz mit Anfangspuls. Die Signaleigenschaften bleiben dabei überwiegend unverändert. Bei Echo- und Multi-Echosequenzen zeigt sich im Falle der abrupten Umkehr der Rotationsrichtung nur in soweit ein Unterschied, als dass zum Zeitpunkt der Umkehr mehr residuales Signal erzeugt wird. Die Eigenschaften des Echos ändern sich nur unmerklich. Ein massiver Unterschied ergibt sich allerdings bei Echosequenzen mit weichen Übergängen, welche im einfachsten Fall durch das Ansteuern von x- und y-Kanal mit minimal unterschiedlichen Frequenzen zu erreichen sind (siehe Kapitel 3.13). In den Übergängen geht das Rotationsfeld kurzzeitig in ein linear oszillierendes Feld über. Während diesen Übergängen polarisiert das statische Offsetfeld die MNPs in der Suspension. Das hat zur Folge, dass die zuvor

erzeugte Magnetisierung (und die damit assoziierte Information) verloren geht und bei jedem Übergang effektiv eine neue RDS-Sequenz initiiert wird. Bei Präsenz eines Offsetfelds mit einer Stärke von $\sim 10\%$ des Rotationsfelds handelt es sich hier also nicht mehr länger um eine Multi-Echosequenz sondern um eine periodische Wiederholung aus zueinander äquivalenten Messungen. Wie im vorherigen Kapitel schon erwähnt wurde, ist der Polarisierungseffekt bei Präsenz eines linear oszillierenden Felds nahezu gleich wie im statischen Offsetfeld ohne weitere Felder. Aus experimenteller Sicht ist das von großem Vorteil, weil das periodische hoch- und runterfahren der Rotationsfeldamplitude durch die Güte des zugehörigen Schwingkreises beschränkt ist, bzw. ab einer Steilheit, die von der Güte des Schwingkreises abhängt, ist ein entsprechend starkes Übersteuern notwendig und i.d.R. ab gewissen Werten nicht mehr praktikabel. Beim Treiben beider Kanäle mit unterschiedlichen Frequenzen sind hingegen beliebig hohe Echo- bzw. Repetitionsraten möglich (der theoretischen Grenzfall ergibt sich in diesem Fall, wenn ein Kanal die doppelte Frequenz des anderen, orthogonal orientierten Kanals annimmt, was zu dem oben erläuterten Polarisierungseffekt ohne statisches Offsetfeld führt) ohne dass es einen Einfluss auf die Leistung des Systems hat. Aus technischer Sicht wäre das besonders für große Systeme von Vorteil (z.B. Kleintierscanner oder im Extremfall Humanscanner), denn die Güte eines Schwingkreises steigt bei gegebener Frequenz und Magnetfeldstärke mit der Größe des Systems (sofern das Wickelvolumen proportional zur Größe des Systems ist und optimal genutzt wird). Während kleine Systeme u.U. bereits mit dem natürlichen Einschwingverhalten auskommen können, ist für große Systeme zusätzlicher Energieaufwand nötig, um die gleiche Flankensteilheit zu erreichen, da dann Übersteuern erforderlich ist. Das ist nicht nur ein energetisches Problem, denn mit dem nötigen Übersteuern wachsen zugleich die Anforderungen an die Spannungsfestigkeit der Spulensysteme.

4.6 Resümee

Einer der wesentlichen technischen Hürden in dieser Arbeit war die Vermeidung der Pulsantwort des Tiefpassfilters bzgl. des Anfangspuls der RDS-Sequenz. Im ersten experimentellen Aufbau wurde der Einfluss des Anfangspuls in der Empfangskette durch einen elektromechanischen Schalter unterdrückt. Der Tiefpass ist nötig, um in der Empfangskette die Induktion des Rotationsfelds zu unterdrücken, die das zu erwartende Signal i.d.R. um mehrere Größenordnungen übersteigt. Im ersten Aufbau waren die experimentellen Möglichkeiten durch die lange Totzeit von 3 ms zwischen Anfangspuls und Start des Rotationsfelds stark eingeschränkt. Aufgrund dieses Limits wurden in erster Linie Sedimente von MNP-Suspensionen untersucht, da hier eine hinreichend langsame Zerfallsdauer der Magnetisierung zu beobachten war. Das Verhalten von

MNP Sedimenten unterscheidet sich jedoch massiv von suspendierten MNPs und scheint gemäß der im Kapitel 5 vorgestellten Messungen nur sehr eingeschränkt für RDS geeignet. Um auch MNP-Suspensionen mit kurzen Relaxationszeiten messen zu können, ist es unabdingbar, die Totzeit zwischen Anfangspuls und Start der Messung massiv zu reduzieren. Im vorliegenden Kapitel wurden drei verschiedene Verfahren vorgestellt, welche die Limitationen im ersten Aufbau überwinden können. Zum einen wurde die Ersetzung des Chebychevfilters durch einen Besselfilter betrachtet, weil dessen Pulsantwort effektiv von vernachlässigbarer Dauer ist. Der Puls gelangt dabei zwar in voller Stärke durch den Filter und der daran angeschlossene Signalverstärker wird über die Dauer des Pulses übersteuert und muss durch Dioden vor Überspannung geschützt werden. Das Abklingverhalten wird davon jedoch nicht beeinträchtigt. Damit der Besselfilter diese Pulsantwort beibehält, muss die Induktivität der Empfangsspule jedoch klein in Bezug auf ihren ohmschen Widerstand sein. Durch diese Einschränkung ist es prinzipbedingt nicht möglich, das induktiv maximal mögliche Signal-zu-Rauschen Verhältnis zu erreichen. Diese Lösung ist damit nur für spezielle spektroskopische Anwendungen interessant, bei denen das vorhandene Signal-zu-Rauschen nicht den limitierenden Faktor darstellt. Der darauf folgend besprochene Ansatz ist im Vergleich dazu deutlich vielversprechender. Der Polarisierungseffekt durch orthogonales Frequenzmischen macht es prinzipiell möglich, RDS-Sequenzen zu generieren, die vollkommen ohne Anfangspuls auskommen. Die Sequenz muss bei diesem Ansatz in einem Kanal zusätzlich zur Rotationsfrequenz die doppelte Frequenz erzeugen können. Die hierfür nötige Beschaltung für die doppelresonante Abstimmung ist minimal aufwändiger als die Abstimmung für eine Frequenz. Diese Vorgehensweise kommt damit als Ganzes ohne Frequenzanteile unterhalb der Rotationsfrequenz aus, wo sich das Signalband befindet. Die Sequenz kann dadurch derart gestaltet werden, dass sie auch in einem Chebychevtiefpassfilter keine problematische Pulsantwort hervorruft. Das Deaktivieren der Empfangsspule ist nicht erforderlich und es kann neben dem eigentlichen RDS-Signal auch der Polarisationsvorgang gemessen werden. Wegen der Alternative basierend auf statischen Offsetfeldern wurde dieser Ansatz zwar im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter verfolgt, er scheint jedoch bereits allein in Bezug auf die Eigenschaften des Polarisierungseffekts nach wie vor sehr vielversprechend. Die zu Beginn der Arbeit unbekannt Möglichkeit, mit zusätzlichen Offsetfeldern RDS-Sequenzen erzeugen zu können, die in Bezug auf Signaleigenschaften und Performance vergleichbar sind mit Sequenzen mit separaten Anfangspuls, erlaubt eine massive Vereinfachung des Aufbaus und erweitert dadurch auch den Kreis potentieller Anwendungen. Auch dieser Ansatz eliminiert wie im vorherigen Ansatz basierend auf orthogonalen Frequenzmischen effektiv die Totzeit, da auch hier das Empfangssystem während des gesamten

Sequenzverlaufs Signal akquirieren kann. Messungen zu diesem zweiten Ansatz werden in Kapitel 6 vorgestellt.

5 RDS-Messungen – Teil I

Im folgenden Kapitel werden RDS-Messungen von Echosequenzen mit Anfangspuls vorgestellt. Aufgrund der 3 ms Totzeit zwischen Anfangspuls und Start des Rotationsfelds ist mit dieser Anlage für die meisten MNP-Suspensionen kein Signal zu erwarten, da die Brownsche Relaxationszeit zu kurz ist. Im Fall von MNPs konnte nur dann Signal gemessen werden, wenn es sich entweder um Sedimente oder um größere Aggregate von MNPs handelte. Gemäß Gleichung 3.2 wäre hier der theoretische Mindestdurchmesser für wässrige Suspensionen ca. 200 nm (Brownsche Relaxationszeit: $\tau_B = 2,7$ ms). Da viele MNPs jedoch aus einer unmagnetischen Matrix bestehen, in die kleinere magnetische Partikel eingelagert sind (deswegen im Folgenden auch als Multikernpartikel bezeichnet), ist im Allgemeinen nicht davon auszugehen, dass die interne Magnetisierung im Partikel fixiert ist und man deshalb nicht alleine anhand des hydrodynamischen Durchmessers auf die Relaxationszeit schließen kann. Eine Hürde im Entwurf der ersten Experimente war daher, dass man aus den üblichen Herstellerangaben für MNP-Suspensionen im Allgemeinen nicht auf die für RDS relevanten Eigenschaften und damit der zu erwartenden Performance schließen kann.

5.1 Materialien und Methoden

Für die im Folgenden besprochenen Messungen wurde der in Kapitel 4 vorgestellte Aufbau verwendet. In diesem Aufbau sind Puls- und Empfangsspule diagonal zu den zwei ineinander geflochtenen Helmholtzpaaren, die das Rotationsfeld erzeugen, orientiert. Die Pulsspule erzeugt einen Puls mit 200 mT Stärke und 20 μ s Halbwertsbreite. Das Rotationsfeld startet 3 ms nach dem Puls. Die Rotationsfrequenz liegt bei allen Messungen innerhalb 45...60 kHz. Die Messungen zeigen sich in diesem Bereich nahezu frequenzunabhängig. Entscheidend ist jedoch die Frequenzdifferenz zwischen X- und Y-Kanal (d.h. die mit den beiden Helmholtzpaaren in X- und Y-Richtung erzeugten Wechselfelder). Diese Frequenzdifferenz ist zugleich die Frequenz, mit der das Rotationsfeld periodisch seine Rotationsrichtung ändert und wird im Folgenden als Echofrequenz bezeichnet. Sie liegt in den folgenden Messungen innerhalb von 2,5...7,4 kHz. Die betreffenden Sequenzen werden im Folgenden auch Echosequenzen genannt. Die Rotationsfeldstärken liegen bei den hier besprochenen Messungen im Bereich von 0,75...15mT.

Die Proben befinden sich in 5 mm Glasröhrchen. Die Länge der Empfangsspule ist 5 mm und damit das effektiv gemessene Probenvolumen etwa 100 μl . Die Füllhöhe ist 10 mm. Im vorliegenden Kapitel werden Messungen für folgende Substanzen besprochen (das Fettgedruckte markiert die verwendete Abkürzungen):

- **Eisenspäne** in Wasser mit einer geschätzten Größe von 100 μm
- **Kisker 250 nm**: dextranbasierte Partikel mit eingelagerten Magnetitkristallen, COOH-Funktionalisierung und einem hydrodynamischen Durchmesser von 250 nm (Kisker Biotech GmbH & CO. KG, Steinfurt, Deutschland)
- **fluidMAG 50 nm**: fluidMAG-UC/C, kationisch stabilisierte Magnetitcluster mit einem mittleren hydrodynamischen Durchmesser von 50 nm (chemicell GmbH, Berlin, Deutschland)
- **SiMAG 500 nm**: SiMAG, mit Silanol funktionalisierte Partikel aus Siliziumdioxid mit einem hydrodynamischen Durchmesser von 500 nm und eingelagerten Magnetit Kristallen (chemicell GmbH, Berlin, Deutschland)
- **Eisenoxid 250 nm**: Eisenoxidpartikel mit einem hydrodynamischen Durchmesser von 250 nm (micromod Partikeltechnologie GmbH, Rostock, Deutschland, Produktname: *iron oxid particles plain*)
- **PLA 30 μm** : magnetische polymilchsäure-Partikel mit einem hydrodynamischen Durchmesser von 30 μm (micromod Partikeltechnologie GmbH, Rostock, Deutschland)
- Graphit umhüllte **Kobalt Partikel** mit einem hydrodynamischen Durchmesser von 50 nm (SIGMA-ALDRICH, Saint-Louis, USA).

Sofern nicht anders angegeben wurden die unverdünnten originalen Suspensionen gemessen.

5.2 RDS an Ferromagnetischen Proben oberhalb des kritischen Radius

Zu den ersten untersuchten Proben zählen Eisenspäne in Wasser. Die geschätzte mittlere Länge der Eisenspäne ist ca. 100 μm , d.h. weit größer als der kritische Radius von Eisen (~ 10 nm), so dass ferromagnetisches Verhalten zu erwarten ist [31]. In Abb. 5-1 ist das Ergebnis für eine Multi-Echosequenz gezeigt. Die rote Linie ist das Signal ohne Anfangspuls und widerspiegelt damit das Systemrauschen. Die Pulsspule ist parallel zur Empfangsspule orientiert. Die gespiegelte erscheinenden Signale ergeben sich bei Umpolung der Pulsspule. Neben der Multi-Echosequenz wurde die Messung auch mit einem abgeschalteten Kanal wiederholt. Das resultierende linear oszillierende Feld startet zum gleichen Zeitpunkt wie das Rotationsfeld. In diesem Fall ist kein Echozug erkennbar, sondern nur ein durch das oszillierende Magnetfeld stimulierter Zerfall der

Magnetisierung (türkis und lila in Abb. 5-1). Dieser Zerfall lässt sich auch bei dem im folgenden untersuchten sedimentierten Proben beobachten. Er lässt sich nicht mit Gleichung 3.5 modellieren und ist somit für suspendierte, nicht wechselwirkende MNPs nicht zu erwarten. Es scheint stattdessen ein spezielles Merkmal sedimentierter bzw. anderweitig aggregierter MNPs zu sein.

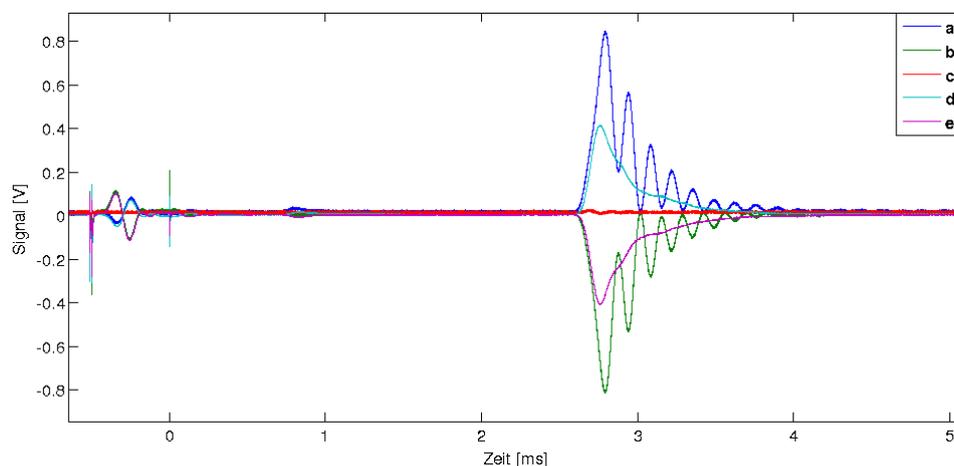


Abbildung 5-1: Messungen an Eisenspänen in Wasser. Die Stärke des Rotationsfelds war $750 \mu\text{T}$ **(a,b)**. Das linear oszillierende Feld war um $1/\sqrt{2}$ schwächer **(d,e)**. Der Präparationspuls startet zur Zeit $t = -0,5 \text{ ms}$ und endet zur Zeit $t = 0 \text{ ms}$. In diesem Zeitintervall sieht man die verbleibenden Störungen durch den Pulsvorgang. Der Relaiskontakt, der die Empfangsspule kurzschließt, öffnet ca. bei $t = 1 \text{ ms}$. Das Rotationsfeld startet bei $t = 2,5 \text{ ms}$. In **(a)** und **(b)** wurden Echozüge mit **(a)** positivem Präparationspuls und **(b)** negativem Präparationspuls. In **(c)** wurde die gleiche Messsequenz ohne den Präparationspuls angewendet. Die Echofrequenz war $7,4 \text{ kHz}$. In **(d)** und **(e)** wurde ein Kanal abgeschaltet, d.h. es wurde ein linear alternierendes Magnetfeld angewendet (wie das Rotationsfeld ab $t = 2,6 \text{ ms}$). In **(d)** wurde ein positiver Präparationspuls und in **(e)** ein negativer Präparationspuls angewendet.

Die gemessene Spannung ist proportional zu dM/dt . Das Signal, das bei linear oszillierendem Feld gemessen wird, kann als Zerfallsrate der Magnetisierung aufgefasst werden. Da hierfür in dieser Messung ein Kanal abgeschaltet wurde, ist die Amplitude des linear oszillierenden Feldes im Vergleich mit dem Rotationsfeld um den Faktor $1/\sqrt{2}$ reduziert. Dieser stimulierte Magnetisierungszerfall zeigt sich bei den hier verwendeten Feldstärken als näherungsweise proportional zur Feldstärke. Wenn man den Faktor $1/\sqrt{2}$ mitberücksichtigt, dann geht der Verlauf des Signals für das linear oszillierende Feld (e,d) in etwa mittig durch den Echozug (a,b) und scheint damit die Nulllinie des Echozugs zu ergeben. Das im Rotationsfeld gemessene Signal setzt

sich demnach im Wesentlichen aus zwei unterschiedlichen Komponenten zusammen. Gemäß dieser Überlegung entstammt eine Komponente einem reinen Magnetisierungszerfall, der durch die Präsenz eines oszillierenden Felds hervorgerufen wird. Der Effekt ist dabei sowohl für rotierende Felder als auch für linear oszillierende Felder in gleicher Weise nur von der Amplitude abhängig. Beim Rotationsfeld hingegen kommt noch eine weitere Komponente hinzu die beim periodischen Wechsel der Rotationsrichtung zum De- und Rephasieren gebracht wird und dadurch periodisch Echos erzeugt.

Das Signal im Rotationsfeld und im linear oszillierenden Feld klingt hier in etwa mit der gleichen Rate ab. Das ist eigentlich nicht zu erwarten, wenn es sich um zwei unterschiedliche Mechanismen handelt. Bei den weiter unten vorgestellten Messungen mit anderen Materialien lassen sich beide Phänomene mit unterschiedlichen Abklingraten beobachten. Die Signalverläufe in d) und e) scheinen zudem eine Komposition aus unterschiedlich schnell zerfallenden Komponenten zu sein. Ein ähnliches Phänomen lässt sich bei den MNP Sedimenten in den folgenden Abschnitten bemerken.

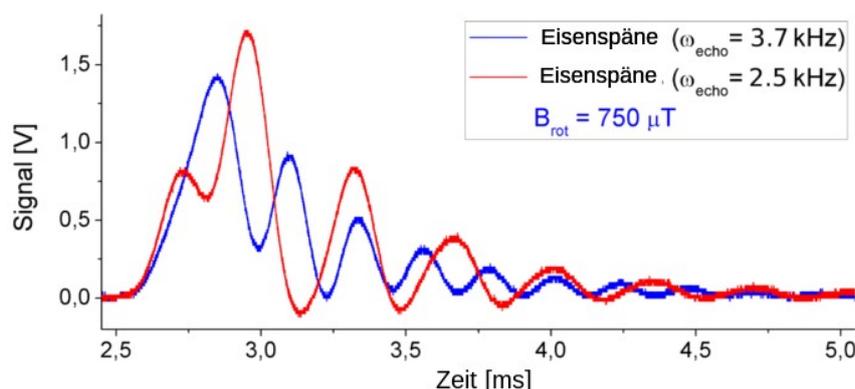


Abbildung 5-2: Messungen an Eisenspänen in Wasser. Die Sequenz und die Probe ist die gleiche wie in Abb. 5-1, jedoch mit deutlich größeren Zeitabständen zwischen den Echos.

In Abb. 5-2 wurde die gleiche Probe mit größeren Zeitabständen zwischen den Echos gemessen. Die übrigen Parameter der Sequenz sind die Gleichen. Niedrigere Echofrequenzen zeigen hier eine größere Echoamplitude, was darauf hindeutet, dass die hier verwendeten Echozyklen zu dicht aufeinander folgten, um eine vollständige De- und Rephasierung zu erlauben. Bemerkenswert bei den Messungen an Eisenspänen ist, dass das Rotationsfeld hier nur eine Amplitude von 750 μT hat. Es deutet sich bei dieser Amplitude eine Art kritische Feldstärke an, denn andere Messungen bei Amplituden $> 1 \text{ mT}$ lassen den Echozug vollständig verschwinden und man beobachtet nur noch

einen stimulierten Magnetisierungszerfall mit einer wesentlich kürzeren Zerfallsdauer. Für die in den folgenden Abschnitten besprochenen Messungen waren eher Rotationsfeldstärken um 10 mT und größer typisch.

Die Messungen an Eisenspänen dienten primär der ersten Kalibration des Aufbaus. Es wurde ausgewählt, weil es experimentell ein leicht handhabbares System ist. Aus physikalischer Sicht handelt es sich allerdings um ein sehr komplexes System, da Ferromagnetismus effektiv als ein Ensemble aus sehr stark koppelnden Weißschen Bezirken betrachtet werden kann. Dabei ist nicht nur von einer breiten Streuung bzgl. der Größe der Weißschen Bezirke auszugehen, sondern die individuellen Eigenschaften aufgrund der beweglichen Domänenwände können über den Verlauf der Messung auch nicht als konstant angenommen werden. Es war aus dieser Hinsicht überraschend, bei diesem System ein Signalverlauf vorzufinden, der Ähnlichkeiten mit dem in Kapitel 3 erörterten Spezialfall erkennen lässt, nämlich Suspensionen nicht koppelnder MNPs mit im Partikel fixierter Magnetisierung, also dem primären Zielsystem für RDS.

5.3 RDS an magnetischen Mikro- und Nanopartikeln

Abb. 5-3 zeigt RDS-Signalverläufe für vier verschiedene Partikelsysteme. In den vier Messungen war die Amplitude des Rotationsfelds 11 mT und die Frequenzdifferenz zwischen X-Kanal und Y-Kanal 2,5 kHz. Darüber hinaus ist die Sequenz identisch mit Abb. 5-1 und 5-2. Wenn nicht anders angegeben wurden bei allen folgenden Messungen unverdünnte Suspensionen verwendet. Im Falle der Kisker 250 nm Partikel wurde jedoch der Bodensatz pipettiert. Dahinter stand die Absicht, damit ein Partikelsystem zu kreieren, das eine Zerfallsdauer aufweist, die die 3 ms Totzeit des Aufbaus überdauert. Das bedeutet allerdings, dass die resultierende Konzentration deutlich höher anzunehmen ist als die im Datenblatt angegeben 10 mg/ml. Wenn man den Signalpeak bei $t = 2,8$ ms als Maßstab nimmt, dann ist die Konzentration größer als das 10-fache der homogenisierten Originalsuspension anzunehmen. Ebenso ergibt sich durch die Verwendung der Sedimente ein Selektionseffekt, was bedeutet, dass der mittlere Durchmesser der Probe deutlich von der originalen Suspension abweichen kann. Das primäre Ziel dieser Messung war an dieser Stelle die Auffindung geeigneter Suspensionen und idealerweise das Identifizieren von charakteristischen Signalmerkmalen für verschiedene Suspensionen. Im allgemeinen zeigte in dieser Arbeit nur ein kleiner Teil aller gemessenen Proben Echozüge. Für deutlich mehr Proben ist zumindest der Peak beginnend bei $t = 2,6$ ms und einem Maximum bei typischerweise $t = 2,8...2,9$ ms zu erwarten. Der Startwert ist durch den Startzeitpunkt des Rotationsfelds bestimmt. Der genaue Zeitpunkt des

Maximums hingegen ist abhängig von der Partikelsorte und der Rotationsfeldstärken, i.d.R. jedoch nur geringfügig. Dieser Peak beginnend bei $t = 2,6$ ms ist immer dann zu erwarten, wenn eine ausreichend große Partikelfraktion in der gemessenen Suspension eine hinreichend lange Relaxationsdauer aufweist. Es handelt sich damit um einen ersten Indikator, ob eine MNP-Suspension prinzipiell geeignet ist bzw. ob die Sensitivität des Empfangssystem ausreichend hoch ist. Entsprechend war dieser Peak bei wässrigen Suspensionen für MNPs mit Herstellerangaben für den hydrodynamischen Durchmesser von < 100 nm ($\tau_B \ll 3$ ms) nicht zu beobachten (z.B. fluidMAG 50 nm), es sei denn, es kommt zur Ausfällung (bspw. ausgelöst durch Verunreinigung der Suspension). Ausfällung ist eine Folge von Partikelaggregation, d.h. es bilden sich Cluster, deren effektiver hydrodynamischer Durchmesser um ein Vielfaches anwachsen kann.

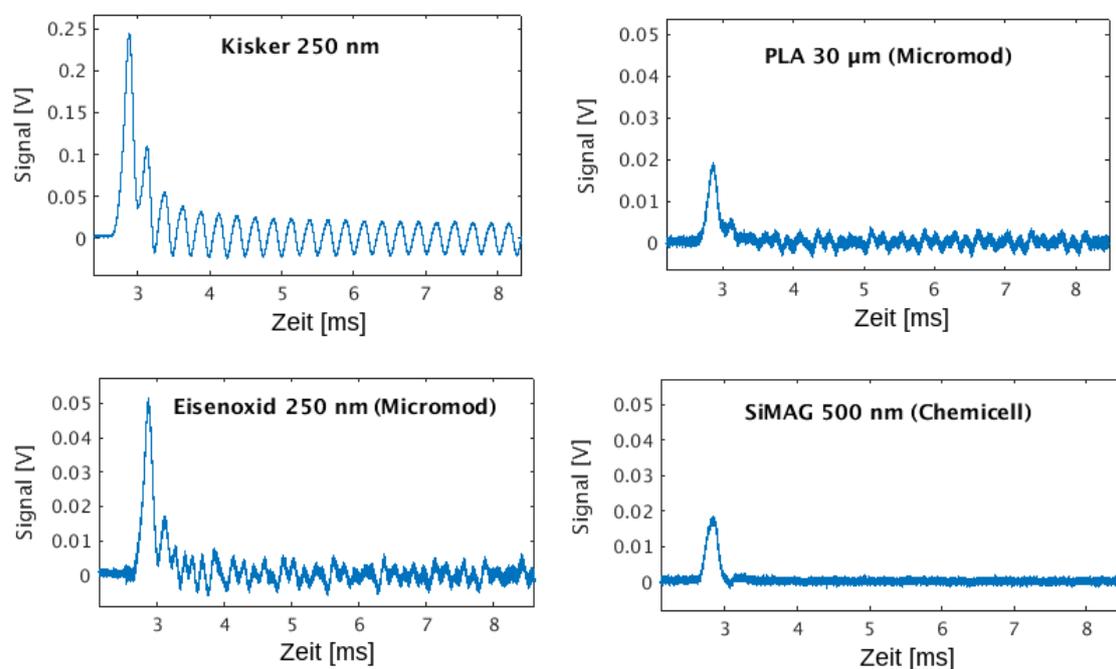


Abbildung 5-3: Messungen für vier verschiedene Partikelsysteme. Rotationsfeldamplitude: 15 mT, Frequenzdifferenz zwischen X- und Y-Kanal: 4,0 kHz. Bei Kisker 250 nm handelt es sich um MNP Sedimente, d.h. die Konzentration ist deutlich höher als die der Originalsuspension. Bei den übrigen Proben wurde aus dem geschüttelten Originalkontainer pipettiert, so dass hier von der im Datenblatt angegebenen Konzentration ausgegangen werden kann. Die PLA 30 µm sind mit einem Durchmesser von 30 µm mehr als 100-fach größer als die im weiteren untersuchten Partikelsorten und setzten sich nach dem Schütteln der Probe in weniger als einer Minute ab. Bei den 250 nm Eisenoxidpartikeln und den 500 nm SiMAG handelt es sich um MNPs, die stabil in Suspension bleiben.

In Abb. 5-3 zeichnen sich mehrere unterschiedliche Phänomene ab. Während in Abb. 5-1 der Signalanteil, der nur einen Zerfall zeigt, in etwa die gleiche Abklingrate zu besitzen scheint wie der Echozug, zeichnet sich hier ab, dass es sich um zwei nicht direkt korrelierte Phänomene handelt, d.h. es gibt einen schnell abklingenden Peak bei $t = 2,6$ ms und einen Echozug, der über die gesamte Dauer der Messung nur geringfügig schwächer wird. Dieser Aspekt wird für Kisker 250 nm weiter unten noch genauer untersucht. Bei allen vier Proben tritt bei ca. $t = 2,8...2,9$ ms ein Signalpeak auf, dessen Signalpegel den des übrigen Signals deutlich übertrifft. Das legt nahe, dass der Magnetisierungszerfall einer größeren Fraktion des Partikelsystems zuzuordnen ist als dem darauf folgenden Signal. Während sich bei Kisker 250 nm ein Signalverlauf zeigt, der einem Echozug zu entstammen scheint, zeigt sich bei PLA 30 μm und Eisenoxid 250 nm ein etwas komplexeres Bild. Zum einen scheint der Signalverlauf genau wie bei Kisker 250 nm im betrachteten Zeitfenster nicht abzuklingen. Zum anderen zeigt sich ein kompliziertes Muster, das nicht mit der zu erwartenden Echorate korreliert. Dieses Muster ist als ein Intermodulationsprodukt von X- und Y-Kanal in Verbindung mit dem nichtlinearen Magnetisierungsverhalten der Partikel aufzufassen. Intermodulation bezeichnet die Entstehung weiterer Frequenzkomponenten durch das Verarbeiten zweier Frequenzen in einem System mit nichtlinearer Übertragungsfunktion [81]. Es handelt sich damit um ein sehr weit gefasstes Phänomen und in diesem Sinne kann auch das in Kapitel 3 beschriebene RDS-Signal als Intermodulationsprodukt aufgefasst werden, das spezielle Eigenschaften aufweist, die es für die Nutzung als Spektroskopiemethode interessant machen. Die genaue Beschaffenheit der nichtlinearen Übertragungsfunktion kann hier für PLA 30 μm und Eisenoxid 250 nm nicht vollständig aufgeklärt werden. Ein Anhaltspunkt ergibt sich jedoch, wenn man das Intermodulationsprodukt der Empfangskette analysiert, was im Folgenden geschieht.

Die im vorliegenden Kapitel 5 vorgestellten Messungen sind die Differenz aus zwei Messungen mit zueinander invertiertem Anfangspuls. In den meisten Fällen wurde nach dieser doppelten Messung zusätzlich das Leersignal unmittelbar nach Entnehmen der Probe aufgezeichnet. Das differentielle Signal kann ebenso aus der Differenz der Messung mit und ohne Probe gewonnen werden. Dieses Vorgehen ist allerdings nicht exakt äquivalent und auch weniger solide, weil beim Entnehmen der Probe der Aufbau (minimal) verändert wird. Abgesehen vom um den Faktor $1/\sqrt{2}$ höherem Signal-zu-Rauschen Verhältnis hat die Differenz aus zwei Signalen mit invertiertem Anfangspuls die Eigenschaft, dass sich alle Signalkomponenten, die nicht mit der Wirkung des Anfangspulses auf die Probe korrelieren, in der Differenz auslöschen. Das betrifft z.B. Signalanteile, die durch statische Offsetfelder erzeugt werden, was in geringem Maße aufgrund des Erdmagnetfelds

grundsätzlich der Fall ist. Ein weiterer Effekt, der bei der differentiellen Messung mit invertierten Anfangspulsen unterdrückt wird, ist die Intermodulation in der Probe, die nicht mit dem Anfangspuls korreliert. Welche der beiden Methoden zu bevorzugen ist hängt von der Zielsetzung ab. Bei den hier betrachteten Experimenten zu RDS mit Anfangspuls richtet sich das Interesse primär auf Signalanteile, die mit dem Anfangspuls korrelieren, weshalb hier die Differenz zweier Messungen mit zueinander invertiertem Anfangspuls die Methode der Wahl ist.

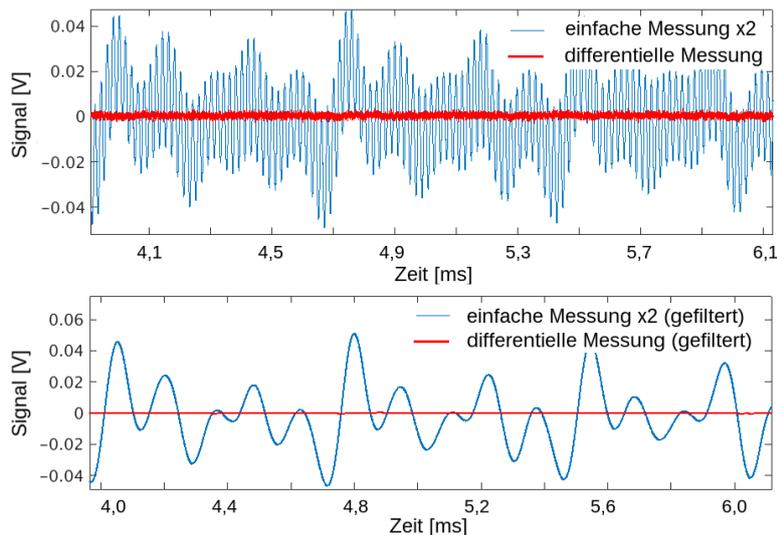


Abbildung 5-4: Oben: Einfache Leermessung (Rohsignal) und differentielle Leermessung. Die differentielle Messung ist die Differenz aus zwei Messungen mit Anfangspuls mit zueinander invertierter Richtung. (Die einfache Messung muss mit 2 multipliziert werden um dem gleichen Signalpegel zu entsprechen wie die differentielle Messung. Das ist allerdings erst wichtig, wenn man Partikelsignale direkt vergleichen will, wie unten in Abb. 5-5.) Unten wurden die Signale zusätzlich digital gefiltert. Der Vergleich mit dem oberen Graph zeigt außerdem, dass der überwiegende Teil des Rauschens außerhalb des Signalbands liegt. Die rote Linie widerspiegelt das Systemrauschen des Aufbaus. Die Intermodulation im Filter wird demnach durch die differentielle Messung bis unter das Level des allgemeinen Systemrauschens (im Wesentlichen aus dem ADC-Rauschen des Oszilloskops bestehend) unterdrückt.

In Abb. 5-4 ist die einfache und die differentielle Leermessung gezeigt (jeweils mit und ohne digitaler Tiefpass-Filterung). Beim einfachen Signal (Rohsignal) zeigt sich massive Intermodulation. Die differentielle Messung kann diesen Effekt bis unter das Level des allgemeinen Systemrauschens drücken. Es hat damit keine direkte Auswirkung auf die Messung. Allerdings füllt das Intermodulationsprodukt den Messbereich bereits zum größten Teil aus, d.h. es steht einer weiteren Verstärkung des Signals bzw. der Verwendung eines empfindlicheren Messbereichs des

Oszilloskops im Wege. Der Rauschpegel in der digital gefilterten, differentiellen Messung des Leersignals legt nahe, dass das vorhandene Signal-zu-Rauschen Verhältnis dieser Messkette noch unterhalb der digitalen Auflösungsgrenze des ADC lag und somit nicht ausgeschöpft wurde. Grund der Intermodulation ist zum einen die diagonale Anordnung der Empfangsspule (siehe Kapitel 4), die dazu führt, dass X- und Y-Kanal mit gleicher Gewichtung in die Empfangskette einkoppeln. Man kann dieses Phänomen also bereits dadurch mindern, indem die Empfangsspule parallel zum X- oder Y-Kanal orientiert und somit zum anderen orthogonal orientierten Kanal geometrisch entkoppelt (bei symmetrischer Anordnung). Zum anderen wurde in der ersten Filterstufe des Tiefpass eine Induktivität mit Ferritkern verbaut. Er wurde für ca. den 100-fachen Nennstrom ausgelegt, als was tatsächlich an Filterstrom während der Messung zu erwarten ist. Aufgrund des weit auseinander klaffenden Verhältnis zwischen der Induktion des Rotationsfeldes, die für die Intermodulationsprodukte verantwortlich ist, und die geringen Signalspannungen, die nach dem Filter noch 100-fach verstärkt werden müssen, können die Intermodulationsprodukte trotzdem leicht den Pegel typischer Signale erreichen oder übertreffen.

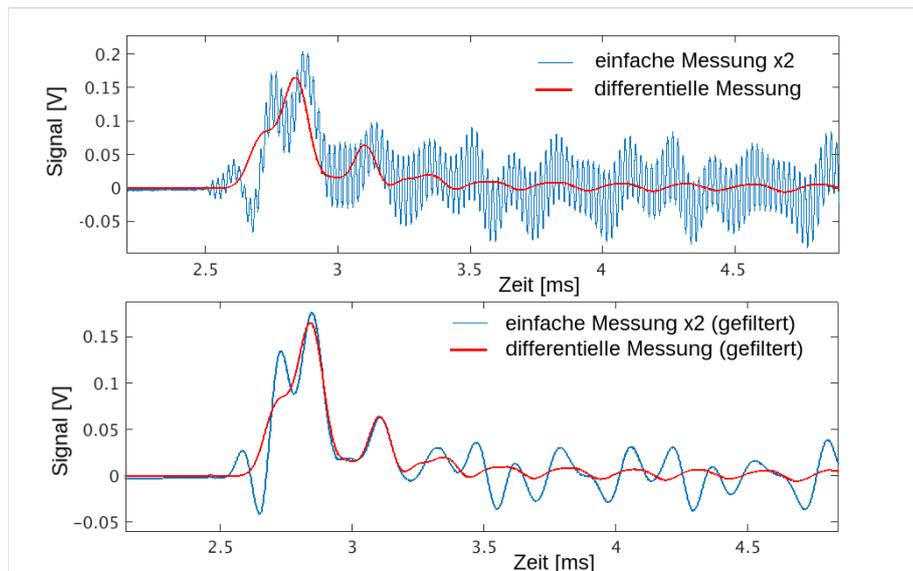


Abbildung 5-5: Oben: Vergleich von Rohsignal und differentiellem Signal am Beispiel von Graphit umhüllten Kobaltpartikel in Wasser mit 50 nm Durchmesser (wegen starker Clusterung ist hier 50 nm jedoch nicht der effektive hydrodynamische Durchmesser). **Unten:** Beide Signale sind zusätzlich digital Tiefpass-gefiltert.

Wenn man sich in Abb. 5-4 das Rohsignal oder das digital gefilterte Rohsignal ansieht, dann erkennt man Ähnlichkeiten mit dem Signal für PLA 30 μm und Eisenoxid 250 nm (der Teil ab ca. $t = 3,1 \text{ ms}$). Alle drei Fälle (PLA 30 μm , Eisenoxid 250 nm und Intermodulation im Filter) zeigen

zwar im Detail betrachtet unterschiedliche Muster, die wichtige Gemeinsamkeit ist hier jedoch, dass es sich um stabil reproduzierbare Muster handelt, die nicht die für Echosignale erwartete Regelmässigkeit mit der erwarteten Periodizität (Differenz aus den Frequenzen für X- und Y-Kanal) zeigen. Direkt vergleichbar ist die Intermodulation beim Filtern und bei den beiden Partikeltypen dennoch nicht, denn der Effekt tritt bei den Partikeln nur mit Anfangspuls auf. In Abb. 5-5 ist Rohsignal und differentielles Signal an einem weiteren Partikelsystem gezeigt (Graphit umhüllte Kobaltpartikel mit 50 nm mittleren Durchmesser). Zu Beginn ist der typische Signalpeak zu erkennen, offenbar überlagert mit einer ähnlich schnell abklingenden Komponente, die vermutlich als Echos aufgefasst werden können. Bei den beiden Signalverläufen ab $t = 3,5$ ms fällt auf, dass hier das differentielle Signal (rot) die für Echozüge erwartete Periodizität aufweist, während das Intermodulationsprodukt vom Filter, das beim Rohsignal der dominierende Anteil ist, dazu keinen direkten Bezug erkennen lässt.

5.4 RDS an Sedimenten magnetischer Nanopartikel

Im vorliegenden Abschnitt werden die Signalverläufe für Kisker 250 nm noch etwas genauer betrachtet. Wie oben bereits erwähnt, wurden hier gezielt die Sedimente im Originalkontainer der Suspension pipettiert, um ein MNP-Ensemble mit langer Relaxationszeit zu erhalten. Dieses Ziel wurde damit unerwartet gut erreicht, wie aus den gezeigten Signalverläufen hervorgeht.

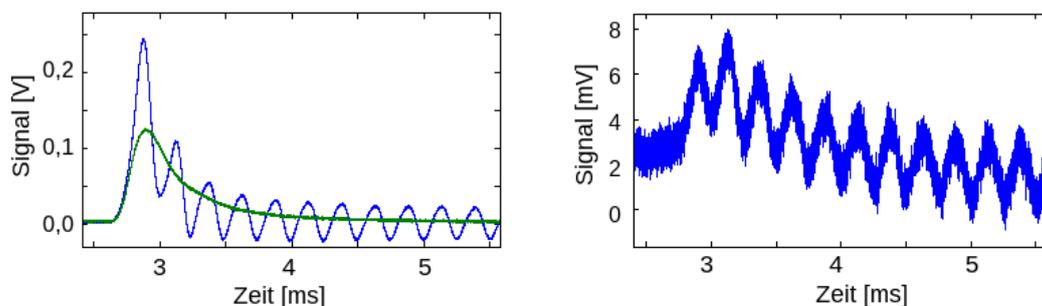


Abbildung 5-6: Echosignale für Kisker 250 nm. **Links:** Vergleich des Echozugs mit dem Zerfallssignal im linear oszillierenden Feld (grün). Für letzteres wird ein Kanal abgeschaltet. Das zugehörige Signal wurde hier mit $\sqrt{2}$ multipliziert, um dem um den gleichen Faktor schwächeren Feld Rechnung zu tragen, um die Annahme zu prüfen, dass die Komponente, die nur einen Zerfall zeigt näherungsweise linear von der Feldstärke abhängt. Die Amplitude des Rotationsfeld ist 15 mT und die Differenz zwischen X- und Y-Kanal ist 4,0 kHz. **Rechts:** Signal für die gleiche Echosequenz, jedoch mit 10-fach schwächeren Rotationsfeld (1,5 mT). Der zefallende Signalanteil zerfällt hier langsamer und erreicht sein Maximum erst beim zweiten Echopeak.

Abb. 5-6 ist links der Vergleich zwischen der Echosequenz und der Sequenz mit linear oszillierendem Feld (ein Kanal ist abgeschaltet) gezeigt. Die Annahme ist hier, dass das Signal im wesentlichen aus zwei Komponenten besteht. Eine Komponente (grün) zeigt bei Präsenz eines oszillierenden Magnetfelds einen stimulierten Zerfall. Die Verläufe lassen annehmen, dass sich bei gleicher Amplitude sowohl für linear oszillierende Felder als auch für rotierende Felder die gleiche Zerfallsrate ergibt. Die zweite Komponente (blau) tritt dann als Superposition in Erscheinung, wenn ein Rotationsfeld vorliegt. Im Gegensatz zu dem Signalverlauf bei Eisenspänen zu Beginn dieses Kapitels ist hier deutlich sichtbar, dass hier zwei sehr verschiedene Zerfallszeiten vorliegen, was die These für zwei unterschiedliche Partikelkonfigurationen stützt. Ein Teil der Partikel erfährt nur geringe Interpartikelwirkung und kann näherungsweise mit Gleichung 3.5 repräsentiert werden. Ein weiterer Teil unterliegt starker magnetischer und mechanischer Kopplung, wodurch vermutlich der Signalzerfall im linear oszillierenden Magnetfeld erklärt werden kann.

Rechts ist der Echozug für die gleiche Sequenz mit einer Rotationsfeldstärke von 1,5 mT statt 15 mT gezeigt. Hier ist wiederum die Zerfallsrate des Echozugs kaum sichtbar, der rein zerfallende Anteil ist hingegen deutlich als Superposition zum Echozug erkennbar. Erklären lässt es sich dadurch, dass der zerfallende Anteil der Magnetisierung aufgrund der geringeren Rotationsfeldamplitude langsamer zerfällt. Dieser Zusammenhang zwischen Zerfallsrate und Stärke des Anregungsfeldes zeigt sich auch bei anderen Proben. Somit erreicht das Produkt aus zerfallender Magnetisierung und Zerfallsrate sein Maximum erst beim zweiten Echopeak. Zu berücksichtigen ist hier auch, dass das Rotationsfeld seine volle Amplitude erst nach 1 ms erreicht, was hier bei ca. $t = 3,5$ ms und somit nach dem Signalmaximum liegt. Die Nulllinie ist hier verschoben, weil der Signalverstärker in der Empfangskette Schwankungen in der Offsetspannung aufweist. Aufgrund der Annahme, dass der stimulierte Zerfall näherungsweise proportional zur Feldstärke ist, wurde links der stimulierte Zerfall (grün) mit $\sqrt{2}$ multipliziert (das linear oszillierende Feld wurde durch Abschaltung eines orthogonal orientierten Kanals erzeugt). Der stimulierte Zerfall sollte in diesem Fall im blauen Signalverlauf die verzerrte Symmetrielinie der Komponente bilden, die den Echozug ergibt. Jedoch sieht man, dass das zweite und dritte Echo sichtbar schneller absinkt als die grüne Linie. Tatsächlich ist der Faktor $\sqrt{2}$ nicht nur in der Signalamplitude zu berücksichtigen, sondern der gleiche Faktor $\sqrt{2}$ ist auch in der Reduktion der Relaxationszeit zu erwarten. Das Signal wurde induktiv gemessen und ist folglich proportional zu dM/dt . Beim grünen Verlauf, bei dem keine Rotation der Magnetisierung stattfindet, ist dM/dt

als proportional zur Zerfallsrate anzunehmen, d.h. wenn die Kurve ein höheres Maximum aufweist, ist für den anschließenden exponentiellen Zerfall auch eine entsprechend kürzere Zerfallszeit τ zu erwarten. Da weiterhin die Komponente des Echozugs in der Amplitude nahezu konstant bleibt, heißt das, dass dessen zugehöriges dM/dt im linear oszillierenden Feld Null ergibt (nach dem Tiefpassfilter, d.h. ohne dem Anteil der Anregungsfrequenz).

Die sehr lange Relaxationszeit der Echozüge bei Kisker 250 nm machen das System sehr interessant für potentielle Anwendungen. Das bedeutet allerdings nicht, dass es sich bei Kisker 250 nm um ein für RDS besonders geeignetes Partikelsystem handelt, denn es ist zugleich eine vergleichsweise komplexe und damit schwer interpretierbare Form von Partikelensemble. Für Eindomänenpartikel in Suspension ist eine lange Relaxationszeit ein klares Qualitätsmerkmal, da hiermit die prinzipiell erreichbare spektroskopische Trennschärfe wächst. Gemäß der in Kapitel 3 vorgestellten Theorie ist das deshalb der Fall, weil sich Unterschiede in der viskosen Reibung über entsprechend viele Rotationsdriftperioden in Form einer entsprechenden Phasendifferenz akkumulieren können. Genau diese Akkumulation von Phasendifferenzen in Abhängigkeit von physikalischen Eigenschaften des Partikelsystems scheint aber mit diesen Sedimenten nicht möglich zu sein. Es ist anzunehmen, dass die Sedimente für die darin eingelagerten magnetischen Kerne ein quasi-elastisches Medium bilden, indem die magnetischen Kerne wie Rotationspendel mit überkritischer Dämpfung fest eingelagert sind, solange das Rotationsfeld eine kritische Feldstärke nicht überschreitet, d.h. sie können sich wahrscheinlich nur um einen sehr begrenzten Winkel drehen.

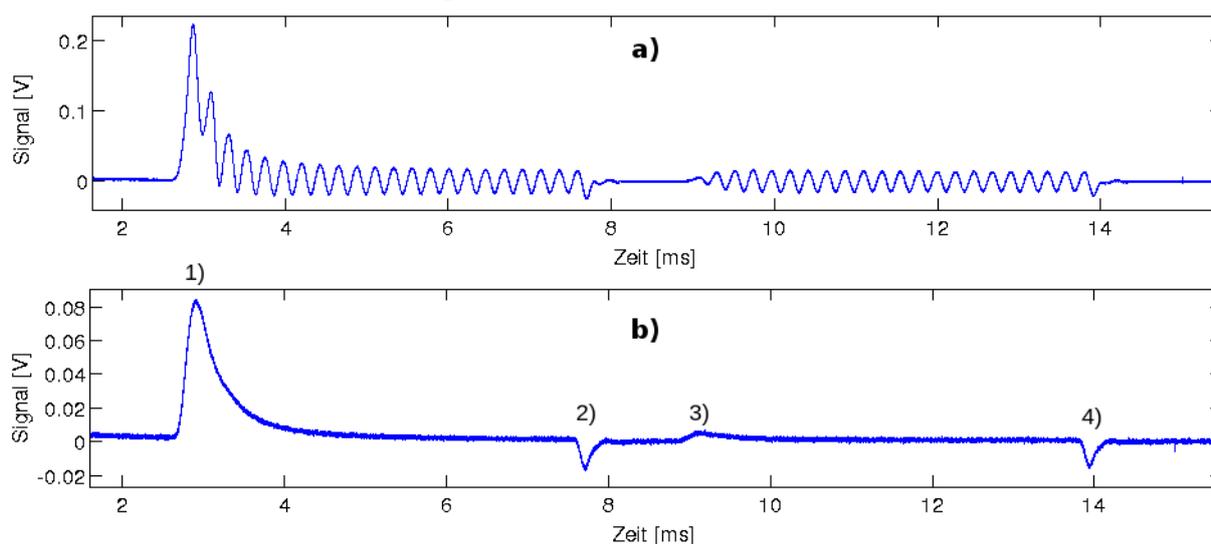


Abbildung 5-7: Echosignale für Kisker 250 nm. **a)** Zwei aufeinander folgende Echosequenzen gleicher Länge (nur ein Anfangspuls zum Zeitpunkt $t = -0,5$ ms). **b)** Gleiche Sequenz, jedoch ein Kanal abgeschaltet.

Weitere Messungen, die diese Annahme nahelegen, sind in Abb. 5-7 zu sehen. In **a)** folgen zwei Echosequenzen mit 1 ms Pause ($t = 8...9$ ms) aufeinander. Der zweite Start der Echosequenz bei $t = 9$ ms zeigt keine zerfallende Komponente mehr, den Echozug jedoch in nahezu der gleichen Stärke. In **b)** ist das Signal für die gleiche Sequenz mit linear oszillierendem Feld gezeigt (ein Kanal ist abgeschaltet). Hier sieht man bei 1) den zerfallenden Anteil der Magnetisierung. Zusätzlich sieht man nun, dass das Linearfeld in eine andere Gleichgewichtslage drängt, aus der es nach dem Abschalten wieder zurück kehrt, wie die negativen Signalpeaks bei 2) und 4) nahelegen. Bei 3) deutet sich an, dass sich ein geringer Teil der zerfallenden Komponente nach dem Ende der ersten Sequenz (2)) noch verblieben ist und bei Präsenz des Wechselfelds einen anderen Gleichgewichtszustand hat als im Nullfeld oder möglicherweise auch durch den ungleichförmigen Feldverlauf beim Abschalten bei (2) neu erzeugt wurde. Insgesamt bekräftigen die Ergebnisse den Eindruck, dass die Sedimente von Kisker 250 nm eine Matrix aus elastisch eingelagerten magnetischen Kernen bildet.

5.5 Biosensing mit RDS und funktionalisierten MNPs

Ein Aspekt, der MNPs für biologische und klinische Anwendungen sehr vielversprechend macht, ist die Möglichkeit, die Oberfläche der MNPs mit spezifisch reagierenden Linkermolekülen zu präparieren [1,2,3,4,5]. Dadurch ist es in gewisser Weise möglich, eine Brücke zwischen Labormaßstab und Molekülmaßstab zu schaffen, die es erlaubt, mit einfacher Technik, wie dem hier verwendeten Spulensystem Vorgänge auf molekularer Ebene zugänglich zu machen. In Abb. 5-8 werden Messungen an einem Partikelsystem vorgestellt, die ein geeignetes Modellsystem für dieses Prinzip darstellen. Die Partikel (fluidMAG-UC/C 50 nm) weisen eine kationische Umhüllung auf. Die Partikeloberfläche verhält sich basisch und die Partikel werden durch positive Oberflächenladung stabil in Suspension gehalten. Wenn man die Suspension mit phosphatgepufferter Salzlösung (PBS) versetzt, wird die kationische Umhüllung neutralisiert. Die Partikel formen daraufhin größere Aggregate und es kommt zur Ausfällung. In Abb. 5-8 wurde der Extremfall getestet, in dem die komplette Suspension zur Ausfällung gebracht wurde.

Die hier nur sehr schwach erkennbaren Unregelmäßigkeiten im Signal nach $t = 3$ ms, die wie Rauschen aussehen (der korrespondierende Rauschpegel der Messung entspricht jedoch dem weiter unten gezeigten Signalverlauf in Abb. 5-9 a)), erinnern an die Signalverläufe in Abb. 5-3 für PLA 30 μ m und Eisenoxid 250 nm nach dem ersten Peak. Charakteristisch für diese Signalform ist, dass

sie wie Echosignale nur bei der Anwendung des Anfangspulses auftreten, jedoch nicht die vom Rotationsfeld vorgegebene Periodizität der Echosequenz aufweisen. Es handelt sich damit um ein spezifisches Intermodulationsprodukt einiger MNP Suspensionen.

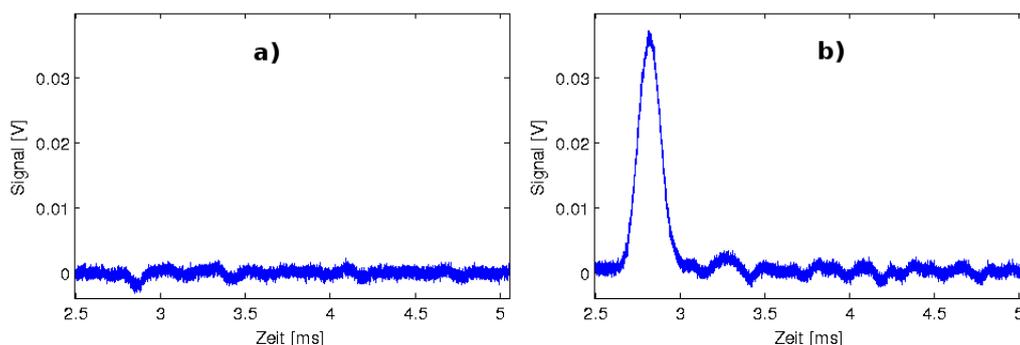


Abbildung 5-8: Signal für fluidMAG-UC/C 50 nm. Angewendet wurde eine Echosequenz mit Anfangspuls bei $t = -0,5$ ms und einer Feldstärke von 11 mT. Die Frequenzdifferenz zwischen X- und Y-Kanal ist 5,0 kHz. **a)** Signal für die originale Suspension. **b)** Signal für die mit phosphatgepufferter Salzlösung (PBS) versetzte Suspension.

In a) wurde die originale Suspension gemessen. Bei $t = 2,6$ ms ist kein Signal oberhalb des Systemrauschens erkennbar. Da der mittlere Durchmesser der MNPs gemäß Datenblatt 50 nm beträgt, liegt die zu erwartende Brownsche Relaxationszeit bei $\tau_B = 85$ μ s. Das Rotationsfeld startet 3 ms nach dem Anfangspuls (Startzeitpunkt für den Anfangspuls ist hier $t = -0,5$ ms, die Laufzeit im Filter beträgt außerdem 0,1 ms), d.h. es ist an dieser Stelle kein Signal zu erwarten.

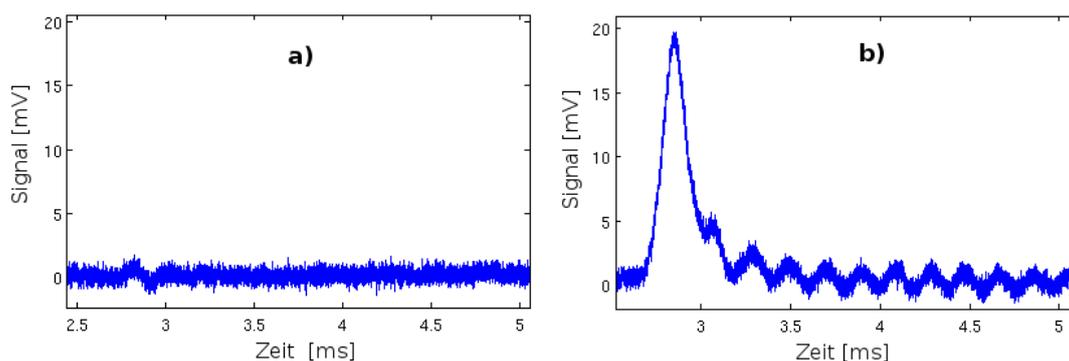


Abbildung 5-9: Signal für fluidMAG-UC/C 50 nm nach der Ausfällung mit PBS. Die Amplitude der Echosequenz beträgt hier nur noch 7 mT. Verglichen wird hier das Signal ohne Anfangspuls (**a)**) und mit Anfangspuls (**b)**). Die Frequenzdifferenz zwischen X- und Y-Kanal ist 5,0 kHz.

In Abb. 5-9 wurde das mit PBS versetzte und ausgefällte fluidMAG-UC/C 50 nm nochmal mit einer schwächeren Feldstärke untersucht. Die Echosequenz hat hier eine Amplitude von 7 mT. Ähnlich wie bei den Eisenspänen lässt sich hier eine Art kritische Feldstärke für Echosignale identifizieren, oberhalb der der Echozug verschwindet. Sie ist in diesem Fall in etwa 10-fach höher. Bei 11 mT (Abb. 5-8) zeigt sich stattdessen ein kaum noch detektierbares Intermodulationsprodukt, das wie Rauschen aussieht, aber keine Echos. Bei 7 mT sind die Echos deutlich zu erkennen.

5.6 Resümee

Im vorliegenden Kapitel wurden die ersten RDS-Messungen besprochen, die mit dem in Kapitel 4 vorgestellten Aufbau durchgeführt wurden. Die Hauptlimitation bei diesen Messungen waren die 3 ms Totzeit zwischen Anfangspuls und Echosequenz. Bei den im nächsten Kapitel betrachteten Messungen wird ein modifiziertes Verfahren angewendet, so dass diese Limitation nicht mehr besteht. Die Messungen an den Sedimenten von Kisker 250 nm zeigen, dass Systeme aus Nanopartikel auch eine sehr lange Relaxationszeit aufweisen können. Es zeigt, dass die vergleichsweise sehr kurze Brownsche Relaxationszeit, die MNPs in wässriger Suspension haben, nicht unbedingt einen limitierenden Faktor darstellen muss, da durch Clusterung oder Anlagerung der MNPs an Zell- oder Gefäßwände mittels Funktionalisierung der Partikeloberfläche durchaus erheblich längere Relaxationszeiten auftreten können und damit die messtechnische Zugänglichkeit stark erhöhen können.

Mit fluidMAG-UC/C 50 nm wurde ein vergleichsweise rudimentäres Modellsystem für mögliche Biosensing Anwendungen mit RDS und MNPs mit funktionalisierter Partikeloberfläche evaluiert. Allerdings wird bereits hier ein Vorteil von RDS gegenüber MPS deutlich, da die Änderung der viskosen Reibung bei MPS typischer Weise Signaländerungen im Bereich von einigen 10 % bewirkt [23,47], im Beispiel von Abb. 5-8 hingegen ergibt sich im Bereich von $t = 2,6...3,0$ ms bereits ohne Optimierung der Empfangskette ein Signalunterschied um mehr als das 10-fache.

Die hier wegen ihrer langen Relaxationszeit verwendeten Partikelsysteme, d.h. zum einen Sedimente (Kisker 250 nm, Carbon Coated Cobalt 50 nm, mit PBS gefälltes fluidMAG 50 nm) und zum anderen Multikernpartikel (PLA 30 μ m, Eisenoxid 250 nm), sind physikalisch erheblich komplizierter zu beschreiben als nicht interagierende, suspendierte Eindomänenpartikel. Das zeigte sich in den vorgestellten Ergebnissen in Form des stimulierten Zerfalls, der in linear oszillierenden und rotierenden Magnetfeldern gleichermaßen auftritt. Wie in Kapitel 3 schon angesprochen, lässt

sich dieser stimulierte Zerfall nicht durch Einfügen von Dipol-Dipol Kopplung zufällig positionierter Dipole in Gleichung 3.5 modellieren (lineare Superposition zwischen externen Magnetfeld und Dipolfeld der nächsten Nachbarn), da sich hieraus nur eine allgemeine Verkürzung der Relaxationszeit ergibt, abhängig vom mittleren Abstand der Dipole und unabhängig von der Präsenz eines oszillierenden Magnetfelds (linear oder rotierend). Multikernpartikel sind am weitesten verbreitet und damit grundsätzlich von Interesse. Die physikalischen Eigenschaften dieser Partikel begrenzen jedoch die erreichbare spektroskopische Performance, da das komplexe Verhalten der Partikel eine hohe Streuung der Eigenschaften mit sich bringt und eine genaue Interpretation der Daten erschwert. Das ideale Zielsystem für RDS ist nach wie vor eine Suspension aus Eindomänenpartikeln mit im Partikel fixierter Magnetisierung und möglichst geringer Streuung in Bezug auf die Rotationseigenschaften. Theoretisch wäre ein solches System auch mit dem hier verwendeten Aufbau zu handhaben, wenn der hydrodynamische Durchmesser bei der Größenordnung um 200 nm liegt $\tau_B = 2,7$ ms. Eindomänenpartikel sind jedoch erst ab erheblich kleineren Durchmessern verfügbar. Um mit kleineren Durchmessern und den damit verbundenen kürzeren Relaxationszeiten arbeiten zu können ist eine massive Verkürzung der Totzeit notwendig. Dieses Problem wird in Kapitel 6 angegangen, indem anstelle des magnetischen Anfangspulses ein statisches Offsetfeld tritt.

6 RDS-Messungen – Teil II

In den vorherigen Kapiteln wurde die Motivation, die Theorie und die ersten Messungen für die in dieser Arbeit vorgeschlagenen Spektroskopiemethode behandelt. Der experimentelle Teil dieser Arbeit demonstriert die technischen Mindestanforderungen, um den Rotationsdrift an MNPs messen zu können. Der Aufbau erlaubt dabei auch die Messung von allgemeineren Intermodulationseffekten, die Signalkomponenten im Frequenzband unterhalb der Rotationsfrequenz generieren. Diese Effekte werden nicht direkt von der Theorie in Kapitel 3 erfasst und zeigen sich in den folgenden Ergebnissen zum Teil sehr abhängig vom Partikelsystem und ihrem chemischen Milieu. Damit erweisen sich diese Intermodulationseffekte als potentiell ähnlich vielversprechend für spektroskopische Anwendungen wie der hier eigentlich anvisierte Rotationsdrift. Der in Kapitel 4 vorgestellte und für die Messungen in Kapitel 5 verwendete Aufbau demonstriert in grundlegenden Ansätzen die Eigenschaften und Anwendungsmöglichkeiten von RDS. Die 3 ms Totzeit zwischen Anfangspuls und Start des Rotationsfelds stellt dabei noch eine starke Limitation dar. Aufgrund dieser langen Totzeit konnten nur sehr spezielle Partikelsysteme vermessen werden. Das sind zum einen Clusterpartikel mit vergleichsweise großem hydrodynamischen Durchmesser (≥ 250 nm), die jedoch mehrere magnetische Kerne enthalten. Das bedeutet effektiv, dass man es bereits bei einem einzelnen Partikel mit einem komplexen Vielteilchensystem mit Dipol-Dipol-Wechselwirkung zu tun hat, da die Kerne innerhalb des Partikels nur einen sehr geringen Abstand zueinander haben und teilweise selbst Aggregate aus kleineren Kernen sind. Zum anderen wurden Sedimente von MNP-Suspensionen verwendet, die physikalisch ein ebenso komplexes System bilden. Diese Partikelsysteme sind damit nicht mit der in Kapitel 3 vorgestellten Theorie beschreibbar, wodurch die Auswertung der Spektroskopiesignale deutlich erschwert wird. Mit dem Anlegen von Signaldatenbanken aus Referenzmessungen ist es unabhängig davon prinzipiell möglich, quantitative Spektroskopie zu betreiben. Die Tatsache, dass diese Systeme nicht mit der in Kapitel 3 vorgestellten Theorie beschreibbar sind, stellt in erster Linie nur eine technische Hürde dar. Weil zudem der überwiegende Teil von kommerziell verfügbaren MNP-Suspensionen in diese Kategorie fällt, sind derartige Systeme ebenso von Interesse wie die eigentlich für RDS primär anvisierten Eindomänenpartikel mit im Partikel fixierter Magnetisierung.

Im vorliegenden Kapitel werden Möglichkeiten zur Weiterentwicklung von RDS erörtert. Ein Weg, um die Performance zu vervielfachen, ist in Abb. 6-1 veranschaulicht. Die zwei wichtigsten Ansatzpunkte für die Weiterentwicklung sind die Zeitspanne zwischen Ausrichtung der MNPs und die Frequenz des Rotationsfeldes. Die Periodendauer des Rotationsfeldes kann als die minimale Zeitauflösung des Rotationsdrift aufgefasst werden. (Bei Verwendung eines Tiefpassfilters, wie in dieser Arbeit, wird die tatsächliche Zeitauflösung wegen der verringerten Bandbreite verschlechtert.) Darüber hinaus ist bei induktiver Signalerfassung das Signal proportional zur Frequenz. Eine 10-fach höhere Frequenz erlaubt in Bezug auf den Rotationsdrift theoretisch die Verkürzung der gleichen Messung auf 1/10, da das obere Limit für die maximal mögliche Rotationsdriftfrequenz direkt durch die Frequenz des Rotationsfeldes gegeben ist. Während dabei das prinzipielle RDS-Signal in seiner Struktur gleich bleibt, kommt der exponentielle Zerfall der Magnetisierung weniger zum tragen. Da die viskose Reibung proportional zur Rotationsrate ist, wird allerdings auch die 10-fach höhere magnetische Feldstärke benötigt, damit das resultierende RDS-Signal tatsächlich proportional zur Frequenz skaliert. An dieser Stelle stößt diese einfache Überschlagsrechnung an ihre Grenze, denn zum einen ist es möglich, dass eine höhere Feldstärke die Eigenschaften des Partikels grundsätzlich ändert, weil die Néelrelaxation abhängig von der Feldstärke ist und eine im Partikel fixierte Magnetisierung ab einer gewissen Feldstärke u.U. nicht mehr im Partikel fixiert ist [39,40,41,42,57]. Zum anderen bedeutet eine massive Verkürzung der Messzeit auch, dass Partikel mit deutlich kleineren hydrodynamischen Durchmesser verwendet werden können. Dadurch ergibt sich im Gegensatz zu den Messungen in Kapitel 5 die Möglichkeit, massive Eindomänenpartikel mit einer hohen Magnetisierungsdichte zu verwenden, die erst bei kleineren Durchmessern verfügbar sind. Die entscheidende Eigenschaft für RDS ist gemäß Gleichung 3.5 das Verhältnis des magnetischen Moments m und des hydrodynamischen Volumens V_{hyd} . Für die kritische Feldstärke gilt $B_{krit} \propto V_{hyd}/m$ und die Eigenschaften des Rotationsdrifts skalieren linear mit B_{krit} . Die in Kapitel 5 verwendeten Clusterpartikel bestehen zum einen nur zum Teil aus magnetischen Material und zum anderen ist die Magnetisierung des Partikels auf mehrere Kerne fragmentiert. Das theoretisch mögliche m wird bei dieser Art von Partikeln nicht erreicht. Darüber hinaus waren die Echozugmessungen bei Eisenspänen in Kapitel 5 bereits bei 750 μ T zu beobachten. Für rein spektroskopische Anwendungen sind wesentlich höhere Feldstärken und Frequenzen praktikabel, als in dieser Arbeit verwendet wurden. Will man das Verfahren für die klinische Bildgebung nutzen, ergeben sich jedoch strikte Grenzen für das Produkt aus Frequenz und Feldstärke aufgrund von Gewebeerwärmung und Nervenstimulation [50,51,75,76].

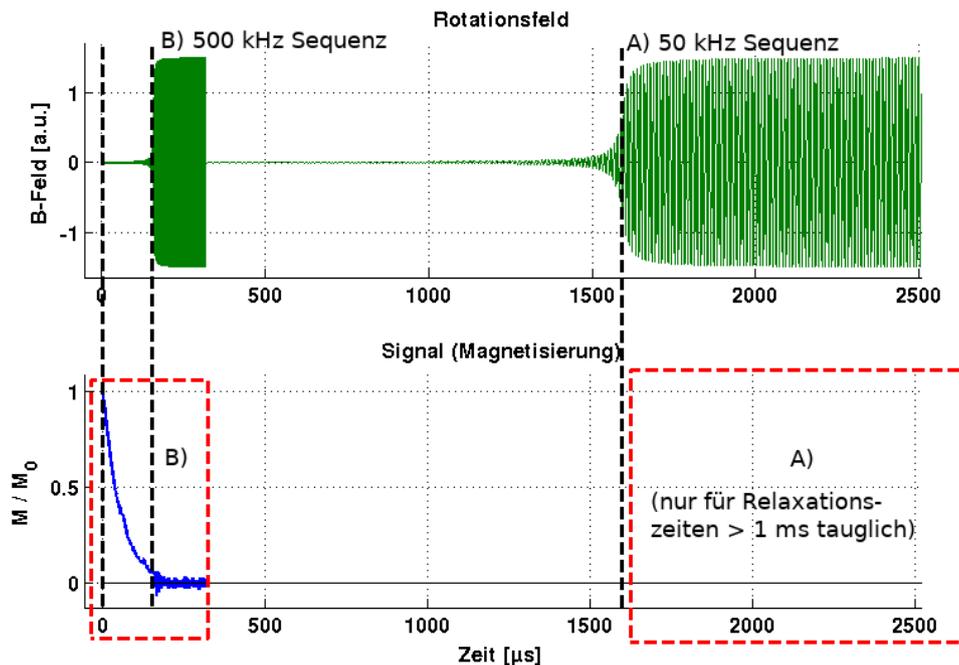


Abbildung 6-1: Möglichkeiten zur Weiterentwicklung von RDS: **Oben:** Vergleich zweier Sequenzen mit 50 kHz und 500 kHz bei proportionaler Skalierung zur Veranschaulichung der Erfordernisse für MNPs mit Durchmessern unter 100 nm. **Unten:** Die blaue Kurve illustriert die Relaxationszeit für Resovist in Wasser (ca. 60 nm mittlerer hydrodynamischer Durchmesser). Die rote Box um A) illustriert das theoretische Messfenster des verwendeten Aufbaus, wenn man die Öffnungszeit der Pulsunterdrückungsschaltung optimal nutzt. Da sich bei 1500 μs Totzeit immer noch Störungen zeigten, wurde im Aufbau in Kapitel 5 tatsächlich mit einer noch schlechteren Totzeit von 3000 μs gearbeitet. Damit ist es nicht möglich, MNPs in Wasser mit einem Durchmesser unter 100 nm zu messen. B) markiert das Zeitfenster, das für MNPs in wässriger Suspension und mit einem hydrodynamischen Durchmesser um 60 nm benötigt wird.

Wie eingangs in Kapitel 4 erläutert, sind aus mehreren Gründen geeignete Partikel am ehesten bei hydrodynamischen Durchmessern in der Größenordnung um ~ 100 nm zu suchen. Kleinere Partikel haben zwar i.d.R. eine höhere Biokompatibilität, lassen sich leichter in Zellen als Marker einlagern und reagieren empfindlicher auf Wechselwirkungen von Linkermolekülen mit Analyten, weil die relative Änderung der viskosen Reibung beim Binden von Molekülen entsprechend größer ist. Die mit kleinen Durchmessern einhergehende kurze Brownsche Relaxationszeit stellt jedoch eine technische Herausforderung dar und liegt für $D_{hyd} \ll 200$ nm deutlich außerhalb der Möglichkeiten des ersten Aufbaus. Das wird in Abb. 6-1 in B) durch das simulierte Signal für Partikel mit einem hydrodynamischen Durchmesser von Resovist illustriert ($D_{hyd} = 60$ nm). Die Relaxationszeit skaliert

kubisch mit dem Partikeldurchmesser, was eigentlich bedeuten würde, dass man bei $D_{hyd} = 200$ nm mit $\tau_B = 2,7$ ms bereits gut im Zeitfenster des bestehenden Aufbaus liegt. Bisher sind in dieser Größenordnung allerdings keine Partikel verfügbar, die sich wie Eindomänenpartikel mit zum Partikel fixierter Magnetisierung verhalten.

Die Größenverhältnisse in Abb. 6-1 veranschaulichen, dass die Totzeit zwischen Anfangspuls und Start der Messung (= Start des Rotationsfelds) ein massives Hindernis für RDS darstellt. Prinzipiell ist mit der Ersetzung des elektromechanischen Relais in der Pulsunterdrückerschaltung durch schnell schaltende Halbleiterkomponenten wie MOSFETs eine erhebliche Verkürzung der Totzeit möglich. Die in Abb. 6-1 gezeigte (hypothetische) Verkürzung auf 1/10 lässt erkennen, dass selbst in diesem Fall für Partikel wie Resovist immer noch ein großer Anteil des physikalisch vorhandenen Signals ungenutzt bliebe. Die Minimierung der Totzeit hat also große Bedeutung für die Performance von RDS. In Kapitel 3 wurden zwei Möglichkeiten erörtert, mit denen es effektiv möglich ist, die Totzeit in der Messung vollständig zu vermeiden. Es bleibt zwar in beiden Methoden weiterhin eine Übergangszeit zwischen Ausrichtung der Magnetisierung und Start der Messung bestehen. Allerdings handelt es sich dabei zum einen nur um die Dauer einiger Rotationsfeldperioden und zum anderen ist es im Unterschied zum ersten Aufbau nun möglich, während des gesamten Sequenzverlaufs zu messen, da keine Deaktivierung der Empfangskette mehr erforderlich ist. Die Übergangszeit kann prinzipiell weiter reduziert werden, da sie sich aus dem Einschwingverhalten der Sendeschwingkreise ergibt, welches durch aktives Gegensteuern in der Sequenz komprimiert werden kann.

6.1 RDS im Offsetfeld

In den folgenden Abschnitten geht es um RDS-Messungen bei Präsenz eines schwachen Offsetfelds. Es dreht sich dabei ausschließlich um Offsetfelder parallel zur Rotationsebene, denn wie am Ende von Kapitel 3 in einer Simulation demonstriert wurde, will man Offsetfelder senkrecht zur Rotationsebene bestmöglichst vermeiden, da sie bereits bei einer Stärke von wenigen Prozent des Rotationsfelds zu einer massiven Verkürzung der effektiven Relaxationszeit führen. Die Verwendung eines statischen Offsetfelds parallel zur Rotationsebene macht es hingegen möglich, mit dem bestehenden Aufbau MNP-Suspensionen zu messen, die aufgrund der kurzen Brownschen Relaxationszeit in der ursprünglichen Sequenz mit Anfangspuls erwartungsgemäß keinerlei Signal geben. In Kapitel 3 zeigen Simulationen basierend auf Gleichung 3.5, dass das Offsetfeld eine Ausrichtung der Magnetisierung bewirkt, bevor das Rotationsfeld präsent ist, jedoch nach dem Start

des Rotationsfelds keine sichtbare Wirkung mehr auf das resultierende RDS-Signal hat, d.h. in Kombination mit einem geeignet modulierten Rotationsfeld hat es nahezu die gleiche Wirkung wie ein magnetischer Anfangspuls. Auch bei Echosequenzen mit abrupter Richtungsumkehr ist bis auf ein größeres (unerwünschtes) residuales Signal, das bei der Feldumkehr erzeugt wird, in den Simulationen kein geändertes Verhalten zu erkennen. Anders sieht es hingegen bei den in Kapitel 5 betrachteten Multi-Echosequenzen mit weichem Richtungswechsel aus. In diesem Fall ergeben sich grundsätzliche Unterschiede im Signal, denn während das Rotationsfeld über einen mehrere Perioden dauernden Zeitraum seine Rotationsrichtung ändert und dabei zeitweilig zu einem linear oszillierenden Feld wird, wirkt das magnetische Offsetfeld während dieser Übergänge polarisierend auf die MNP-Suspension. Dieser Sequenzverlauf wird erreicht, wenn die Frequenzen f_X und f_Y von X- und Y-Richtung minimal unterschiedlich sind, wodurch sich eine periodische Rotationsrichtungsumkehr mit einer Häufigkeit von $\Delta f = f_X - f_Y$ ergibt. Magnetfelder, die weniger als 10 % der Rotationsfeldstärke betragen, erreichen während der Richtungswechsel nahezu 100 % Ausrichtung der magnetischen Dipole. Damit wird bei jedem Richtungswechsel eine neue RDS-Messung gestartet. Das bedeutet gleichzeitig, dass jegliches zuvor aufgeprägtes bzw. vorhandenes Magnetisierungsprofil im MNP-Ensemble vernichtet wird. Diese Sequenz verhält sich also nur in der ursprünglichen Vorgehensweise mit Anfangspuls als eine Multi-Echosequenz. Im Offsetfeld hingegen ergibt sich anstelle des Echozugs eine Wiederholung identischer RDS-Messungen. Der Zustand des MNP-Ensembles wird bei jedem Richtungswechsel durch das Offsetfeld auf die gleiche Startkonfiguration zurückgesetzt. Das ist keineswegs ein Nachteil, denn in der Grundstruktur liefert ein Signalecho zunächst nur redundante Information, die auch im ursprünglichen Signal vorliegt, das sich analog zu dem in der MRT als *Free Induction Decay* (FID) bezeichneten Signal verhält. Die tatsächliche Multi-Echosequenz hat allerdings unabhängig davon ihre eigene Daseinsberechtigung, da bspw. anhand der Abklingrate der Echomaxima die Relaxationszeit gemessen werden kann (die gemäß Kapitel 3 nicht exakt mit der Relaxationszeit im Nullfeld übereinstimmt aber damit direkt zusammenhängt). In vergleichbarer Weise kommt auch die Streuung der Relaxationszeiten im MNP-Ensemble in der Form der Echos zum tragen und wird damit messtechnisch zugänglich.

6.2 Material und Methoden

Das Zusammenspiel zwischen statischen Offsetfeldern und (modulierten) Rotationsfeldern hat bemerkenswerte Eigenschaften, die es erlauben, die Möglichkeiten des bestehenden Aufbaus massiv

zu erweitern. Hauptgrund dafür ist, dass die 3 ms Totzeit der ursprünglichen Sequenz nicht nur verkürzt sondern vollständig vermieden wird. Gleichzeitig vereinfacht sich das gesamte Vorgehen.

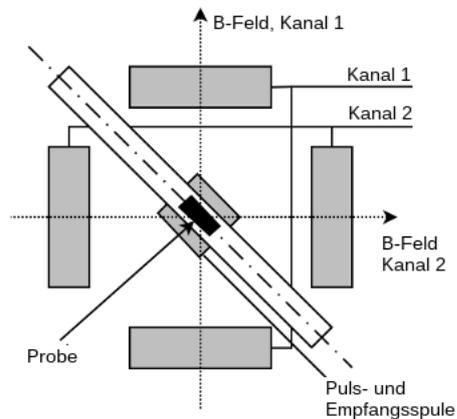


Abbildung 6-2: Schema des Aufbaus für RDS-Messungen in statischen Offsetfeldern. Die Pulsspule bleibt ungenutzt. Stattdessen wird ein Permanentmagnet 4 cm über dem Spulenzentrum platziert. Damit wird ein magnetisches Offsetfeld von 2 mT in Richtung der Symmetrieachse der Empfangsspule erzeugt (d.h. das Offsetfeld hat in der Probe die gleiche Ausrichtung wie das Feld der Pulsspule). Für die differentielle Messung wird die Orientierung des Permanentmagneten vertauscht.

In Abb. 6-2 ist das aus Kapitel 4 bekannte Schema des Aufbaus gezeigt. Für die folgenden Messungen wurde anstelle der Pulsspule ein Permanentmagnet 4 cm über dem Spulenzentrum platziert. Der Permanentmagnet wurde dabei so ausgerichtet, dass sich in Richtung der Empfangsspule ein statisches Offsetfeld von ca. 2 mT ergibt. Analog zur differentiellen Messung basierend auf zwei Messungen mit zueinander invertierten Anfangspuls wird bei den folgenden Messungen die Differenz aus zwei Messungen mit invertiertem Offsetfeld gebildet (durch Umorientierung des Permanentmagneten). Dieses Vorgehen ist äußerst stabil, weil dabei die Probe nicht bewegt wird. Auf diese Weise werden zudem von der Probe stammende Signalanteile bzw. Intermodulationsprodukte unterdrückt, die nicht durch das Offsetfeld beeinflusst werden. Will man diese Intermodulationsprodukte ebenso akquirieren, muss man die differentielle Messung alternativ aus der Differenz zwischen Signal mit und ohne Probe bilden. Da es in dieser Arbeit primär um den Rotationsdrift geht, will man alle übrigen Intermodulationsprodukte im Signal soweit es geht vermeiden, weshalb hier die Differenz zweier Signale mit invertiertem Offsetfeld die Methode der Wahl ist, analog zur differentiellen Messung mit invertiertem Anfangspuls in Kapitel 5.

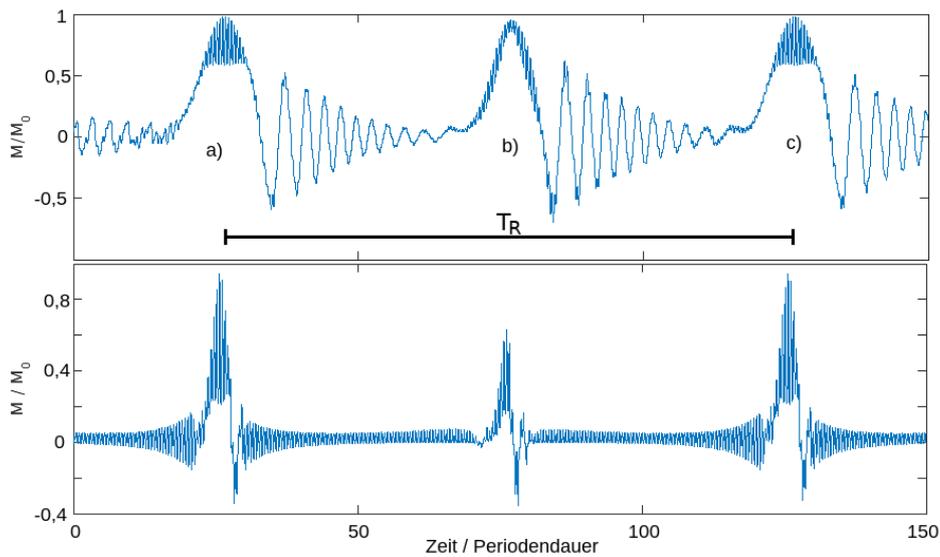


Abbildung 6-3: RDS in schwachen statischen Offsetfeldern $B_{\text{off}} \leq 0,1 B_{\text{rot}}$. Simulation des Magnetisierungsverlauf einer RDS-Sequenz mit unterkritischer Amplitude $B_{\text{rot}} = 0,8 B_{\text{krit}}$ (**oben**) und überkritischer Amplitude $B_{\text{rot}} = 1,6 B_{\text{krit}}$ (**unten**). Die Streuung der Partikel beträgt hier 1 %. Der Frequenzunterschied $\Delta f = f_x - f_y$ zwischen x- und y-Richtung ist $0,01 f_x$, die resultierende Wiederholdauer T_R 100 Rotationsfeldperioden (schwarzer Balken). Die Orientierung der Magnetfelder in der Simulation korrespondiert zur Beschreibung des Aufbaus in Abb. 6-2. Anstelle der digitalen Tiefpassfilterung wurde hier wieder die Differenz aus zwei Simulationen mit invertiertem Rotationsfeld gebildet (Signalkomponenten, die strikt mit dem Rotationsfeld korrelieren, löschen sich so aus), so dass man auch Frequenzanteile nahe der Rotationsfrequenz im Signalverlauf sehen kann. Für eine Sequenz mit 50 kHz ergäbe sich so eine Wiederholdauer von 2 ms. Man beachte die Ähnlichkeit von den Verläufen beginnend bei a) oder c) mit b) (**oben**). Im überkritischen Fall (**unten**) zeigt sich eine signifikante Abschwächung der Amplitude von b) gegenüber a) oder c). Bei a) und c) oszilliert das Feld senkrecht zur Empfangsrichtung, bei b) parallel zur Empfangsrichtung.

Durch die vollständige Vermeidung der Totzeit kommt notwendiger Weise der nächstkleinere limitierende Faktor des Aufbaus zum tragen, nämlich die Periodendauer des Rotationsfelds, die bei allen Messungen dieser Arbeit bei ca. $20 \mu\text{s}$ liegt (50 kHz) und praktisch die kleinstmögliche zeitliche Auflösung in Bezug auf die charakteristischen Merkmale des Rotationsdrifts darstellt. Die Grenzfrequenz von 10 kHz des Tiefpassfilters in der Empfangskette reduziert die tatsächliche Zeitauflösung des Aufbaus weiter auf $100 \mu\text{s}$. In Bezug auf die Totzeit in Kapitel 5 handelt es sich

dabei allerdings bereits um eine Verbesserung um den Faktor 30. Diese Leistungssteigerung macht sich in den folgenden Messungen unter anderem dadurch bemerkbar, dass sich nun auch für wässrige Suspensionen mit MNPs mit einem mittleren Durchmesser von 30 nm ein ausreichendes Signal-zu-Rauschen Verhältnis ergibt. Angesichts der korrespondierenden Brownschen Relaxationszeit von $\sim 9 \mu\text{s}$ gemäß Gleichung 3.2 ist das allerdings trotz der massiven Verbesserung unerwartet und sehr wahrscheinlich auf die Bildung von Partikelclustern mit erheblich größeren hydrodynamischen Radien und entsprechend längeren Relaxationszeiten zurückzuführen.

Darüber hinaus bleibt ein weiterer limitierender Aspekt aus Kapitel 5 bestehen, nämlich die breite Streuung der physikalischen Eigenschaften von typischen kommerziell verfügbaren MNP-Suspensionen. Bei massiven Eindomänenpartikel besteht theoretisch die Möglichkeit, die kritische Feldstärke aus dem mittleren Partikeldurchmesser abzuleiten. Das ist allerdings nur möglich, wenn von einer monokristallinen Partikelstruktur ohne signifikante Gitterfehler ausgegangen werden kann, d.h. wenn im gesamten Partikel die Magnetisierungsdichte des Materials gleichförmig vorliegt. Zwischen der Größenverteilung der Partikel in der Suspension und der Streuung der Rotationsdriftfrequenzen bei einem gegebenen Rotationsfeld gibt es zudem keinen Zusammenhang, weil sich die resultierende Rotationsdriftfrequenz eines MNPs aus dem Verhältnis von magnetischen Moment und dem viskosen Reibungskoeffizienten ergibt. D.h. der in Gleichung 3.5 ausschlaggebende Faktor, nämlich die kritische Feldstärke, die sich aus diesem Verhältnis ergibt, ist im Idealfall für massive Partikel mit homogener Magnetisierung sogar vollständig unabhängig von der Größe der MNPs. Stattdessen hängt die kritische Feldstärke vom Formfaktor und von der mittleren Magnetisierungsdichte pro Partikel ab, worüber es im Allgemeinen keine Angaben gibt. Es ist also nicht möglich, aus den von den Partikelherstellern bereitgestellten Datenblättern die optimalen Sequenzparameter abzuleiten. Folglich muss die optimale Feldstärke der RDS-Sequenz experimentell bestimmt werden. Und da es sich bei RDS um einen völlig neuen technologischen Ansatz handelt, gibt es keine geeigneten Literaturwerte, die die Suche nach geeigneten MNP-Suspensionen unterstützen könnten. Dementsprechend spielt Partikelscreening für RDS eine wichtige Rolle. Die folgenden Betrachtungen demonstrieren die Möglichkeiten, die RDS in schwachen statischen Offsetfeldern bietet. Damit zeigt sich zugleich ein Weg für die systematische Suche nach MNP-Suspensionen, die für RDS geeignet sind.

Die Simulation in Abb. 6-3 illustriert die Abhängigkeit des RDS-Signals an je einem Beispiel mit unterkritischer Amplitude $B_{rot} = 0,8 B_{krit}$ und überkritischer Amplitude $B_{rot} = 1,6 B_{krit}$ des

Rotationsfelds B_{rot} . Da hier keine digitale Tiefpassfilterung angewendet wird, sondern stattdessen die Differenz zweier Simulationen mit zueinander invertierten Rotationsfeld, sieht man hier auch Frequenzanteile, die dicht bei der Rotationsfrequenz liegen. Im Experiment werden diese Frequenzkomponenten durch den Tiefpass unterdrückt.

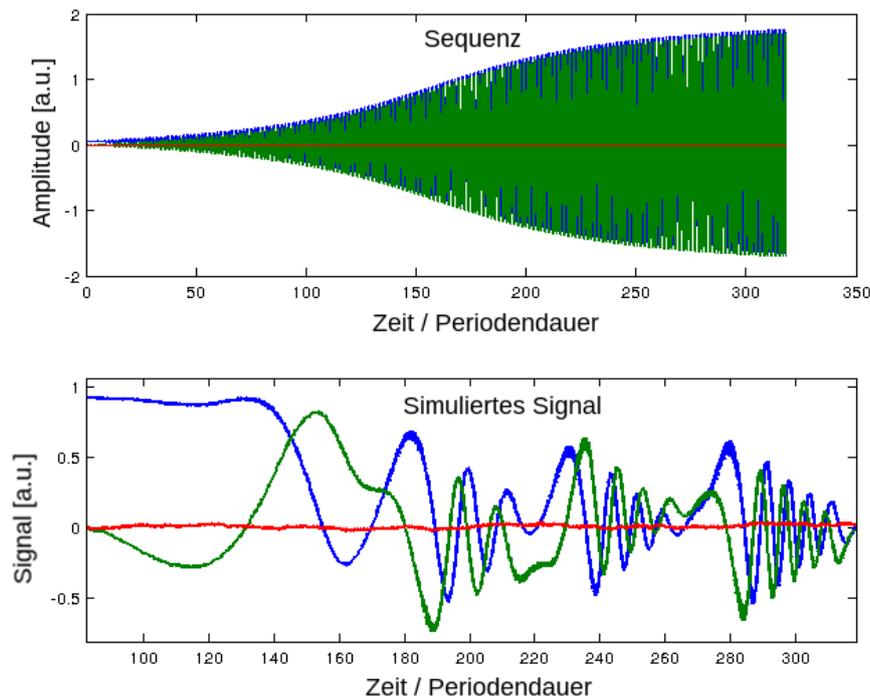


Abbildung 6-4: Beispielhafte Simulation einer einfachen „Partikelscreeningsequenz“. In beiden Graphen steht blau für die x-Richtung, grün für die y-Richtung und rot für die z-Richtung. **Oben:** Beispiel einer Sequenz mit sehr flacher Startflanke. Das Offsetfeld in x-Richtung beträgt $\sim 2,5\%$ des Maximums der Sequenz und ist bei diesem Level in diesem Graphen kaum erkennbar. Die Differenz $\Delta f = f_x - f_y$ zwischen der Frequenz von x- und y-Kanal ist $\Delta f = 0,01 f_x$. **Unten:** Mit dieser Sequenz simuliertes RDS-Signal für ein Partikelsystem mit einer Standardabweichung von 1%. Der Amplitudensweep oben entspricht einer Feldvariation von $B_{rot} = 0 \dots 0,8 B_{krit}$. Das Signal ist die Differenz zweier Simulationen mit zueinander invertierten Rotationsfeld (Alternative zur digitalen Tiefpassfilterung).

Das in Kapitel 2 behandelte MPS ist im Prinzip bei jeder beliebigen Feldstärke möglich. Es gibt im Grunde nur ein technisches unteres Limit für die Anregungsfeldstärke, bei der die höheren Harmonischen, die der nichtlineare Magnetisierungsverlauf der MNP-Suspension generiert, eine zu geringe Signalamplitude haben und unterhalb des Rauschens der Empfangskette liegen. Größere

Anregungsfelder lassen das induktive Signal mehr deltaförmig werden, darüber hinaus gibt es keine qualitative Änderung des MPS-Signals.

Wie Abb. 6-3 illustriert, gibt es hingegen bei RDS eine obere Grenze, ab der kein Rotationsdrift mehr beobachtbar ist. In dieser Sequenz ist diese „Cut-off-Amplitude“ jedoch nicht ganz klar abgegrenzt, weil diese Sequenz einer sinusförmigen Modulation der effektiven Rotationsfeldamplitude entspricht, die im folgenden Kap. 6.3 beschrieben wird. Das wird besonders in Abb. 6-5 deutlich. Es ergibt sich für RDS je nach Partikeltyp ein vergleichsweise enger Bereich für eine geeignete Rotationsfeldstärke B_{rot} . Zum einen geht die effektive Relaxationsdauer bei $B_{rot} \rightarrow B_{krit}$ gegen Null, zum anderen hängt die Rotationsdriftfrequenz in etwa quadratisch von der Feldstärke ab (Gleichung 3.7 und 3.8), so dass das Signal-zu-Rauschen Verhältnis bei induktiver Erfassung bei $B_{rot} = 0,1 B_{krit}$ bereits auf 0,5 % gesunken ist. Gemäß dieser Überlegung ist der geeignete Amplitudenbereich innerhalb von $B_{rot} = \{0,1 \dots 0,9\} B_{krit}$ zu erwarten, wobei allerdings B_{krit} zunächst selbst messtechnisch ermittelt werden muss. Diese Bereichsabschätzung gilt für Eindomänenpartikel mit im Partikel fixierter Magnetisierung, auf die RDS primär abzielt. Für allgemeine MNP-Suspensionen, z.B. Partikel, die selbst Cluster kleinerer Partikel sind, existiert kein zuverlässiges Modell um das Verhalten akkurat beschreiben zu können. Da solche Systeme bei den RDS-Messungen teils sehr charakteristische Signalformen ergeben, sind diese Systeme ebenso von Interesse. In Abb. 6-4 ist die Simulation einer Sequenz gezeigt, die vom Prinzip her für das Partikelscreening unbekannter MNP-Suspensionen geeignet ist. Hier ist auch eine äußerst nützliche Eigenschaft von RDS in statischen Offsetfeldern erkennbar, nämlich die Tatsache, dass keine steilen Flanken in der Sequenz benötigt werden, was die Durchführung des Partikelscreenings sehr erleichtert und auch die Anforderungen an die Hardware vergleichsweise niedrig hält. Die beiden simulierten Beispiele in Abb. 6-3 und 6-4 zeigen den erwarteten Signalverlauf für sehr monodisperse Partikel (1 % Standardabweichung).

6.3 Multiparametrisches RDS im Offsetfeld (mRDS)

Am Ende von Kapitel 3 wurde multiparametrisches RDS (mRDS) eingeführt, mit welchem der Plot einer Serie aus RDS-Messungen für unterschiedliche Rotationsfeldstärken gemeint ist. In Abb. 6-5 sind zwei derartige Simulationen für die hier besprochenen Sequenzen gezeigt. Links wird die Standardabweichung für B_{krit} auf 2,5 % gesetzt, rechts auf 50 %. Die Amplitude der Sequenzen variiert von $B_{rot} = 0,1 B_{krit}$ bis $B_{rot} = 2 B_{krit}$ (rechts wird nur jeder zweite Wert simuliert). Im

Gegensatz zu Abb. 6-3 und 6-4 wird hier als Signal nicht die Magnetisierung M sondern dM / dt aufgetragen. Damit wird besser sichtbar, welche Signalverläufe bei induktiver Signalerfassung zu erwarten sind. Im Allgemeinen ist von einer MNP-Suspension weder der Erwartungswert für B_{krit} noch dessen Standardabweichung bekannt. Darüber hinaus ist i.d.R. auch nicht bekannt, ob sich die Partikel überhaupt wie Eindomänenpartikel mit im Partikel fixierter Magnetisierung verhalten bzw. zu welchem Anteil derartige Partikel in der Suspension vorliegen. mRDS scheint für die Beantwortung dieser Fragen der bisher beste Ansatz zu sein, wie die beiden Simulationen in Abb. 6-5 nahelegen.

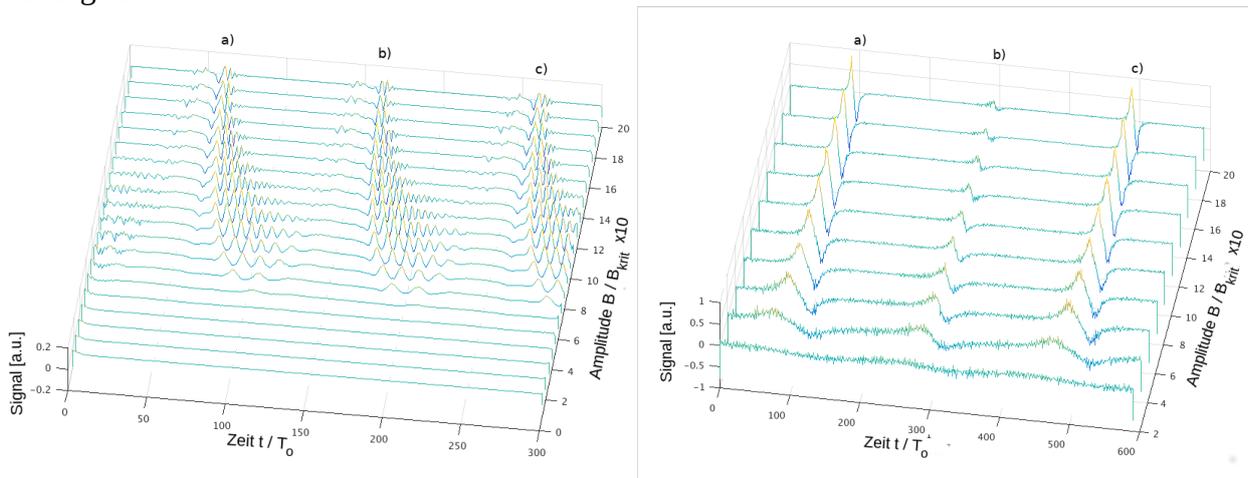


Abbildung 6-5: Simulation zu mRDS im Offsetfeld. Als Signal ist die zeitliche Ableitung der Magnetisierung aufgetragen. Links ist die Standardabweichung für B_{krit} 2,5 %, rechts 50 %. Die Amplitude des Rotationsfeld variiert von $B_{rot} = 0,1 B_{krit}$ bis $B_{rot} = 2 B_{krit}$ (bezogen auf den Erwartungswert für B_{krit}). T_0 ist die Periodendauer des Rotationsfelds. Die mit a), b) und c) markierten Zeitpunkte sind die Stellen, bei denen das Rotationsfeld seine Rotationsrichtung ändert und kurzzeitig zu einem linear oszillierenden Feld wird. Die Sequenz wiederholt sich zwischen a) und c), die Zeitpunkte a) und b) gehören somit zu einem vollständigen Sequenzzyklus mit der Dauer $T_R = 1 / (f_X - f_Y)$. Bei a) und c) oszilliert das externe Feld senkrecht zur Empfangsrichtung, bei b) oszilliert es parallel zur Empfangsrichtung. Bemerkenswert ist, dass links nach beiden Übergängen das gleiche Signal generiert wird. Rechts zeigen sich bei größeren Rotationsfeldamplituden erkennbare Unterschiede zwischen a) und c) versus b).

6.4 Messungen zu RDS im Offsetfeld

Im Folgenden werden erste Messungen zu RDS in statischen Offsetfeldern vorgestellt. Im Aufbau aus Kapitel 4 und 5 tritt anstelle des Anfangspuls ein vergleichsweise schwaches Offsetfeld von

2 mT. Wie oben beschrieben ist das Offsetfeld parallel zur Empfangsspule ausgerichtet und beides ist somit diagonal zu den Sendespulen orientiert. In Abb. 6-6 wurde ein Rotationsfeld von 10 mT und 20 mT angewendet. Die zwei orthogonalen Spulenpaare wurden mit $f_x = 49,3$ kHz und $f_y = 50,0$ kHz betrieben, was eine Wiederholrate von $\Delta f = f_x - f_y = 700$ Hz ergibt. In den Experimenten in Kapitel 5 ergibt sich aus der Wiederholrate die Echorate. Im Offsetfeld hingegen bedeutet diese Wiederholrate die Wiederholung von zueinander äquivalenten Messungen, da das Offsetfeld gemäß Simulation während der Rotationsrichtungswechsel die MNPs nahezu vollständig ausrichtet und damit das vorhandene Magnetisierungsprofil der Suspension zerstört.

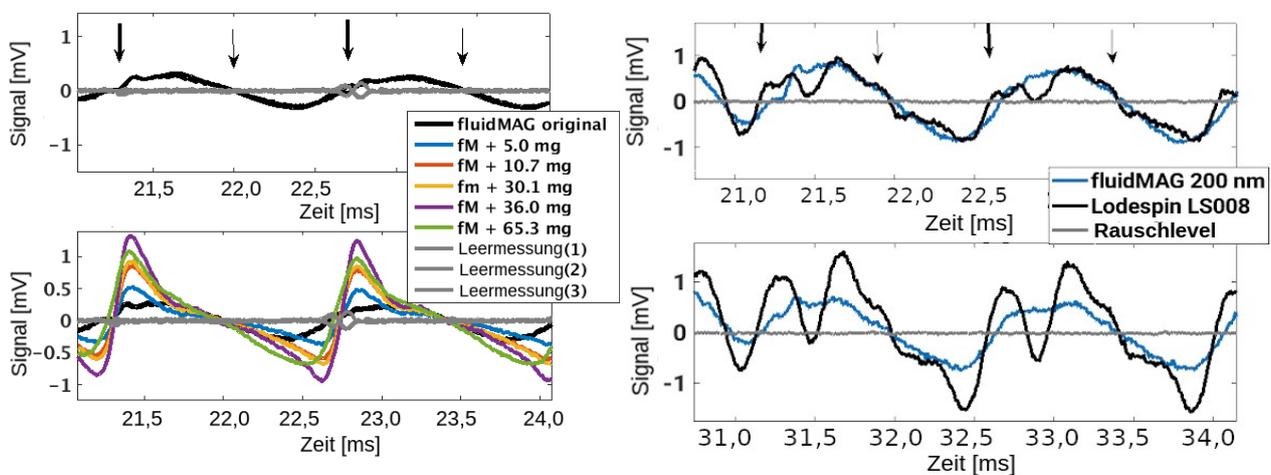


Abbildung 6-6: **Links oben:** Vergleich zwischen Leersignal (grau) und fluidMAG 200 nm (schwarz). Die Pfeile markieren die Zeitpunkte, bei denen das Rotationsfeld seine Richtung ändert, d.h. an dieser Stelle ist das Anregungsfeld ein linear oszillierendes Feld. Bei den dicken Pfeilen oszilliert das Feld senkrecht zur Empfangsspule, bei den dünnen Pfeilen parallel zur Empfangsspule. **Links unten:** fluidMAG 200 nm für unterschiedliche Zuckerkonzentrationen (Wassermenge: 40 μ l). Rotationsfeldstärke: 10 mT. Links lassen die Leermessungen (grau) einen speziellen Messfehler an der mit dicken Pfeilen markierten Positionen erkennen. Das ist auf Verschiebungen der Empfangsspule zurückzuführen, die nicht fixiert war und damit die Unterdrückung der Intermodulationsprodukte in der Filterkette reduzierte. **Rechts:** Vergleich der Signale zwischen fluidMAG 200 nm und Lodespin LS008 für 10 mT (**oben**) und 20 mT (**unten**).

Abb. 6-6 demonstriert, dass die Signalform sehr stark abhängig vom Partikeltyp, von der Feldstärke und von der Viskosität ist. Bei einigen im Folgenden betrachteten Beispielen kommen auch chemisch bewirkte Änderungen des Partikelsystems in der Signalform zum Tragen. In der Messung links unten wurde die Viskosität der Suspension durch Zugabe von Zucker geändert. Es handelt sich

hier um eine Suspension aus Magnetitpartikelcluster mit einem mittleren Durchmesser von 200 nm ohne Hülle und mit kationischer Ionisierung zur Stabilisierung, im Folgenden fluidMAG 200 nm genannt (vollständige Bezeichnung: fluidMAG UC/C 200 nm, Hersteller: chemicell GmbH, Berlin, Deutschland). Bemerkenswert ist, dass sich das Signal nicht nur in der Amplitude ändert, sondern auch im Vergleich zur originalen Suspension (schwarz, links oben) eine qualitativ andere Form zeigt.

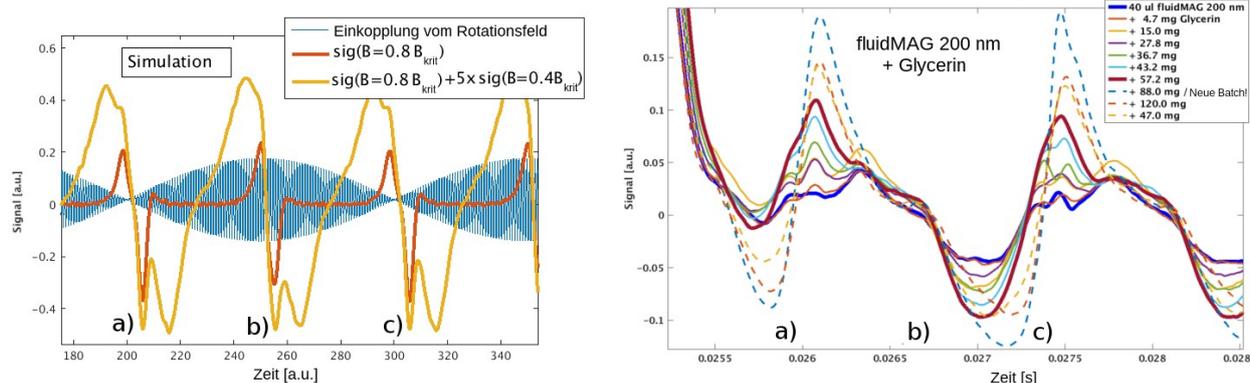


Abbildung 6-7: Links: Simulation einer Suspension, die zwei unterschiedliche Partikelverteilungen enthält im Vergleich mit einer einfachen Suspension. Braun: Partikel mit $B_{\text{rot}}=0,8 B_{\text{krit}}$ und 50 % Standardabweichung. Gelb: Summe aus dem Signal für Partikel mit $B_{\text{rot}}=0,8 B_{\text{krit}}$ und $5 \times B_{\text{rot}}=0,4 B_{\text{krit}}$ mit jeweils 50 % Standardabweichung. Blau ist die Einkopplung der Sequenz. Bei a) und c) sinkt die Einkopplung auf Null. Hier oszilliert das Feld senkrecht zur Empfangsrichtung. **Rechts:** Messung für fluidMAG 200 nm. In jeder Messung wurden 40 μl fluidMAG 200 nm mit unterschiedlichen Mengen an Glycerin versetzt. Bei den gestrichelten Linien wurde aus einem neuen Container pipettiert. Messungen für MNP-Suspensionen aus unterschiedlichen Containern vom gleichen Produkt können teilweise deutlich von einander abweichen, wie auch hier beobachtbar.

Rechts in Abb. 6-7 wurde fluidMAG 200 nm mit Glycerin statt mit Zucker versetzt. Da sich in beiden Fällen die Viskosität erhöht und beide Stoffe vergleichsweise chemisch reaktionsträge sind, wird die gleiche Signaländerung erwartet. Glycerin scheint jedoch anders auf das Signal zu wirken als Zucker. Bei anderen Proben verursacht die Versetzung mit Zucker eine partielle Ausfällung der Suspension, die hingegen bei der Versetzung mit Glycerin nicht zu beobachten ist. Demnach ist anzunehmen, dass sich Zucker in Bezug auf die gemessenen Proben chemisch nicht vollständig neutral verhält. Für die gezielte Änderung der Viskosität scheint Glycerin demnach besser geeignet zu sein. Insgesamt zeigen diese beiden Messreihen jedoch, dass man bei der Änderung der

Viskosität mit reaktionsträgen Stoffen nicht ohne Weiteres davon ausgehen kann, dass die übrigen chemischen Eigenschaften der Suspension unverändert bleiben. Damit bietet sich hier allerdings bereits ein Beispiel eines Partikelsystems, dessen RDS-Signal empfindlich gegenüber Änderungen des chemischen Milieus ist. Rechts in Abb. 6-6 wird das Signal für die originalen Suspensionen von fluidMAG 200 nm und für LS008 (Lodespin labs, University of Washington, Seattle, USA) miteinander verglichen. Das Signal für fluidMAG 200 nm zeigt sich bei 10 mT und 20 mT sehr ähnlich zueinander. Das Signal für LS008 zeigt zum einen eine zu fluidMAG 200 nm deutlich verschiedene Struktur, und zum anderen zeigt diese Struktur auch eine stärkere Abhängigkeit gegenüber der Amplitude des Rotationsfelds.

In den Messungen in Abb. 6-6 und 6-7 fällt auf, dass sich keinerlei offensichtlichen Ähnlichkeiten mit Merkmalen in sämtlichen simulierten Verläufen in Abb. 6-5 ausmachen lassen. Die Simulation in Abb. 6-5 zeigt dabei die erwarteten Signalverläufe sowohl für sehr monodisperse (links) als auch sehr polydisperse Suspensionen (rechts). Dabei sticht insbesondere das Fehlen eines Signalmerkmals heraus, nämlich die erwartete Ähnlichkeit der Signalverläufe an den mit a), b) und c) markierten Übergängen. An diesen Stellen ändert sich die Rotationsrichtung des Feldes und bei nicht zu starken Rotationsfeldstärken (d.h. kleiner als die mittlere kritische Feldstärke) ist für beide Richtungswechsel der nahezu gleiche Verlauf zu erwarten. Bei der Messung links in Abb. 6-6 und auch bei vielen weiteren durchgeführten Messungen fällt das vollständige Fehlen von Signal an der Stelle b) auf. In der Simulation basierend auf Gleichung 3.5 ergibt sich erst bei Anregungsfeldern, die größer als die kritische Feldstärke sind, ein abweichender Signalverlauf zwischen a) und b). In Abb. 6-7 ist dieses Phänomen nochmal für ein etwas anderes Szenario gezeigt. Simuliert wird hier eine Suspension mit zwei unterschiedlichen Partikeltypen. Signal ist dM/dt , um der induktiven Messung im Experiment zu entsprechen. Die Standardabweichung ist in beiden Fällen 50 %. Braun ist der Signalverlauf für ein Partikelsystem mit $B_{rot} = 0,8 B_{krit}$ (bezogen auf den Erwartungswert für B_{krit}). Das gelbe Signal ist die Summe aus dem Signal $sig \equiv dM/dt$ mit $sig = sig(B_{rot} = 0,8 B_{krit}) + 5 sig(B_{rot} = 0,4 B_{krit})$. Der Faktor 5 vor $sig(B_{rot} = 0,4 B_{krit})$ wurde eingefügt, damit beide Komponenten in etwa den gleichen Signalpegel erreichen. Eine MNP-Suspension mit zwei verschiedenen Komponenten wäre z.B. dann zu erwarten, wenn man eine Suspension aus Eindomänenpartikeln hat, wovon ein Teil einzeln in Suspension vorliegt und ein weiterer Teil Aggregate bildet. Im einfachsten Fall sind die Cluster bei den angewendeten Feldern statisch, so dass sie eine im Cluster fixierte Magnetisierung aufweisen, die aufgrund von i.d.R. im Mittel deutlich kleiner als die eines massiven Eindomänenpartikels sein wird, da die Ausrichtung im

Cluster im energetischen Minimum einer Gesamtmagnetisierung von Null entspricht. Im Allgemeinen ist jedoch damit zu rechnen, dass sich Cluster aus Eindomänenpartikel deutlich komplexer verhalten, weil davon ausgegangen werden muss, dass sich die Partikel im Cluster während der Messung zueinander verdrehen können. Dieses Modellsystem wurde hier deshalb simuliert, weil einige Messung eine Signalstruktur zeigen, die einer derartigen Komposition zu ähneln scheint. Man betrachte hierzu insbesondere Abb. 6-8 links. Hier wird das RDS-Signal im Offsetfeld an einem Ferrofluid gemessen. Aufgetragen sind die RDS-Signale für unterschiedliche Rotationsfeldamplituden.

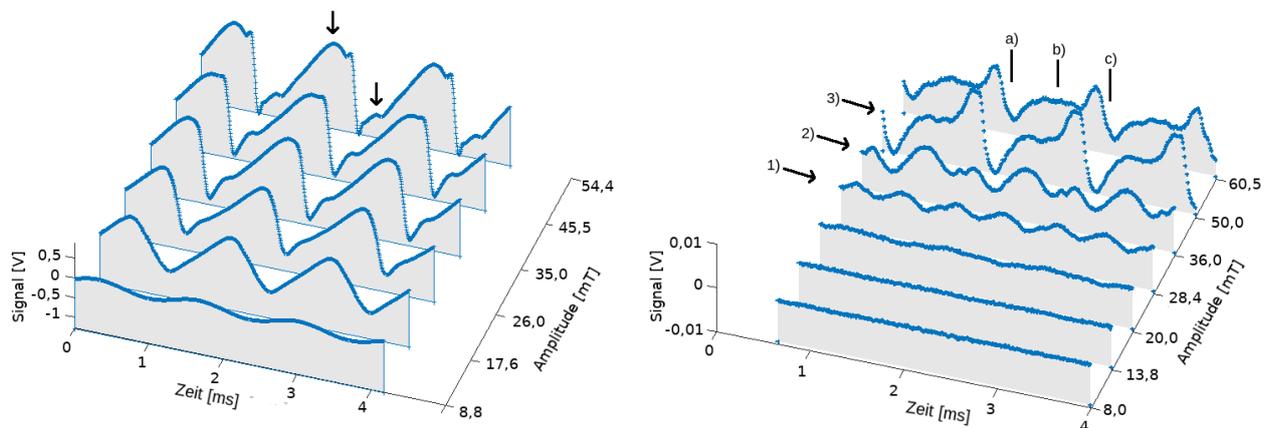


Abbildung 6-8: *mRDS: Links: Ferrofluid (Bezeichnung: M-FER-10, Hersteller: supermagnete / Webcraft GmbH, Gottmadingen, Deutschland). Rechts: Massive magnetische Nanopartikel mit 50 nm mittlerer Durchmesser (ISC 50 nm, Suspension von massiven MNPs aus Magnetit, der mittlere Durchmesser ist 50 nm, Eigenproduktion des Fraunhofer ISC, Würzburg, Deutschland). Die Bestimmung der Amplitude hat eine absolute Ungenauigkeit von $< 20\%$ und eine relative Ungenauigkeit von $< 2\%$. Die Pfeile 1), 2), und 3) markieren drei Signalverläufe, die die Überschreitung der kritischen Feldstärke andeuten: Bei 1) zeichnet sich eine Annäherung an eine Periodizität ab, die das Doppelte von 2) und 3) ist (siehe Abb. 6-5 rechts).*

Eine Interpretation, die diese Messreihe nahelegt, ist die Komposition aus zwei Partikelfractionen, deren einziger grundlegender Unterschied ist, dass sich die Amplitudenabhängigkeit beider Fractionen um einen Skalierungsfaktor unterscheidet. Die Signale bei den höheren Feldstärken (45,5 mT und 54,4 mT) lassen sich dementsprechend näherungsweise als die Superposition zweier Sägezahnverläufe mit unterschiedlicher Steilheit auffassen (die mit Pfeilen markierten Stellen wirken wie die Minima und Maxima eines weiteren superponierten Verlaufs, der demjenigen bei 17,6 mT in etwa entspricht). Eine Ähnlichkeit zur Simulation links in Abb. 6-7 besteht jedoch nur in

diesem Sinne, denn gemäß dieser Simulation würde man in der gezeigten Zeitspanne der Messung auch die doppelte Anzahl an Wiederholungen in der Signalform erwarten. In Abb. 6-8 sind jeweils 3 Wiederholungen pro Messung gezeigt. Bei einer Wiederholung ändert das Rotationsfeld zweimal seine Richtung. Während in der Simulation beide Rotationsrichtungswechsel den gleichen Signalverlauf ergeben (außer wenn die Feldstärke größer als die kritische Feldstärke ist), scheint in den Messungen mit Ferrofluid nur einer der beiden Rotationsrichtungswechsel Signal zu generieren.

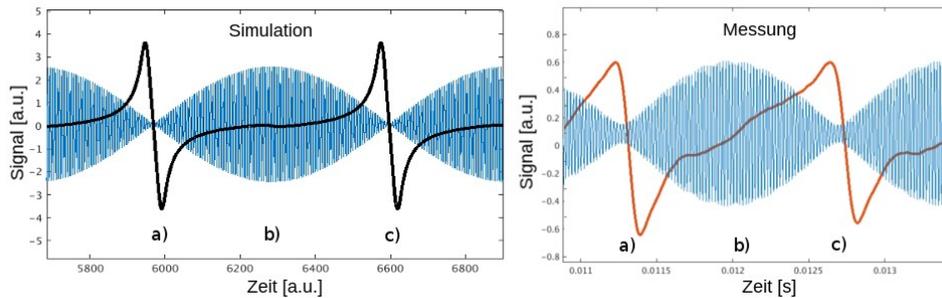


Abbildung 6-9: Intermodulationsprodukt bei vernachlässigbarer Relaxationszeit der Magnetisierung. **Links:** Simulation basierend auf Gleichung 2.2 (vektorielle Formulierung der Langevinfunktion). Die Feldstärke des Rotationfelds B_{rot} entspricht $(mB_{rot})/(k_B T) = 50$ (dimensionsloser Langevinfaktor mit dem magnetischen Moment m pro Partikel, der Temperatur T und dem Boltzmannfaktor k_B) und die Feldstärke des Offsetfelds B_{off} entspricht $(mB_{off})/(k_B T) = 2,5$. Bei b) erzeugt die Sequenz ein linear oszillierendes Magnetfeld parallel zu Empfangsrichtung. Charakteristisch für $\tau \rightarrow 0$ ist, dass die Wiederholung des Signalverlaufs bei b) weniger als $1/10$ der Signalamplitude bei a) beträgt. **Rechts:** Messung im Offsetfeld für mit PBS gefälltes fluidMAG 50 nm. Die Stärke des Offsetfelds ist 2 mT. Das Signal ist ein Ausschnitt aus einem linearen Amplitudensweep. Die Stärke des Rotationsfelds bei $t = 11$ ms ist $B_{rot} = 6,6$ mT und bei $t = 13$ ms ist $B_{rot} = 7,8$ mT (absolute Ungenauigkeit: $< 20\%$; relative Ungenauigkeit: $< 2\%$). Es zeigen sich die charakteristischen Merkmale bei a) und c). Bei b) fehlt die bzgl. Gleichung 3.5 erwartete Wiederholung des Signals bei a) (und c)) (man vergleiche dazu a), b) und c) in Abb. 6-3 für den Fall $\tau > T_{rot}$).

Rechts in Abb. 6-8 sind Messungen an massiven Magnetitpartikeln mit einem mittleren Durchmesser von 50 nm gezeigt. Hier ergibt sich ein etwas anderes Bild. Zum einen zeigt diese Probe erst bei erheblich höheren Amplituden Signal, zum anderen deutet sich bei 1) 28,4 mT näherungsweise der Übergang zur erwarteten Verdopplung des Signalverlaufs in Form eines

Sinussignals mit 6 Perioden bei 3 Wiederholungen an (die Wiederholdauer ist der Abstand zwischen a) und c)). Die Verläufe bei a) und b) sind nicht exakt gleich, was z.B. am Vorliegen unterschiedlicher MNP-Sorten liegen kann. Ein charakteristisches Anzeichen für das Vorhandensein von MNPs mit hinreichend langer Relaxationsdauer ist jedoch bereits das Auftreten von ähnlich hohen Signalamplituden bei a) und b). Bei 2) 36,0 mT wird deutlich, dass nun innerhalb einer Wiederholung zwei unterschiedliche Signalformen vorliegen. Bei 3) 50,0 mT zeigt sich eine vollständig geänderte Signalform, d.h. zwischen 2) und 3) existiert eine Art kritische Feldstärke. Die Signalform bei 3) und die darauf Folgende zeigt wieder das Fehlen eines Signalpeaks bei b) (bzw. kein doppeltes Auftreten der gleichen Signalform pro Wiederholung).

Primäre Zielsysteme dieser Arbeit sind MNP-Suspensionen, deren Brownsche Relaxationszeit τ_B ein Vielfaches der Periodendauer des Rotationsfelds beträgt. Viele kommerziell verfügbaren MNP-Suspensionen beinhalten Magnetitkerne mit Durchmessern unterhalb von 20 nm (z.B. SHP-15 von Ocean Nanotech, San Diego, USA). Wie in Kapitel 3 erläutert wurde, ist bei diesen Durchmessern i.d.R. die Magnetisierung nicht mehr im Partikel fixiert und es liegt typischer Weise Néelrelaxation vor. Die Relaxationszeit ist damit i.d.R. deutlich kürzer als die Periodendauer des Rotationsfelds und man kann für die Beschreibung der Magnetisierung die quasi-stationäre Näherung für $\tau \rightarrow 0$ verwenden. Dieser Fall wird in Kapitel 2 mit Gleichung 2.2 beschrieben (vektorielle Formulierung der Langevinfunktion). In Abb. 6-9 ist eine Simulation basierend auf Gleichung 2.2 (links) und ein gemessenes Signal (rechts) gezeigt. Gemessen wurde fluidMAG 50 nm, dessen MNPs mit PBS zur Fällung gebracht wurden (es handelt sich um die Probe, die bereits in Kapitel 5 verwendet wurde). Die Messung in Abb. 6-9 legt nahe, dass das Signal primär auf eine Magnetisierungsantwort mit $\tau \rightarrow 0$ zurückzuführen ist. Die qualitativen Abweichungen zu links lassen annehmen, dass in der Probe unterschiedliche Fraktionen vorliegen. Mit diesem Modell für $\tau \rightarrow 0$ lassen sich die Messungen links in Abb. 6-6 bereits sehr plausibel beschreiben. Bei jeder Suspension ist mit einer mehr oder weniger ausgeprägten Verteilung an Partikeleigenschaften zu rechnen. Eines der möglichen Szenarien wurde oben bereits angesprochen, nämlich die binäre Verteilung. Bei dieser liegen zum einen die Partikel in ihrer Grundform individuell in Suspension vor, und zu einem weiteren Teil in größeren Aggregaten, die sich im einfachsten Fall auch näherungsweise wie ein Eindomänenpartikel beschreiben lassen, jedoch mit einem deutlich anderen mittleren magnetischen Moment. Links in Abb. 6-10 ist eine Simulation zu einem derartigen Fall gezeigt. Rechts sind die Messungen aus Abb. 6-6 für fluidMAG 200 nm gegenübergestellt. Das Hauptmerkmal für $\tau \rightarrow 0$ ist die bei b) fehlende (bzw. vernachlässigbar kleine) Wiederholung der Signalform von a). Darüber

hinaus scheint der Grund für die erkennbare Abweichung zwischen Simulation und Messung in der genauen Verteilungsfunktion der magnetischen Momente zu liegen, die hier nicht gezielt angefittet wurde. Das mit Gleichung 2.2 simulierte Signal behält für beliebige Verteilungsfunktionen für m seine Punktsymmetrie bei b) bei. Diese Punktsymmetrie wird bei den Messungen rechts nicht exakt erreicht, was auf Anteile schließen lässt, für die $\tau \rightarrow 0$ keine gültige Annahme ist. FluidMAG 200 nm ist eine Suspension aus MNPs mit einem mittleren hydrodynamischen Durchmesser von 200 nm, so dass man zunächst eine Brownsche Relaxationszeit von $\tau_B \gg T_{rot} \sim 20 \mu s$ erwarten würde. Jedoch handelt es sich hier nicht um Eindomänenpartikel sondern um Aggregate aus wesentlich kleineren magnetischen Kernen, so dass die tatsächliche Relaxationszeit nicht über den hydrodynamischen Durchmesser berechnet werden kann.

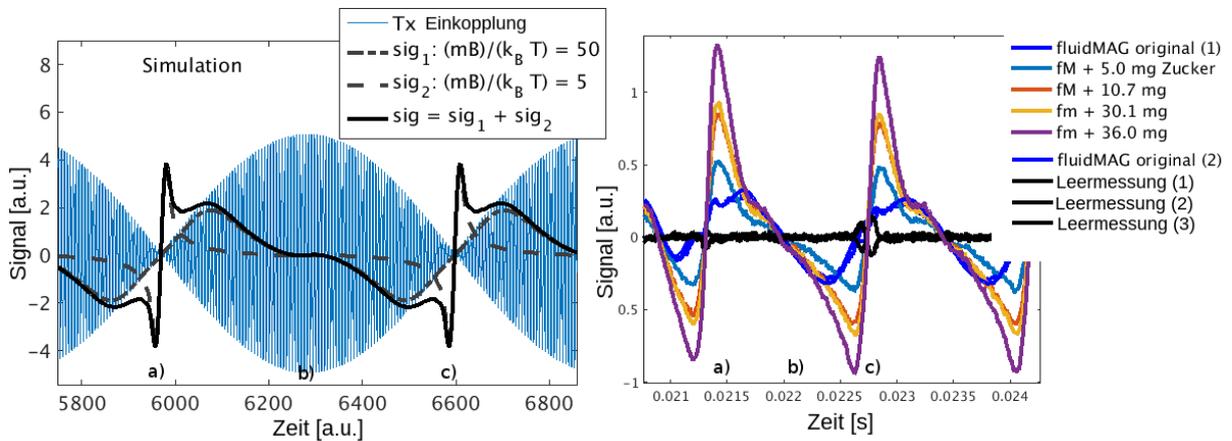


Abbildung 6-10: Links: Simulation für $\tau \rightarrow 0$ mit der gleichen Sequenz wie links in Abb. 6-9, jedoch für ein Gemisch aus zwei Partikelsystemen mit $sig_1: (mB_{rot})/(k_B T) = 50$ und $sig_2: (mB_{rot})/(k_B T) = 5$. **Rechts:** Signal für fluidMAG 200 nm mit unterschiedlichen Zuckerkonzentrationen (gleicher Datensatz wie links in Abb. 6-6).

Die Abhängigkeit des Signal rechts in Abb. 6-10 von der Zuckerkonzentration entspricht in der Repräsentation mit Gleichung 2.2 einer Zunahme des effektiven magnetischen Moments m der Partikel. Da sich Zucker in Bezug auf die untersuchten MNP-Suspensionen als nicht völlig chemisch inaktiv erweist und zum Teil eine Ausfällung der Partikel bewirkt, lässt sich diese Zunahme des Effektivwerts für m durch die Bildung von Clustern erklären, die aufgrund der dichteren Packung der Partikel zu einer stärkeren Kopplung von den magnetischen Momenten führt. Daher wird innerhalb der Aggregate eine erhöhte Suszeptibilität wirksam. Es ist deshalb eine Zunahme des Effektivwerts zu erwarten. Dieses Phänomen wird theoretisch und experimentell in

[67,68] in Bezug auf hochkonzentrierte Ferrofluide untersucht. Es ist diesbezüglich anzunehmen, dass sich Aggregate aus MNPs ähnlich wie Tröpfchen hochkonzentrierter Ferrofluide verhalten.

6.5 RDS im Offsetfeld an MNP-Suspensionen mit hoher Relaxationsdauer

Die bis hier vorgestellten Messungen zeigen alle im wesentlichen die Signatur für MNP-Suspensionen mit $\tau \rightarrow 0$ (d.h. die Zerfallsdauer ist vernachlässigbar bezogen auf die Periodendauer T_{rot} des Rotationsfelds). Wie bereits mehrfach erwähnt sind die primären Zielsysteme jedoch suspendierte Eindomänenpartikel mit im Partikel fixierter Magnetisierung und hinreichend langer Relaxationszeit. Nur in diesem Fall ist die Theorie in Kapitel 3 für die spektroskopische Auswertung bedingt anwendbar. Bislang ist weitestgehend unklar, welche kommerziell verfügbaren MNP-Suspensionen für RDS Anwendungen geeignet sind, da die Datenblätter der Hersteller nicht alle für RDS ausschlaggebende Parameter enthalten. Partikelscreening ist daher im jetzigen Stadium von RDS für die Entwicklung von Anwendungen ein wichtiger Bestandteil. Die oben vorgestellten Simulationen lassen eine Signalsignatur erkennen, mit denen sich MNP-Suspensionen mit der in vorliegenden Kapitel besprochenen Messungen klassifizieren lassen. Das RDS-Signal im Offsetfeld hat für $\tau \geq T_{rot}$ gemäß Theorie unabhängig von der Streuung der Partikeleigenschaften als Signatur die Wiederholung des Signalverlaufs von a) bei b) mit der gleichen Amplitude in Abb. 6-3 oder 6-5. Bei $\tau \rightarrow 0$ bleibt diese Wiederholung aus (siehe Abb. 6-9 oder 6-10).

In Abb. 6-11 wurden massive Magnetitpartikel (SHP-30-10, Ocean Nanotech, San Diego, USA) mit einem mittleren Durchmesser von 30 nm mit unterschiedlichen Zuckerkonzentrationen vermessen. In der Messung in Abb. 6-11 lässt sich insbesondere für die originale Suspension ohne Zucker (gelbe Kreuze) die gleiche Peakform bei a) und b) erkennen (blaue Unterlegung). Auf b) folgt ein weiterer größerer Peak, der bei a) ausbleibt. Für höhere Zuckerkonzentrationen verschiebt sich das Maximum des ersten auftretenden Peak in den Signalverläufen nach rechts (siehe die Markierungen 1), 2), 3), 4), und 5)). Der große Peak vor a) und vor b) der originalen Suspension ohne Zucker scheint bei höheren Zuckerkonzentrationen deutlich kleiner auszufallen und sich in die entgegengesetzte Richtung zu verschieben. Diese Beobachtungen legen den Schluss nahe, dass dieses Beispiel sowohl MNPs mit $\tau \geq T_{rot}$ als auch mit $\tau \rightarrow 0$ beinhaltet. Wenn ausschließlich der Fall $\tau \geq T_{rot}$ vorliegt, sind bei a) und b) die gleichen Signalformen zu erwarten, solange die Rotationsfeldstärke nicht die kritische Feldstärke überschreitet. MNPs, die eine niedrigere kritische Feldstärke haben als die Rotationsfeldstärke verhalten sich gemäß Simulation sehr ähnlich zu

MNPs, für die bereits im Nullfeld $\tau \rightarrow 0$ der Fall ist. Um diese Fraktionen unterscheiden zu können, ist eine Wiederholung der Messung für unterschiedliche Amplituden nötig. Rechts in Abb. 6-8 ist dieses Phänomen für ISC 50 nm bei den Feldstärken 28,4...50,0 mT andeutungsweise zu beobachten. Hier deutet sich für die unterschiedlichen Rotationsfeldstärken ein Übergang von der für $\tau \geq T_{rot}$ typischen Signatur in die für $\tau \rightarrow 0$ typische Signatur an. Da die Relaxation in dem vom externen Magnetfeld vorgegebenen Gleichgewichtszustand von der Feldstärke abhängt und für $B \rightarrow \infty \quad \tau \rightarrow 0$ gilt (Relaxation in den Gleichgewichtszustand), was aus Gleichung 3.5 folgt, ist diese Änderung der Signalstruktur für hohe Magnetfeldamplituden zu erwarten.

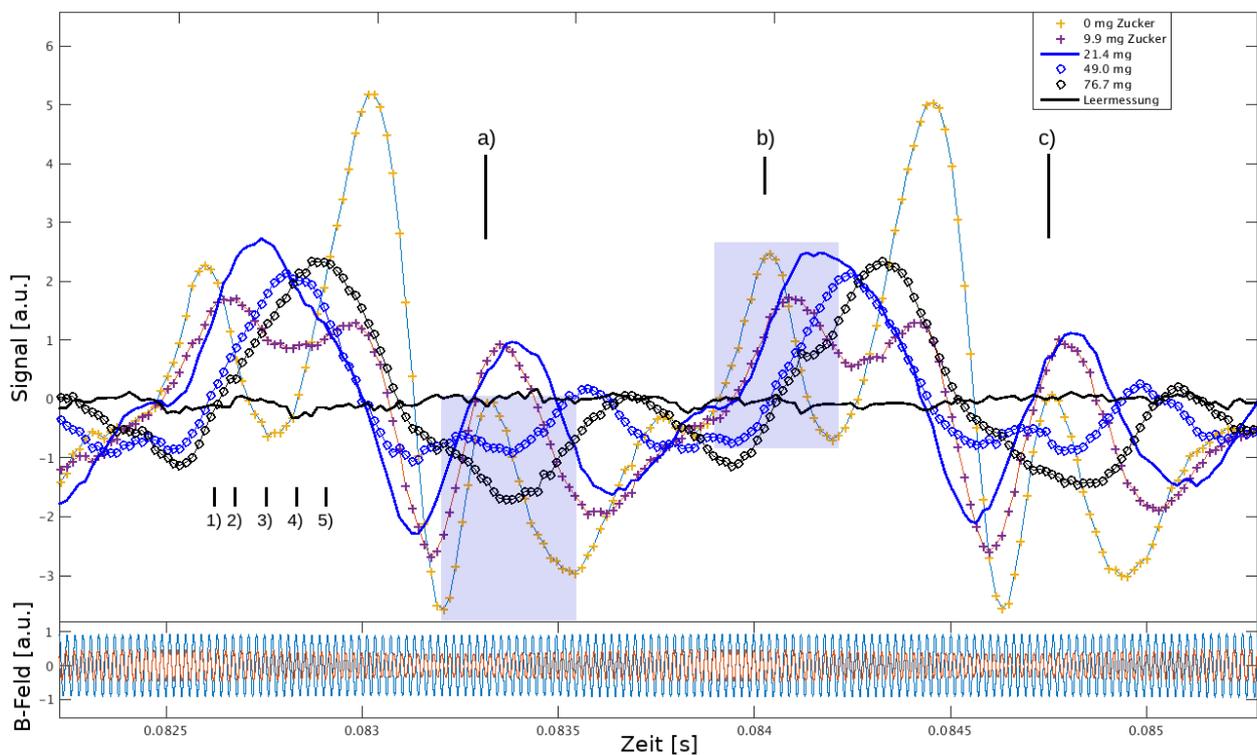


Abbildung 6-11: Messung für SHP-30-10 von Ocean Nanotech (Magnetitpartikel mit einem mittleren hydrodynamischen Durchmesser von 30 nm) mit unterschiedlichen Zuckerkonzentrationen. Die Proben bestehen jeweils aus 40 μl SHP-30-10. Der Zucker wird trocken beigemischt. Das Rotationsfeld ändert bei a), b) und c) die Rotationsrichtung und wird hier kurzzeitig zu einem linear oszillierendem Feld. Eine Wiederholung dauert in dieser Messung 1,4 ms (von a) bis c)). 1), 2), 3), 4) und 5) markieren die Maxima des ersten auftretenden Peaks für unterschiedliche Zuckerkonzentrationen. Unten ist der Verlauf des externen Felds für beide Sendekanäle gezeigt.

6.6 Resümee – RDS im Offsetfeld

Am Ende von Kapitel 3 wurde in Simulationen basierend auf Gleichung 3.5 festgestellt, dass sich für bestimmte RDS-Sequenzen im Offsetfeld ein Verhalten einstellt, das eine völlige Ersetzung des Anfangspuls in der Sequenz ermöglicht. Das simulierte Verhalten ist dabei nicht in allen Aspekten äquivalent zur Sequenz mit Anfangspuls, so dass es für diverse Anwendungsbereiche vorteilhafter bzw. notwendig ist, die ursprünglich vorgeschlagene Sequenz mit Anfangspuls anzuwenden. Bspw. ist die direkte Messung der Nullfeldrelaxation einer magnetisierten MNP-Suspension prinzipbedingt nicht im Offsetfeld möglich. Ebenso ist für die in den Messungen von Kapitel 5 beobachtete stimulierte Relaxation, die eine Eigenheit von MNP-Clustern und MNP-Sedimenten zu sein scheint, eine Sequenz mit Anfangspuls nötig. Jedoch legen die Simulationsergebnisse nahe, dass mit RDS im Offsetfeld die wesentlichen Eigenschaften des Rotationsdrift messtechnisch zugänglich sind. Darüber hinaus ergibt sich mit diesem Ansatz eine massive technische Vereinfachung. Die Limitierung in Kapitel 5, die sich durch die 3ms Totzeit ergibt, wird bei diesem Vorgehen vollständig vermieden. Stattdessen stellt nun die inverse Grenzfrequenz des Empfangstiefpass mit $\sim 100\ \mu\text{s}$ den limitierenden Faktor da. Das ist bereits eine Verbesserung um das 30-fache und erlaubt mit dem ursprünglichen Aufbau die Vermessung von MNP-Suspensionen, die in Kapitel 5 aufgrund der zu kurzen Relaxationszeit kein Signal mehr geben. In Bezug auf den Rotationsdrift ergibt sich ein theoretisches Limit durch die Periodendauer des Rotationsfeld, da diese sich effektiv wie die Samplingrate des Rotationsdrifts verhält (minimale „Quantisierung“ des Rotationsdrift). In den gezeigten Messungen liegt sie bei $\sim 20\ \mu\text{s}$.

In den vorliegenden Messergebnissen sind grob drei unterschiedliche Phänomene erkennbar. Die ersten beiden lassen sich mit Gleichung 2.2 (vektorielle Langevinfunktion) und Gleichung 3.5 (vektorielle Langevin-Gleichung) erklären. Gleichung 2.2 impliziert die Annahme $\tau \rightarrow 0$ und mit Gleichung 3.5 lässt sich der Fall $\tau \geq T_{rot}$ für Eindomänenpartikel mit im Partikel fixierter Magnetisierung beschreiben. Mit der dritten Komponente sind hier alle Signalmerkmale gemeint, die nicht mit Gleichung 2.2 und Gleichung 3.5 modellierbar sind. Bspw. ist für Suspensionen von Clustern aus MNPs ein Verhalten zu erwarten, das sich nicht mit diesen beiden Gleichungen beschreiben lässt, da derartige Cluster für sich alleine genommen bereits ein komplexes Vielteilchensystem mit Interpartikelwechselwirkung darstellen.

Für die Weiterentwicklung von RDS bietet sich mit der hier vorgestellten Methodik bereits ein Verfahren, um geeignete MNP-Suspensionen identifizieren zu können bzw. die Entwicklung geeigneter MNP-Suspensionen durch eine aussagekräftige Charakterisierung möglich zu machen.

7 RDS und RDI – Ausblick

In den vorherigen Kapiteln wurde die Motivation, die theoretischen Grundlagen und grundlegende Experimente der in dieser Arbeit vorgeschlagenen Rotationsdriftspektroskopie vorgestellt. Aus den Ergebnissen lassen sich Einschätzungen ableiten, welche Anforderungen an die Hardware gestellt werden und welche zukünftigen Anwendungsfelder für die Weiterentwicklung sinnvoll erscheinen. Es lässt sich mit den Messungen bereits demonstrieren, dass das Verfahren empfindlich auf Änderungen der Eigenschaften von MNP-Suspensionen reagiert und damit eine vielversprechende Grundlage für die Entwicklung von Spektroskopiemethoden basierend auf funktionalisierten magnetischen Nanopartikeln darstellt. Im vorliegenden Kapitel werden Möglichkeiten der Weiterentwicklung und weiterführende Projekte vorgestellt. Es handelt sich dabei im wesentlichen um drei Bereiche:

1. Weiterentwicklung von RDS-Spektrometer und RDS-Sequenzen
2. Optimierung der als Marker verwendeten MNP-Suspensionen
3. Erweiterung von RDS um räumliche Kodierung zu Rotational Drift Imaging (RDI)

Diese drei Bereiche zielen auf teils sehr unterschiedliche Anwendungsgebiete mit entsprechend unterschiedlichen Anforderungen ab. Bspw. ergeben sich für in-vitro Anwendungen die Grenzwerte für magnetische Wechselfelder primär nur durch praktische Erwägungen. In-vitro Anwendungen richten sich vor allem auf die Evaluierung von neu entwickelten MNPs an sich und die hochsensitive Detektion von Analyten auf der Grundlage von entsprechend funktionalisierten MNPs. Darüber hinaus wird angestrebt, das Verfahren auch nicht-invasiv in der Biologie oder am Menschen direkt einsetzen zu können, um bspw. Stoffwechselprozesse quantitativ erfassen zu können oder um mit MNPs markierte Stammzellen zu beobachten. Der diagnostische Nutzen von nicht-invasiven klinischen Bildgebungsmethoden kann massiv gesteigert werden, wenn neben der Gewebestruktur auch Informationen auf molekularer Ebene erfasst werden können. Das wird im allgemeinen mit dem Begriff Molekulare Bildgebung in Verbindung gebracht.

Im Folgenden wird noch etwas detaillierter auf die drei Bereiche eingegangen.

7.1 Weiterentwicklung von RDS-Spektrometer und RDS-Sequenzen

Die Hardware in dieser Arbeit ist im ersten Teil (Kapitel 5) vor allem durch die Totzeit von 3 ms zwischen Anfangspuls und Start des Rotationsfelds limitiert. Im zweiten Teil (Kapitel 6) ist die effektive Zeitauflösung durch die Arbeitsfrequenz von 50 kHz auf theoretisch 20 μ s begrenzt (bezogen auf Phänomene, die dem Rotationsdrift zugeordnet werden können). Aufgrund des eingesetzten Tiefpassfilters in der Empfangskette ist die minimale zeitliche Auflösung tatsächlich auf etwa 100 μ s begrenzt. Damit ermöglicht der Aufbau im zweiten Teil durch die Verwendung von Offsetfeldern anstelle des Anfangspulses allerdings bereits die Vermessung von schnell relaxierenden MNP-Suspensionen mit Relaxationszeiten von weit unter 3 ms. Man kann jedoch damit in dieser Form im Gegensatz zum ersten Teil keine Echozüge messen, da bei der Änderung der Rotationsrichtung die dem MNP-Ensemble aufgeprägte Phasenverteilung durch das Offsetfeld zerstört wird. Diese Eigenschaft ist Stärke und Schwäche zugleich, da es im Gegenzug den Vorteil hat, zeitlich sehr dicht aufeinander folgende äquivalente RDS-Messungen neu zu starten ohne dabei Störsignale in der Empfangskette zu generieren.

Ein wichtiges Ziel nachfolgender Arbeiten ist die Erhöhung der zeitlichen Auflösung durch die Verwendung von Frequenzen um 500 kHz. Damit erhöht sich die Anzahl der Rotationsdriftperioden, die bei gegebener Relaxationsdauer maximal möglich sind, um das 10-fache. Das Signal-zu-Rauschen-Verhältnis ist bei induktiver Messung zudem proportional zur Rotationsdriftfrequenz, wenn das thermische Rauschen der Empfangskette den dominierenden Anteil am Gesamtrauschen hat [34]. Eine höhere Arbeitsfrequenz erlaubt das Arbeiten mit kürzeren Relaxationsdauern, was zugleich bedeutet, dass MNP-Suspensionen mit kleineren Partikeldurchmessern verwendet werden können. Kleinere Partikel reagieren empfindlicher auf das Andocken von Analyten an die Partikeloberfläche, da die verhältnismäßige Änderung der viskosen Reibung größer ausfällt. Damit erhöht sich also prinzipiell auch die spektroskopische Sensitivität.

Für die spektroskopische Leistungsfähigkeit sind höhere Frequenzen und Feldstärken prinzipiell vorteilhaft. Für den in-vivo-Einsatz ergeben sich jedoch aufgrund von Nervenstimulation und Gewebeerhitzung durch wechselnde Magnetfelder obere Grenzwerte. Gemäß den Betrachtungen für zulässige Schwellwerte in [50,51,75,76] sind in-vivo-Anwendungen für RDS bei Frequenzen um 500 kHz und darüber kaum noch denkbar, da typischerweise magnetische Feldstärken deutlich oberhalb von 1 mT nötig sind. Im Falle von reinen in-vitro-Anwendungen sind hingegen Frequenzen bis hin zu 50 MHz bei Feldstärken mit mehr als 100 mT noch mit

Standardkomponenten potentiell umsetzbar und auch aus physikalischer Sicht noch von Interesse. Die Frequenz 5 MHz kann dabei grob als oberer Extremwert für mögliche Arbeitsfrequenzen angesehen werden, da die korrespondierende Zeitauflösung damit knapp unterhalb der Brownschen Relaxationszeit von MNPs mit einem Durchmesser von 10 nm in Wasser liegt ($\tau_B = 0,34 \mu\text{s}$). Damit handelt es sich um einen praktischen Grenzfall, da zum einen die meisten kommerziell verfügbaren MNPs größere Durchmesser aufweisen als 10 nm. Zum anderen ist bei MNPs dieser Größe i.d.R. keine im Partikel fixierte Magnetisierung mehr zu erwarten. Wie bereits erwähnt sind kleinere Partikeldurchmesser prinzipiell vorteilhaft, wenn es um die Detektion von an die funktionalisierte Partikeloberfläche bindende Analyten geht. Wenn die Magnetisierung nicht mechanisch im Partikel fixiert ist, kann das Andocken jedoch nicht mehr durch eine Verschiebung der Rotationsdriftfrequenz detektiert werden. Für RDS geeignete Partikeldurchmesser sind daher auch bei hohen Arbeitsfrequenzen eher oberhalb von 10 nm zu suchen.

7.2 Optimierung der als Marker verwendeten MNP-Suspensionen

Im Gegensatz zum Sättigungsverhalten von MNPs in linear oszillierenden Magnetfeldern, das die Grundlage für die in Kapitel 2 besprochenen Methoden MPS und MPI darstellt, ermöglicht der Rotationsdrift von MNPs in schwachen rotierenden Magnetfeldern eine Empfindlichkeit, die bei einer entsprechenden Optimierung der MNP-Suspension theoretisch um mehrere Größenordnungen gesteigert werden kann. Ein Grund dafür ist, dass die spektrale Verbreiterung der Rotationsdriftfrequenz in erster Näherung proportional zur Streuung der Partikeleigenschaften ist. Während bspw. eine Reduzierung der Partikelstreuung von 10 % auf 1 % theoretisch eine bis zu 10-fach schmalere Spektrallinie im RDS-Signal ermöglichen kann, ergibt sich im Vergleich dazu beim MPS- und MPI Signal (Kapitel 2) lediglich eine Verringerung im Prozentbereich, wenn man die Peakbreite der Ableitung der zugehörigen Magnetisierungsfunktion als Maß verwendet. Die mittlere Breite dieser Ableitung (FWHM, *full width at half maximum*) gibt in erster Näherung Aufschluss über die erreichbare Auflösung in MPI Systemen [38,77]. Die Auflösung von MPI kann demnach durch eine Verringerung der Partikelstreuung nur geringfügig verbessert werden. Im Gegensatz dazu liegt darin das Potential, um das spektrale Auflösungsvermögen von RDS um mehrere Größenordnungen steigern zu können. Wenn man auch das RDS-Signal räumlich kodieren will (RDI), sind ähnliche Steigerungen in Bezug auf die erreichbare räumliche Auflösung zu erwarten. Dafür ist eine Weiterentwicklung von bestehenden Separationsmethoden nötig, ähnlich wie bspw. in [82]. Denkbar ist die Entwicklung von Filtersystemen, welche es ermöglichen, MNPs von typischen kommerziell verfügbaren MNP-Suspensionen direkt anhand ihrer RDS Eigenschaften zu separieren.

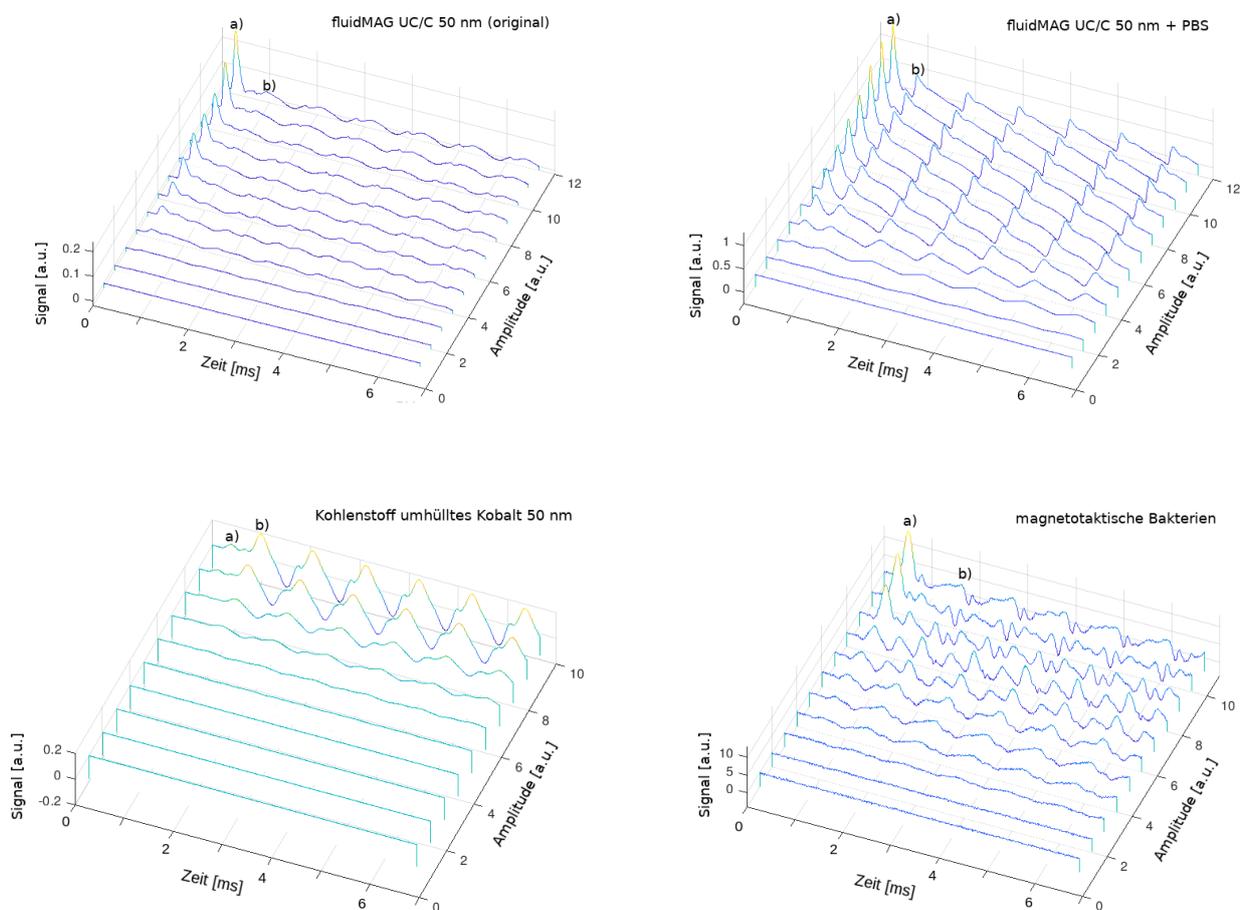


Abbildung 7-1: Multiparametrisches RDS - Spektren für unterschiedliche Partikelsysteme (variiert wird die Rotationsfeldamplitude, Aufbau und Vorgehen wie in Kapitel 6, Abb. 6-8). Die Rotationsfeldamplitude wird hier von 8 mT bis 60 mT erhöht. **Links oben:** unverdünntes fluidMAG-UC/C mit 50 nm mittleren Partikeldurchmesser (chemicell GmbH, Berlin, Deutschland). **Rechts oben:** gleiche Substanz, jedoch mit phosphatgepufferter Salzlösung (PBS) zur Fällung gebracht. **Links unten:** Kobaltpartikel mit Kohlenstoffumhüllung und 50 nm mittleren Durchmesser (Sigma Aldrich, USA). Die Partikel sind in Wasser sedimentiert. **Rechts unten:** Sedimente toter magnetotaktischer Bakterien in Wasser. Die Amplitude wird für jeden Datensatz in äquivalenten Schritten von 8 mT auf 60 mT erhöht. Die Messdauer einer einzelnen Signalperiode beträgt ca. 3,5 ms (die Zeitspanne in der sich die Rotationsrichtung zweimal umkehrt). Mit **a**) ist der Peak markiert, der sich beim Start des Rotationsfelds ergibt. Mit **b**) ist das Maximum des ersten Signals markiert, nachdem sich der Verlauf des gestarteten Rotationsfelds stabilisiert hat.

Die Ergebnisse in Kapitel 6 haben außerdem gezeigt, dass für RDS keineswegs nur die primär anvisierten Eindomänenpartikel mit im Partikel fixierter Magnetisierung für RDS in Frage kommen, sondern z.B. auch die kommerziell weit verbreiteten Mehrkernpartikel. Das Verhalten dieser Partikel lässt sich äußerst schwer modellieren, was einer der Gründe ist, warum das Interesse primär den Eindomänenpartikeln zukommt. Jedoch zeigen die Messungen in Kapitel 6 und die vier weiteren Beispielspektren in Abb. 7-1, dass auch die vergleichsweise komplex strukturierten Mehrkernpartikel sowie Partikelsedimente mit dem verwendeten RDS-Aufbau sehr charakteristische Signalformen ergeben, die bspw. die Unterscheidung unterschiedlicher Partikelsysteme basierend auf einer gemessenen Referenzdatenbank ermöglichen. Dieses am Ende von Kapitel 3 und in Kapitel 6 behandelte Multiparameter RDS erweist sich damit als vielversprechender Ansatz für die spektroskopische Untersuchung von verschiedenen Arten magnetischer Nanopartikel. Damit ist zugleich die Grundlage geschaffen, um die auf RDS bezogene Qualitätsbewertung für neue MNP-Synthese- und MNP-Filterverfahren adäquat durchführen zu können.

7.3 Erweiterung um räumliche Kodierung zu Rotational Drift Imaging (RDI)

Ein sehr großes potentielles Anwendungsfeld ergibt sich, wenn es darum geht, die Eigenschaften des RDS-Signals als Grundlage für nicht-invasive in-vivo Bildgebung zu nehmen. Der Effekt erlaubt verschiedene Möglichkeiten zur räumlichen Kodierung. Wie oben bereits erwähnt ist dafür ein Trade-off zwischen spektroskopischer Information und der Leistungsfähigkeit der Bildgebung unvermeidbar. Eine Möglichkeit zur räumlichen Kodierung ergibt sich über die Feldstärkeabhängigkeit der Rotationsdriftfrequenz. Wenn die Amplitude des magnetischen Rotationsfeld streng monoton entlang einer Richtung ansteigt, dann steigt auch die Rotationsdriftfrequenz entlang dieser Richtung streng monoton an, solange die kritische Feldstärke noch nicht überschritten wird. Die Leistungsfähigkeit dieser Methode ist stark von der Streuung der Rotationseigenschaften der MNPs abhängig, da daraus eine Linienverbreiterung resultiert, die die mögliche Auflösung begrenzt. Diese Methode ähnelt der Frequenzkodierung in der Kernspintomographie [28]. Sie kommt dann in Frage, wenn nur die räumliche Verteilung von MNPs ohne spektroskopische Zusatzinformation gemessen werden soll und dabei keine räumlichen Viskositätsunterschiede zu erwarten sind, da ansonsten keine streng monotone räumliche Zuordnung der Frequenzen mehr möglich ist. In dieser elementaren Ausführung ist die Methode somit nicht für funktionale Bildgebung geeignet, die auf MNPs mit funktionalisierter Partikeloberfläche beruht. Was diese Variante der räumlichen Kodierung jedoch hoch interessant

macht, sind die viel geringeren Anforderungen an die Gradientenstärken, die benötigt werden, wenn man es mit MPI [22,26,27] vergleicht. Im Vergleich zu RDS wird das Sättigungsverhalten der MNPs verwendet und die endliche Relaxationsdauer limitiert die mögliche Auflösung bei höheren Arbeitsfrequenzen. Bei RDI ist hingegen eine möglichst lange Relaxationsdauer gewünscht. Durch die Gradientenstärke des Rotationsfelds ergibt sich eine räumliche Aufspaltung der Rotationsdriftfrequenzen entlang der Gradientenrichtung. Je länger die Relaxationsdauer desto höher die mögliche spektrale Auflösung zweier Punkte bei gegebener Gradientenstärke. Die erreichbare Auflösung ist also nicht direkt an die Gradientenstärke gekoppelt.

Um basierend auf dem Rotationsdrift molekulare Bildgebung verwirklichen zu können, sind andere Ansätze nötig. Die einfachste Form, um räumlich kodiertes RDS zu betreiben, ist über Empfangsspulenarrays möglich. Dieses Konzept ist in der Kernspintomographie unter der Bezeichnung parallele Bildgebung bekannt [28]. Hier nutzt man die räumlich begrenzte Empfindlichkeit einzelner Empfangsspulen um das Signal einer einzelnen Segmentspule einem begrenztem Raum zuordnen zu können. Aufgrund der unvermeidbaren Überlappung der Empfindlichkeitsprofile benachbarter Spulen ist die mögliche räumliche Auflösung sehr begrenzt. Ein entscheidender Vorteil bei diesem Vorgehen ist jedoch der Umstand, dass die Messsequenz nicht geändert werden muss. Die Erweiterung eines RDS-Spektrometers um räumliche Kodierung besteht dabei lediglich in der Aufspaltung der Empfangsspule in mehrere Segmente mit lokal begrenztem Empfindlichkeitsprofil, um folglich räumlich lokalisierte RDS-Spektren erfassen zu können. Außer dass die maximal mögliche Auflösung stark begrenzt ist, ist keinerlei Tradeoff zwischen spektroskopischer und räumlicher Kodierung gefordert.

Wenn die spektroskopische Information in einer höheren räumlichen Auflösung erfasst werden soll, dann ist ein anderer Ansatz nötig. Naheliegender ist es hierfür z.B., eine passende Abwandlung der Phasenkodierung zu nehmen, wie sie in der Kernspintomographie zum Einsatz kommt. In der Kernspintomographie nutzt man die Tatsache, dass Protonen in unterschiedlichen chemischen Bindungen eine leicht verschiedene Frequenzverschiebung aufweisen [28]. Um diese spektroskopische Information räumlich kodieren zu können, kann nicht mehr die weiter oben erwähnte Frequenzkodierung genutzt werden, da sich andernfalls aufgrund der durch die unterschiedlichen chemischen Bindungen verursachten Frequenzverschiebung eine nicht auflösbare Zweideutigkeit ergibt. Umgehen lässt sich das mit der sogenannten Phasenkodierung. Diese

Methode erlaubt es durch zusätzliche Schritte, chemisch bedingte Frequenzverschiebungen in der Larmorfrequenz unabhängig von ihrer räumlichen Kodierung messen zu können.

Diese drei Verfahrensweisen aus der Kernspintomographie können hier allerdings nur als Orientierung aufgefasst werden, da sich die Physik, die RDS bzw. RDI zu Grunde liegt, deutlich unterscheidet. Während die in der Kernspintomographie genutzte Präzession des Proton im Magnetfeld eine strikt lineare Frequenzabhängigkeit zum äußeren Magnetfeld aufweist, ist die Feldstärkeabhängigkeit der Rotationsdriftfrequenz zum einen nichtlinear und zum anderen besitzt sie eine kritische obere Grenze für die magnetische Feldstärke des magnetischen Rotationsfelds, bei der der Übergang zwischen asynchroner und synchroner Partikelrotation stattfindet. Darüber hinaus hat es die Kernspintomographie (primär) mit Verteilungen von Protonen in Wasserstoffatomen zu tun, deren Verhalten selbst dann noch nahezu identisch ist, wenn sich die Protonen in unterschiedlichen chemischen Verbindungen befinden. Die relativen Abweichungen liegen dann typischer Weise bei einem Mehrfachen von 10 ppm und können trotz dieser geringen Verschiebungen im sog. *Chemical Shift Imaging* genutzt werden, um räumlich aufgelöst Rückschlüsse auf chemische Eigenschaften zu schließen [28]. Die Partikel in MNP-Suspensionen weisen eine erheblich höhere Streuung in Bezug auf die Partikeldurchmesser auf. Die Standardabweichung ist typischer Weise größer als 10 % (z.B. SHP-15 von Ocean Nanotech, San Diego, USA). Es ist eine dementsprechend hohe Streuung bzgl. der für RDS relevanten Rotationseigenschaften zu erwarten. Neben den sehr unterschiedlichen Anforderungen an die Hardware im Vergleich zur Kernspintomographie ist es für die Entwicklung von RDI Bildgebungssequenzen nötig, die Nichtlinearität des RDS-Signals und die große Streuung in den Partikeleigenschaften zu berücksichtigen.

7.4 Resümee

Für Weiterentwicklungen ist zu beachten, dass die in den letzten Abschnitten angeführte Ähnlichkeit von RDS/RDI zur Kernspintomographie nur eine schwache Analogie ist. Sie beginnt und endet im wesentlichen darin, dass die erzeugten Signale in beiden Fällen eine von der magnetischen Feldstärke abhängige Frequenz aufweisen. Spätestens dann, wenn man die Betrachtung auf komplexere Partikelsysteme ausweitet, in der die Theorie in Kapitel 3 nicht mehr anwendbar ist, verliert auch die Analogie mit der Kernspintomographie ihre Aussagekraft. Stattdessen ist das am Ende von Kapitel 3 vorgestellte multiparametrische RDS für sämtliche RDS betreffende Weiterentwicklungen als entscheidende Grundlage zu betrachten. Erste Ergebnisse (wie z.B. oben in

Abb. 7-1) lassen bereits erkennen, dass multiparametrisches RDS sehr charakteristische Signalunterschiede für unterschiedliche Partikelsysteme aufweist. Bspw. sind die mittleren Kerndurchmesser in Abb. 7-1 gemäß Herstellerangaben bei den fluidMAG UC/C Partikel und bei den Kohlenstoff umhüllten Kobalt Partikeln ca. 50 nm, bei den magnetotaktischen Bakterien sind gemäß [83] ähnliche Durchmesser zu erwarten, d.h. die sehr verschiedenen Spektren sind primär bei Unterschieden in den Interpartikelwechselewirkungen zu suchen. Genau diese starke Signalabhängigkeit von der Wechselwirkung mit benachbarten Partikeln oder der Umgebung im Allgemeinen ist die Kernmotivation für RDS/RDI. Es ist damit für die rein spektroskopische in-vitro Untersuchung von MNP-Suspensionen bereits ein sehr vielversprechender Ansatz. Die Theorie in Kapitel 3 erlaubt die Berechnung der erwarteten Spektren für nicht wechselwirkende Eindomänenpartikel mit im Partikel fixierter Magnetisierung und für Partikelsysteme mit vernachlässigbarer Relaxationszeit. Mit Hilfe von Referenzdatenbanken ist RDS auch auf komplexere Partikelsysteme in Form von Finger-printing anwendbar. Darüber hinaus kann es als die bislang einzige Messmethode betrachtet werden, die eine Qualitätsbewertung von MNP-Suspensionen in Bezug auf ihre Anwendbarkeit für RDS zulässt. Es ist damit ein notwendiger Bestandteil für die Optimierung von MNPs für RDS und damit auch für RDI, denn die Optimierung von MNPs durch unterschiedliche Syntheseverfahren und Separationsmethoden sind erst in Kombination mit einem geeigneten Evaluationsverfahren möglich.

8 Zusammenfassung

Die wachsende Verfügbarkeit von magnetischen Nanopartikeln (MNPs) mit funktionalisierten Partikeloberflächen eröffnet weitreichende Möglichkeiten für chemische, biologische und klinische Analysemethoden. Durch Funktionalisierung kann eine gezielte Interaktion mit Molekülen bewirkt werden, die im Allgemeinen auch die Beweglichkeit der MNPs verändern. Methoden zur Charakterisierung von MNPs wie bspw. AC-Suszeptometrie, Magnetorelaxometrie (MRX) oder Magnetic Particle Spectroscopy (MPS) können diese Änderung der Beweglichkeit bei MNPs messen, wenn es sich um MNPs handelt, deren magnetisches Moment im Partikel fixiert ist. Damit ist mit funktionalisierten MNPs indirekt auch die spezifische Messung von Molekülkonzentrationen möglich. MNPs können zudem in biokompatibler Form hergestellt werden und sind dadurch auch als in-vivo Marker einsetzbar. Das 2005 das erste Mal veröffentlichte Magnetic Particle Imaging (MPI) kann als ein mittels Gradientenfeldern um die räumliche Kodierung erweitertes MPS betrachtet werden. Dank biokompatibler MNPs handelt es sich dabei um eine in-vivo-taugliche, nicht-invasive Bildgebungsmethode. Mit funktionalisierten MNPs als Marker ist damit im Prinzip auch molekulare Bildgebung möglich, die durch Detektion der beteiligten Moleküle (Biomarker) Stoffwechselprozesse räumlich abbilden kann. Im Vergleich zur Bildgebung von Gewebe- und Knochenstrukturen lassen sich die diagnostischen Möglichkeiten durch molekulare Bildgebung erheblich erweitern.

Rotationsdriftspektroskopie (Rotational Drift Spectroscopy, RDS) ist eine in dieser Arbeit entwickelte Methode für die induktive Messung der Beweglichkeit von MNPs in flüssiger Suspension. Es verwendet die Rotationsdrift von MNPs in rotierenden magnetischen Feldern als Grundlage und bietet das Potential die Änderungen der Beweglichkeit von MNPs mit einer Empfindlichkeit messen zu können, welche potentiell um mehrere Größenordnungen höher sein kann als mit den oben erwähnten Verfahren. Die vorliegende Arbeit konzentriert sich auf die Verwendbarkeit dieses Effekts als Spektroskopiemethode. Die Eigenschaften des RDS-Signals sind jedoch auch als Grundlage für räumliche Kodierung vielversprechend. In weiterführenden Projekten soll daher auch die Entwicklung von Rotationsdriftbildgebung (Rotating Drift Imaging, RDI) als ein nicht-invasives Verfahren für molekulare Bildgebung angestrebt werden.

Der Grundgedanke von RDS entlehnt sich aus einem in 2006 veröffentlichten Sensordesign basierend auf magnetische Mikropartikel in einem schwachen rotierenden Magnetfeld. Das rotierende Magnetfeld ist dabei so schwach gewählt, dass sich das Partikel aufgrund der viskosen

Reibung nicht mehr synchron mit dem externen Feld drehen kann. Die Frequenz der resultierenden asynchronen Rotationsdrift liegt unterhalb der Frequenz des externen Rotationsfelds und ist Abhängig von der viskosen Reibung. Aufgrund dieser Abhängigkeit können Änderungen im Reibungskoeffizienten des Partikels über Änderungen in der Rotationsdriftfrequenz gemessen werden.

RDS zielt darauf ab, diese Rotationsdrift bei suspendierten MNPs über deren makroskopische Magnetisierung messen zu können. Damit wird u.a. auch die nicht-invasive Messung von MNPs innerhalb opaker biologischer Proben möglich. MNP-Suspensionen sind großzahlige Nanopartikel-ensembles und können nicht wie ein einzelnes Mikropartikel gemessen werden. Für die induktive Messung ist vor dem Start eine Ausrichtung aller magnetischen Momente nötig, da sich deren makroskopische Magnetisierung andernfalls zu Null addiert. Aufgrund von Rotationsdiffusion bleibt diese Ausrichtung nur eine begrenzte Zeit bestehen, so dass auch die eigentliche Messung des RDS-Signals nur eine begrenzte Zeit möglich ist. Diese Ausrichtung wurde in den ersten Experimenten durch einen kurzen Magnetfeldpuls erzeugt. In der Empfangsspule ist die Induktion durch das Rotationsfeld typischer Weise um mehrere Größenordnungen höher als das zu erwartende Signal und muss durch einen Tiefpass unterdrückt werden. In diesem Tiefpassfilter ruft jedoch die Einkopplung des Anfangspulses eine Pulsantwort hervor, die ebenso mehrere Größenordnungen des zu erwartenden Signals betragen kann und ähnlich langsam wie typische Signale abklingt. Die Unterdrückung dieser Pulsantwort stellte in den ersten Experimenten die größte Hürde da. Der erste Aufbau hatte eine Relaisschaltung zur Pulsunterdrückung und resultierte in einer Totzeit von 3 ms zwischen Anfangspuls und Start der Messung. Aufgrund dieser Totzeit waren die ersten Messungen auf größere Agglomerate und Sedimente von MNPs beschränkt, da nur in diesem Fall eine hinreichend lange Zerfallsdauer der Probenmagnetisierung vorlag. Das Verhalten derartiger Partikelsysteme ist jedoch aufgrund von mechanischer und magnetischer Interpartikelwechselwirkung vergleichsweise komplex und theoretisch schwer modellierbar. Das primäre Zielsystem für RDS hingegen, Eindomänenpartikel mit im Partikel fixierter Magnetisierung und Punktsymmetrie bzgl. des Reibungstensors, erlaubt die Aufstellung einer parametrisierten Funktion für den Signalverlauf. Es ermöglicht somit aufgrund der besseren Berechenbarkeit eine solidere Auswertung des RDS-Signals. Um Eindomänenpartikel in wässriger Suspension mit typischen Partikeldurchmessern um 100 nm messen zu können ist eine Verkürzung der Totzeit auf mindestens 1/10 erforderlich.

Prinzipiell kann diese Problematik durch die Verwendung schneller Halbleiterschalter in Verbindung mit einer präzise abstimmbaren induktiven Entkopplung des Spulensystems gemindert

werden. Simulationen des RDS-Signals für verschiedene RDS-Sequenzen zeigen jedoch noch zwei weitere Möglichkeiten auf, die ohne aufwändigen Eingriffe in der Hardware auskommen. Zum einen kann durch orthogonales Frequenzmischen mit geeignetem Frequenz- und Phasenverhältnis eine Ausrichtung der magnetischen Momente bewirkt werden. Da die benötigten Frequenzen vollständig im Sperrband des Tiefpassfilters liegen können, lässt sich damit die Pulsantwort bei hinreichend „weichem“ Umschalten zwischen der Polarisierungssequenz und der RDS-Sequenz vollständig vermeiden. Darüber hinaus zeigt sich, dass es bei Anwesenheit eines schwachen Offsetfelds ($< 10\%$ der Rotationsfeldamplitude) zu einer Ausrichtung der magnetischen Momente kommt, wenn das magnetische Rotationsfeld seine Richtung ändert und diese Änderung nicht abrupt erfolgt, sondern das Rotationsfeld übergangsweise in ein linear oszillierendes Feld übergeht. Hingegen wird die Wirkung des Offsetfelds durch das Rotationsfeld vor und nach dem Wechsel nahezu vollständig neutralisiert, so dass damit das Störsignale generierende Schalten eines Offsetfelds ersetzt werden kann. Es ist auf diese Weise nicht möglich, Echosequenzen zu erzeugen, da hier bei der für Echosequenzen benötigten Richtungsumkehr des Rotationsfelds die zuvor aufgeprägte Phasenverteilung durch das Offsetfeld zerstört wird und somit anstelle einer Signalechogenerierung eine neue RDS-Messung gestartet wird. Obwohl es Echosequenzen mit Anfangspuls erlauben, mehr MNP Parameter zu messen, bietet dieser Ansatz dennoch entscheidende Vorteile. So ergibt sich eine massive Vereinfachung der Hardware und es sind bei gleicher Rotationsfrequenz deutlich höhere Wiederholraten möglich.

Die Vermeidung von Schaltvorgängen durch die Verwendung von Offsetfeldern ermöglicht es, mit dem ursprünglichem Aufbau auch Partikelsysteme zu untersuchen, deren Relaxationszeit weit unter 3 ms liegt. Hier zeigt sich, dass sich für unterschiedliche Partikelsysteme teils sehr charakteristische Signalmuster ergeben. Diese lassen sich grob in drei Kategorien einteilen. Die erste Kategorie sind suspendierte Eindomänenpartikel mit einer nicht vernachlässigbaren Relaxationszeit. Hier handelt es sich um das bevorzugte Zielsystem für RDS, das durch die Langevin-Gleichung beschrieben werden kann. Die zweite Kategorie sind Partikelsysteme, bei denen die Relaxationsdauer vernachlässigbar ist. In diesem Fall kann der Signalverlauf mit der Langevinfunktion beschrieben werden. Die dritte Kategorie umfasst alle übrigen Partikelsysteme, insbesondere Suspensionen von MNP-Clustern, die u.a. aufgrund von Interpartikelwechselwirkung komplexe Signalverläufe ergeben, die sich praktisch nicht berechnen lassen. Spektroskopische Untersuchungen sind damit dennoch durch das Anlegen entsprechender Referenzdatenbanken möglich (Fingerprinting). Multiparametrisches RDS, d.h. die Wiederholung der Messung für z.B. unterschiedliche Amplituden oder unterschiedliche Viskositäten des Suspensionsmediums, erzeugt

aufgrund mehrerer nichtlinearer Abhängigkeiten massive Unterschiede im resultierenden multidimensionalen Datensatz. Das verspricht die Erreichbarkeit hoher spektroskopischer Trennschärfen bei geeigneter Partikel- und Sequenzoptimierung.

Die Simulationen und experimentellen Ergebnisse dieser Arbeit zeigen grundsätzliche Hürden und Möglichkeiten für das ebenfalls in dieser Arbeit eingeführte RDS auf. Es zeigt damit grundlegende Aspekte auf, die für die Entwicklung von RDS-Hardware und die Optimierung von MNP-Suspensionen nötig sind. Mit RDS wird in weiterführenden Arbeiten die Entwicklung von hochempfindlichen Bioassays und die Erweiterung um die räumliche Kodierung angestrebt (RDI), da der zugrunde liegende Effekt zugleich sehr vielversprechend als Grundlage für molekulare Bildgebung ist.

9 Summary

The growing availability of magnetic nanoparticles (MNPs) with functionalized particle surfaces opens up far-reaching possibilities for chemical, biological and clinical analytical methods. Functionalization can cause targeted interaction with molecules, which generally also change the mobility of MNPs. Methods for characterizing MNPs such as AC-susceptometry, magnetorelaxometry (MRX), or magnetic particle spectroscopy (MPS) can measure this change in mobility in MNPs if they are MNPs whose magnetic moment is fixed in the particle. Thus, functionalized MNPs can indirectly be used to specifically measure molecular concentrations. MNPs can also be produced in biocompatible form, making them useful as *in vivo* markers. Magnetic Particle Imaging (MPI), first published in 2005, can be viewed as an MPS extended by spatial coding using gradient fields. Thanks to biocompatible MNPs, it is an *in vivo*, non-invasive imaging method. With functionalized MNPs as markers, molecular imaging is thus in principle also possible, which can spatially map metabolic processes by detecting the molecules involved (biomarkers). Compared to imaging of tissue and bone structures, the diagnostic possibilities can be considerably extended by molecular imaging.

Rotational drift spectroscopy (RDS) is a method developed in this work for inductively measuring the mobility of MNPs in liquid suspension. It uses the rotational drift of MNPs in rotating magnetic fields as a basis and offers the potential to measure the changes in the mobility of MNPs with a sensitivity that can potentially be several orders of magnitude higher than the methods mentioned above. The present work focuses on the applicability of this effect as a spectroscopy method. However, the properties of the RDS signal are also promising as a basis for spatial coding. Therefore, in further projects, the development of Rotating Drift Imaging (RDI) as a non-invasive method for molecular imaging will also be pursued.

The basic idea of RDS is borrowed from a sensor design published in 2006 based on magnetic microparticles in a weak rotating magnetic field. The rotating magnetic field is chosen so weak that the particle cannot rotate synchronously with the external field due to viscous friction. The frequency of the resulting asynchronous rotational drift is below the frequency of the external rotating field and is dependent on the viscous friction. Due to this dependence, changes in the friction coefficient of the particle can be measured via changes in the rotational drift frequency.

RDS aims to be able to measure this rotational drift in suspended MNPs via their macroscopic magnetization. Among other things, this will enable the non-invasive measurement of

MNPs within opaque biological samples. MNP suspensions are large number nanoparticle ensembles and cannot be measured like a single microparticle. For inductive measurement, alignment of all magnetic moments is necessary before starting, otherwise their macroscopic magnetization adds up to zero. Due to rotational diffusion, this alignment remains only for a limited time, so that the actual measurement of the RDS signal is also possible only for a limited time. This alignment was created in the first experiments by a short magnetic field pulse. In the receiving coil, the induction due to the rotating field is typically several orders of magnitude higher than the expected signal and must be suppressed by a low-pass filter. In this low-pass filter, however, the injection of the initial pulse elicits a pulse response that can likewise be several orders of magnitude of the expected signal and decays similarly slowly to typical signals. Suppression of this pulse response was the major hurdle in the initial experiments. The initial setup had a relay circuit for pulse suppression and resulted in a dead time of 3 ms between the initial pulse and the start of the measurement. Due to this dead time, the first measurements were limited to larger agglomerates and sediments of MNPs, since only in this case there was a sufficiently long decay time of the sample magnetization. However, the behavior of such particle systems is comparatively complex and difficult to model theoretically due to mechanical and magnetic interparticle interactions. In contrast, the primary target system for RDS, single domain particles with magnetization fixed in the particle and point symmetry with respect to the friction tensor, allows the establishment of a parameterized function for the signal course. Thus, it allows a more solid evaluation of the RDS signal due to its better computability. In order to measure single domain particles in aqueous suspension with typical particle diameters around 100 nm, a reduction of the dead time to at least 1/10 is required.

In principle, this problem can be mitigated by using fast semiconductor switches in conjunction with precisely tunable inductive decoupling of the coil system. Simulations of the RDS signal for various RDS sequences, however, reveal two other possibilities that do not require extensive intervention in the hardware. First, orthogonal frequency shuffling with suitable frequency and phase ratios can be used to cause alignment of the magnetic moments. Since the required frequencies can lie entirely within the stopband of the low-pass filter, this allows the pulse response to be completely avoided with sufficiently "soft" switching between the polarization sequence and the RDS sequence. Furthermore, it is shown that in the presence of a weak offset field ($< 10\%$ of the rotating field amplitude), there is an alignment of the magnetic moments when the rotating magnetic field changes direction and this change does not occur abruptly, but the rotating field transitions to a linear oscillating field. On the other hand, the effect of the offset field is almost

completely neutralized by the rotating field before and after the change, so that the switching of an offset field, which generates interference signals, can thus be replaced. It is not possible to generate echo sequences in this way, since here the previously imposed phase distribution is destroyed by the offset field when the direction of the rotation field is reversed, which is required for echo sequences, and thus a new RDS measurement is started instead of signal echo generation. Although echo sequences with an initial pulse allow more MNP parameters to be measured, this approach still offers decisive advantages. For example, there is a massive simplification of the hardware and significantly higher repetition rates are possible at the same rotation frequency.

The avoidance of switching processes by using offset fields makes it possible to investigate particle systems with relaxation times far below 3 ms with the original setup. Here it is shown that for different particle systems partly very characteristic signal patterns result. These can be roughly divided into three categories. The first category is suspended single domain particles with a non-negligible relaxation time. This is the preferred target system for RDS, which can be described by the Langevin equation. The second category is particle systems where the relaxation time is negligible. In this case, the signal response can be described by the Langevin function. The third category includes all other particle systems, in particular suspensions of MNP clusters, which, due to interparticle interactions, among other things, yield complex signal courses that cannot be calculated in practice. Spectroscopic investigations are nevertheless possible by creating corresponding reference databases (fingerprinting). Multiparametric RDS, i.e. repeating the measurement for e.g. different amplitudes or different viscosities of the suspension medium, generates massive differences in the resulting multidimensional data set due to several nonlinear dependencies. This promises the achievability of high spectroscopic discriminatory power with suitable particle and sequence optimization.

The simulations and experimental results of this work highlight fundamental hurdles and opportunities for RDS, which is also introduced in this work. It thus highlights fundamental aspects necessary for the development of RDS hardware and the optimization of MNP suspensions. With RDS, further work will aim to develop highly sensitive bioassays and extend them to include spatial encoding (RDI), as the underlying effect is at the same time very promising as a basis for molecular imaging.

10 Anhang

Quellcode für die Simulation des RDS Signals

Im folgenden wird der Quellcode für die in Kapitel 3 gezeigten Simulationen aufgeführt. Der C++ Quellcode benötigt die Bibliotheken Armadillo [84], Lapack [85] und Blas [85]. Er besteht aus folgenden drei Komponenten:

1. C++ Code für die Simulation (ausführbare Zielfdatei: `rds` bzw. `rds.exe`):
 - a) `main.cpp`
 - b) `rds.cpp`
 - c) `rds.hpp`
2. Konfigurationsdatei zum setzen der Simulationsparameter: `rds_default_config.txt`
3. Python 3 Code für die Visualisierung der Daten: `create_figures_example.py`

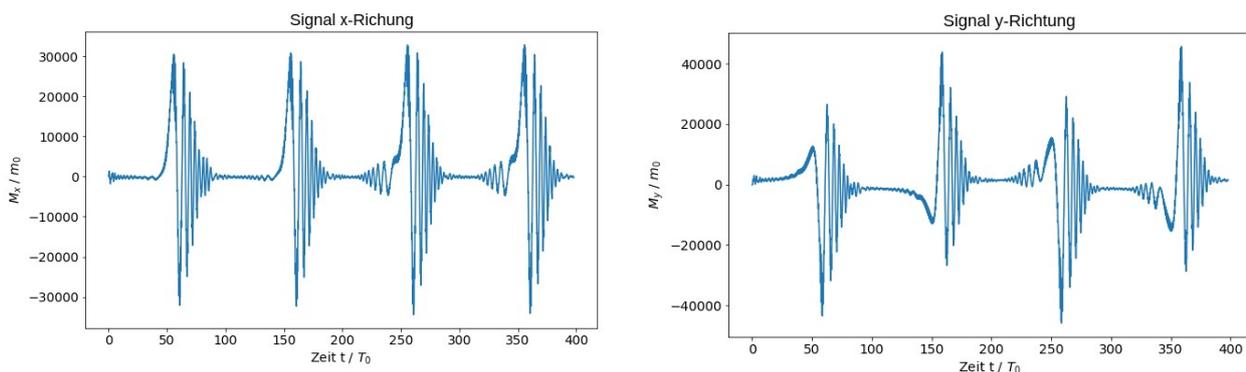


Abbildung A-1: Beispielhaftes Simulationsergebnis für den hier vorgestellten Programmcode mit den Parametern der unten aufgeführten Konfigurationsdatei (`rds_default_config.txt`). Es handelt sich um eine RDS Sequenz im Offsetfeld (**links:** Magnetisierung in x-Richtung, **rechts:** Magnetisierung in y-Richtung). Das Frequenzverhältnis zwischen x- und y-Kanal beträgt hier 1,005, die Rotationsfeldamplitude ist das 0,8-fache der mittleren kritischen Feldstärke, die Streuung der Partikeleigenschaften beträgt 2,5 % (interpretierbar als Variation der effektiven Rotationsfeldamplitude um $0,8 \cdot B_{\text{kritisch}}$), m_0 ist das mittlere magnetische Moment eines Partikels und das Offsetfeld beträgt das 0,01-fache der mittleren kritischen Feldstärke. Die Relaxationskonstante in dieser Simulation entspricht $\tau = 150 T_0$. Das Partikelensemble hat hier die Größe $N = 10^5$.

Anwendung des Programmcodes

Die Datei `create_figures_example.py` startet die Simulation mit den Simulationsparametern, die in Form einer Konfigurationsdatei übergeben werden können (im hier aufgeführten Beispiel: `rds_default_config.txt`) und läßt am Ende der Simulation die erzeugten Dateien für die Visualisierung ein und speichert die Graphen als *.png-Dateien ab. Dazu muss in `create_figures_example.py` der Pfad und Name der Konfigurationsdatei und der auszuwertenden Ausgabedateien der Simulation angegeben werden. Auf diese Weise können mit dem Pythonskript mehrere unterschiedliche Simulationen gleichzeitig gestartet und ausgewertet werden. Die Pfad- und Dateinamenangaben, die gesetzt werden müssen, befinden sich am Ende von `create_figures_example.py` (nach “`--- main() ---`”).

Der vollständige Programmcode

1) Der C++ Code wird in der Linux Kommandozeile kompiliert mit:

```
g++ main.cpp rds.cpp -o rds -std=c++17 -g -Wall -Werror -O3 -larmadillo -llapack -lblas
```

was die ausführbare Datei `rds` (Linux) bzw. `rds.exe` (Windows) erzeugt, die von `create_figures_example.py` aufgerufen, konfiguriert und ausgewertet wird. Wenn man die Entwicklungsumgebung Qt Creator 4 (The Qt Company, Finnland) verwendet, kann man stattdessen eine entsprechende *.pro Datei mit folgenden Inhalt anlegen:

```
# BEGIN rds.pro
CONFIG = app
CONFIG += console c++17
CONFIG -= app_bundle
CONFIG -= qt

LIBS += -larmadillo -llapack -lblas

SOURCES += \
    main.cpp \
    rds.cpp
```

```
HEADERS += \  
    rds.h
```

```
#END rds.pro
```

Das resultierende Kommandozeilenprogramm `rds` erwartet als erstes Argument die Angabe der Konfigurationsdatei mit den Simulationsparametern und anderen Einstellungen (`rds_default_config.txt`, siehe weiter unten). Als zweites Argument erwartet es eine Pfadangabe für die generierten Simulationsdaten. Wird das Programm ohne Argumente aufgerufen, werden stattdessen die Angaben übernommen, die in `main.cpp` in Form einer `#define`-Anweisung hinterlegt wurden (`#define DEFAULT_CONFIGURATION_FILE_FULL_PATH "<full path >/file_name.txt"`, `#define DEFAULT_DATA_OUTPUT_DIRECTORY "<full path for output>"`). Die Simulationsdaten werden standardmäßig als Tabelle im Textformat gespeichert. Alternativ kann das Binärformat der Armadillo Bibliothek genutzt werden, indem in `rds.cpp` das Makro `arma::arma_ascii` durch `arma::arma_binary` ersetzt wird.

1a) `main.cpp`

```
// -----  
// Compile with:  
// g++ main.cpp rds.cpp -o rds -std=c++17 -g -Wall -Werror -O3 -larmadillo -llapack -lblas && ./rds  
//  
// Usage: rds <config_file_with_full_path> <data_files_output_directory>  
//        rds <config_file_with_full_path> # -> uses default directory for generated data files  
//        rds # uses default configuration file and default directory for generated data files  
// -----  
  
#include "rds.h"  
  
#define DEFAULT_CONFIGURATION_FILE_FULL_PATH "<full path to config file>/default_config.txt"  
#define DEFAULT_DATA_OUTPUT_DIRECTORY      "<full path to output directory>"  
  
using namespace std;  
using namespace arma;  
  
int main(int argc, const char **argv) {  
  
    cout << "\n\n----- running... ----- \n\n";  
  
    /// 0) Initialization code-----  
    struct rds_simulation_parameters r1;
```

```

struct rds_simulation_parameters * r1_PTR = &r1;
if( argc > 2){// all parameters are passed
    r1_PTR->config_file_full_path = argv[1];
    r1_PTR->data_files_output_directory = argv[2];
} else if ( argc > 1 ){// only configuration file is passed as argument
    r1_PTR->config_file_full_path = argv[1];
    r1_PTR->data_files_output_directory = DEFAULT_DATA_OUTPUT_DIRECTORY;
} else { // assume no arguments were passed
    r1_PTR->config_file_full_path = DEFAULT_CONFIGURATION_FILE_FULL_PATH;
    r1_PTR->data_files_output_directory = DEFAULT_DATA_OUTPUT_DIRECTORY;
}

// 1) Simulation core
rds_simulation( r1_PTR );

return 0;
}
// EOF main.cpp

```

1b) rds.cpp

```

#include "rds.h"
using namespace std;
using namespace arma;

// ***** RDS code *****

void read_config_file( struct rds_simulation_parameters * rds_PTR ){
    // RDS config file syntax:
    // -Variable names and -values need to be at the beginning of each line
    // -Each variable name and value is on a new line
    // i.e.: <var_name>;<comments...>\n<value_1>\n<value_2\n...<value_n>\n\n
    basic_ifstream<char> config_file;
    string line;
    config_file.open( rds_PTR->config_file_full_path.c_str() );
    while( getline( config_file, line) ){

        cout << line << '\n';

        // ----- General simulation parameters -----
        if( line.find("file_prefix;") == 0){ // <file_prefix><filename>.<file_suffix>
            getline( config_file, line);
            line = line.substr(0, line.find("_")+1);
            rds_PTR->file_prefix = line;
            cout << line << '\n';
        }
    }
}

```

```
    }///END file_prefix

    if( line.find("file_suffix;") == 0){ /// <file_prefix>_<filename>.<file_suffix>
        getline( config_file, line);
        cout << line << '\n';
        line = '.' + line.substr(0, 3);
        rds_PTR->file_suffix = line;
    }///END file_suffix

    if( line.find("delta_t;") == 0 ){
        getline( config_file, line);
        rds_PTR->delta_t = stod(line);
        cout << line << '\n';
    }///END "delta_t"

    if( line.find("T_start;") == 0 ){
        getline( config_file, line);
        rds_PTR->T_start = stod(line);
        cout << line << '\n';
    }///END T_start

    /// ----- Sequence type -----
    if( line.find("zeta_sweep;") == 0){
        getline( config_file, line);
        if( line.find("true") == 0){
            rds_PTR->zeta_sweep = true;
            cout << "true" << '\n';
        } else {
            rds_PTR->zeta_sweep = false;
            cout << "false" << '\n';
        }
    }
    }///END zeta_sweep

    if( line.find("rotating_frame;") == 0){
        getline( config_file, line);
        if( line.find("true") == 0){
            rds_PTR->rotating_frame = true;
            cout << "true" << '\n';
        } else {
            rds_PTR->rotating_frame = false;
            cout << "false" << '\n';
        }
    }
    }///END rotating_frame

    if( line.find("initial_pulse;") == 0){
        getline( config_file, line);
        if( line.find("true") == 0){
            rds_PTR->initial_pulse = true;
        }
    }
}
```

```
        cout << "true" << '\n';
    } else {
        rds_PTR->initial_pulse = false;
        cout << "false" << '\n';
    }
}///END initial_pulse

if( line.find("random_initialization;") == 0){
    getline( config_file, line);
    if( line.find("true") == 0){
        rds_PTR->random_initialization = true;
        cout << "true" << '\n';
    } else {
        rds_PTR->random_initialization = false;
        cout << "false" << '\n';
    }
}///END initial_pulse

if( line.find("pulse_position;") == 0 ){
    getline( config_file, line);
    rds_PTR->pulse_position = stod(line);
    cout << line << '\n';
}///END pulse_position

if( line.find("echo_sequence;") == 0){
    getline( config_file, line);
    if( line.find("true") == 0){
        rds_PTR->echo_sequence = true;
        cout << "true" << '\n';
    } else {
        rds_PTR->echo_sequence = false;
        cout << "false" << '\n';
    }
}///END echo_sequence

if( line.find("soft_echo;") == 0){
    getline( config_file, line);
    if( line.find("true") == 0){
        rds_PTR->soft_echo = true;
        cout << "true" << '\n';
    } else {
        rds_PTR->soft_echo = false;
        cout << "false" << '\n';
    }
}///END soft_echo

if( line.find("decaying_sequence;") == 0){
    getline( config_file, line);
```

```
    if( line.find("true") == 0){
        rds_PTR->decaying_sequence = true;
        cout << "true" << '\n';
    } else {
        rds_PTR->decaying_sequence = false;
        cout << "false" << '\n';
    }
}///END decaying_sequence

if( line.find("T_end;") == 0 ){
    getline( config_file, line);
    rds_PTR->T_end = stod(line);
    cout << line << '\n';
}///END T_end

if( line.find("rot_flip;") == 0 ){
    getline( config_file, line);
    rds_PTR->rot_flip = stod(line);
    cout << line << '\n';
}///END rot_flip

if( line.find("suppress_rotating_frequency;") == 0){
    getline( config_file, line);
    if( line.find("true") == 0){
        rds_PTR->suppress_rotating_frequency = true;
        cout << "true" << '\n';
    } else {
        rds_PTR->suppress_rotating_frequency = false;
        cout << "false" << '\n';
    }
}///END suppress_rotating_frequency

/// ----- Basic sequence parameters -----
if( line.find("om;") == 0 ){
    /// X om
    getline( config_file, line);
    rds_PTR->om_x = stod(line);
    cout << line << '\n';
    /// Y om
    getline( config_file, line);
    rds_PTR->om_y = stod(line);
    cout << line << '\n';
}///END om

if( line.find("phi;") == 0 ){
    /// X phi
    getline( config_file, line);
    rds_PTR->phi_x = stod(line) * datum::pi;
```

```
    cout << line << '\n';
    // Y phi
    getline( config_file, line);
    rds_PTR->phi_y = stod(line) * datum::pi;
    cout << line << '\n';
}///END phi

if( line.find("amp_rot;") == 0 ){
    // X amp
    getline( config_file, line);
    rds_PTR->amp_x = stod(line) * rds_PTR->delta_t;
    cout << line << '\n';
    // Y amp
    getline( config_file, line);
    rds_PTR->amp_y = stod(line) * rds_PTR->delta_t;
    cout << line << '\n';
}///END amp_rot

if( line.find("offs;") == 0){
    // X offset
    getline( config_file, line);
    rds_PTR->b_off_x = stod(line) * rds_PTR->delta_t;
    cout << line << '\n';
    // Y offset
    getline( config_file, line);
    rds_PTR->b_off_y = stod(line) * rds_PTR->delta_t;
    cout << line << '\n';
    // Z offset
    getline( config_file, line);
    rds_PTR->b_off_z = stod(line) * rds_PTR->delta_t;
    cout << line << '\n';
}///END offs

if( line.find("alpha;") == 0){
    // X decay of signal amplitude (x-channel)
    getline( config_file, line);
    rds_PTR->alpha = stod(line);
    cout << line << '\n';
}///END alpha

/// ----- Particle system -----
if( line.find("zeta;") == 0 ){
    getline( config_file, line);
    rds_PTR->zeta_inv = 1.0/stod(line);
    cout << line << '\n';
}///END zeta

if( line.find("zeta_variance;") == 0 ){
```

```

    getline( config_file, line);
    rds_PTR->zeta_variance = stod(line);
    cout << line << '\n';
}///END zeta_variance

if( line.find("N_particles;") == 0 ){
    getline( config_file, line);
    cout << '\n' << "Number of particles: " << line << '\n';
    rds_PTR->N_particles = stoi(line);
}///END if N_particles

if( line.find("m_0;") == 0 ){
    getline( config_file, line);
    rds_PTR->m_0 = stod(line);
    cout << line << '\n';
}///END m_0

if( line.find("W_brown;") == 0 ){
    getline( config_file, line);
    rds_PTR->W_brown = stod(line) * sqrt(rds_PTR->delta_t/rds_PTR->delta_t_default);
    cout << line << '\n';
}///END W_brown

}///END while line != EOF
config_file.close();
}///END read_config_file()

int save_rds_data( arma::Mat<double> data_matrix, string file_token, string suffix,\
                 struct rds_simulation_parameters * rds_PTR){
    string directory = rds_PTR->data_files_output_directory.c_str();

    std::stringstream file_labeling;
    if( suffix.length() == 4)/// <file_name>.???.
        file_labeling << file_token << suffix;
    else
        file_labeling << file_token << ".rds";///Default

    string filename = file_labeling.str();
    return data_matrix.save( directory + filename, arma::arma_ascii);
}///END save_rds-data()

Mat<double> rds_simulation(struct rds_simulation_parameters * r1_PTR){
    arma_rng::set_seed_random();

    /// 1) Get simulation parameters and options:

    /// --> todo: make it a command line argument
    read_config_file( r1_PTR );

```

```

struct rds_simulation_parameters r1 = * r1_PTR;

cout << "Use configuration file:" << '\n';
cout << r1_PTR->config_file_full_path.c_str() << "\n\n";
cout << "Data file output directory:" << '\n';
cout << r1_PTR->data_files_output_directory.c_str() << "\n\n";
cout << r1.N_particles << " averages ..." << "\n\n";

/// 2) Define wave form:
///Sampling vector:
double N_steps = (r1.T_end-r1.T_start)/r1.delta_t;
vec time_axis = linspace( r1.T_start, r1.T_end, N_steps);

///Define envelope shape of rds-sequence:
Mat<double> envelope_x = ones( size(time_axis,0) );
Mat<double> pulse_x    = zeros( size(time_axis,0) );

if( r1.echo_sequence && r1.soft_echo ){
    envelope_x = cos( 2*datum::pi * r1.rot_flip/4.0/(r1.T_end-r1.T_start) * time_axis );
}
else if( r1.echo_sequence ){
    envelope_x = sign( time_axis - (r1.T_end-r1.T_start) / r1.rot_flip );
}///endif - echo_sequence, soft_echo

if( r1.initial_pulse ){
    envelope_x = 0.5 + 0.5*sign( time_axis - (r1.T_end-r1.T_start) / r1.pulse_position );
    pulse_x    = 0.1*((0.5 + 0.5*sign( time_axis - (r1.T_end-r1.T_start) * 1/200 ))-
                    (0.5 + 0.5*sign( time_axis - (r1.T_end-r1.T_start) * 2/200 )));
}///endif - initial_pulse

if( r1.decaying_sequence ){
    envelope_x = envelope_x % exp( r1.alpha * time_axis );
}///endif - decaying_sequence

Mat<double> B_rot_x;
B_rot_x = ( envelope_x % (r1.amp_x * sin( r1.om_x * time_axis + r1.phi_x )));
Mat<double> B_rot_y;
B_rot_y = r1.amp_y * sin( r1.om_y * time_axis + r1.phi_y );
if( r1.initial_pulse )
    B_rot_y = envelope_x % B_rot_y;
Mat<double> B_rot_z;
B_rot_z = zeros( size(time_axis,0) );

///Create offsetfield vector
Mat<double> B_off_x;
B_off_x = r1.b_off_x * ones( size(time_axis,0) ) + pulse_x;
Mat<double> B_off_y;
B_off_y = r1.b_off_y * ones( size(time_axis,0) );

```

```

Mat<double> B_off_z;
B_off_z = r1.b_off_z * ones( size(time_axis,0) );

/// B_rot: Combine three 1D vectors -> 3D
Mat<double> B_rot;
B_rot = join_rows( join_rows( B_rot_x, B_rot_y), B_rot_z);

/// B_off: Combine three 1D vectors -> 3D
Mat<double> B_off;
B_off = join_rows( join_rows( B_off_x, B_off_y), B_off_z);

/// 4) Particle system
Mat<double> m_single = { r1.m_0, 0.0,0.0};
m_single.resize(size(B_rot,0),size(B_rot,1));

Mat<double> m_ensemble      = m_single;

Mat<double> m_single_Rot   = m_single;/// Rotating frame

Mat<double> m_phase        = zeros(size(m_single,0));

/// 4b) Start values for all N particles
Mat<double> m_init_vec;
if( r1.initial_pulse || r1.random_initialization){
    /// m( t=0 ) = randn(3)
    m_init_vec = randn(3,r1.N_particles);
    for(int i=0; i<r1.N_particles; i++){
        m_init_vec.col(i) = m_init_vec.col(i)/sqrt(dot(m_init_vec.col(i),m_init_vec.col(i)));
    }///endfor - normalize randomized magnetic moments
}else{
    /// m( t=0 ) = (x=1, y=0, z=0)
    m_init_vec = join_rows(join_rows(ones( r1.N_particles),
        zeros( r1.N_particles)),
        zeros( r1.N_particles));
    m_init_vec = m_init_vec.t();
}///END start values for N particles

/// 5) Simulate particle trajectory
/// average over <N_particles>

colvec zeta_var;
Mat<double> m_zeta_sweep;
if( r1.zeta_sweep ){
    zeta_var = linspace( 0.1, 1, r1.N_particles);
}
else{
    zeta_var =\
        r1.zeta_inv * ones( r1.N_particles, 1) +\

```

```

        r1.zeta_variance*randn( r1.N_particles, 1);
    }

    int sign_flip = 1;
    for(int particle_i=0; particle_i<r1.N_particles; particle_i++){
        // Orientation of particle(i) at time t=0
        m_single.row(0) = m_init_vec.col(particle_i).t();

        if( (particle_i < (r1.N_particles/2)) && r1.suppress_rotating_frequency )
            sign_flip = -1;
        else
            sign_flip = +1;

        // Progress report
        if( (particle_i % 1000) == 0 )
            cout << particle_i << '\n';

        //  $m(n+1) = m(n) + \text{zeta} * (m \times B) \times m + W \times m$ 
        for(int t_step=0; t_step<N_steps; t_step++){

            if( t_step<(N_steps-1)){
                // 1) Particle rotation
                //  $n(i+1) = n(i) + [ (\text{zeta\_inv} * n \times mB) + W ] \times n \rightarrow (m \times B)=(n \times mB)$ 
                Mat<double> omega_i, brownian_i, dmdt_i;
                omega_i     = zeta_var.row(particle_i) * // zeta x
                            cross( m_single.row(t_step), // m x
                                    sign_flip * B_rot.row(t_step) + B_off.row(t_step)); // B
                brownian_i = r1.W_brown * randn(1,3);
                dmdt_i     = cross( omega_i + brownian_i, m_single.row( t_step ) );

                //  $\text{vec}\{n\}(t)$ 
                m_single.row( t_step+1 ) = m_single.row( t_step ) + dmdt_i;

                //  $\phi(t)$ 
                m_phase.row( t_step+1 ) = m_phase.row( t_step ) - omega_i.col(2);

                // 2) Normalization
                //  $m(n+1) = m(n+1) / \sqrt{\text{dot}(m(n+1), m(n+1))}$ 
                double m_norm = sqrt( dot( m_single.row(t_step+1), m_single.row( t_step+1 ) ) );
                m_single.row( t_step+1 ) = m_single.row( t_step+1 ) / m_norm;

                // 3) Rotating frame
                if( r1.rotating_frame ){
                    m_single_Rot.row( t_step+1 ).col(0) = sin( r1.om_x*(t_step + 1)*r1.delta_t
                    )*m_single.row( t_step + 1 ).col(0) + cos( r1.om_y*(t_step + 1)*r1.delta_t )*m_single.row( t_step +
                    1 ).col(1);
                }
            }
        }
    }

```

```

        m_single_Rot.row( t_step+1 ).col(1) = cos( r1.om_x*(t_step + 1)*r1.delta_t
)*m_single.row( t_step + 1 ).col(0) - sin( r1.om_y*(t_step + 1)*r1.delta_t )*m_single.row( t_step +
1 ).col(1);
        m_single_Rot.row( t_step+1 ).col(2) = m_single.row( t_step + 1 ).col(2);
    }///END if( r1.rotating_frame )

    }///END if( t_step<(N_steps-1))
}///END for t_step

m_ensemble = m_ensemble + m_single;

if( r1.zeta_sweep )
    m_zeta_sweep = join_rows( m_zeta_sweep, m_phase );

}///END for particle_i (averaging)

/// Data files: <file_prefix>_<filename>.<file_suffix>
save_rds_data( time_axis,   r1.file_prefix + "time_axis", r1.file_suffix, r1_PTR);
save_rds_data( B_rot+B_off, r1.file_prefix + "B_rot_plus_B_off", r1.file_suffix, r1_PTR);
save_rds_data( m_single,   r1.file_prefix + "m_single", r1.file_suffix, r1_PTR);
save_rds_data( m_ensemble, r1.file_prefix + "m_ensemble", r1.file_suffix, r1_PTR);
save_rds_data( m_phase,    r1.file_prefix + "phase_evolution", r1.file_suffix, r1_PTR);
if( r1.zeta_sweep )
    save_rds_data( m_zeta_sweep, r1.file_prefix + "m_phase_zeta_sweep", r1.file_suffix, r1_PTR);
if( r1.rotating_frame )
    save_rds_data( m_single_Rot, r1.file_prefix + "m_single_Rot", r1.file_suffix, r1_PTR);

return m_single;
}

/// END - RDS *****

```

1c) rds.hpp

```

#ifndef RDS_H_INCLUDED
#define RDS_H_INCLUDED

#include <iostream>
#include <fstream>
#include <sstream>
#include <armadillo>
#include <functional>

/// ***** RDS code *****

```

```

struct rds_simulation_parameters{
    /// 0) Corresponding config-file:
    std::string config_file_full_path;
    std::string data_files_output_directory;

    std::string file_prefix;
    std::string file_suffix = "rds";

    /// 1) Basic setup parameters: -----
    ///General default parameters
    const double delta_t_default = 0.1;

    ///Time scale
    double delta_t = delta_t_default;
    double T_start = 0;
    double T_end   = 1000;

    ///Excitation field parameters
    double om_x    = 1; /// om_x = (2 PI s)^(-1) = [Hz]
    double phi_x   = 0;
    double amp_x   = 0.5 *delta_t; /// = Omega_crit/Omega = (m x B)/(zeta x omega)
    double b_off_x = 0;
    double om_y    = 1;
    double phi_y   = arma::datum::pi/2.0;
    double amp_y   = 0.5 *delta_t; /// = Omega_crit/Omega = (m x B)/(zeta x omega)
    double b_off_y = 0;
    double b_off_z = 0;
    double alpha   = 0;

    ///Sequence type
    bool initial_pulse      = false;
    bool random_initialization = false;
    double pulse_position  = 4;
    bool echo_sequence     = true;
    bool soft_echo         = true;
    bool decaying_sequence = false;
    double rot_flip        = 3;
    bool suppress_rotating_frequency = false;

    ///Particle system
    int    N_particles = 10;
    double m_0        = 1;
    double zeta_variance = 0.025;
    double zeta_inv    = 1.0/1.0; /// = zeta^(-1) !
    double W_brown     = 0.01 *sqrt(delta_t/delta_t_default);
                        ///last default: W_brown = 0.01

    ///Zeta sweep

```

```

bool zeta_sweep      = true;

///Rotating frame
bool rotating_frame = false;

/// END Basic setup parameters -----
};

void read_config_file(struct rds_simulation_parameters * rds_PTR);
int save_rds_data(arma::Mat<double> data_matrix, std::string file_token, std::string suffix, \
                 struct rds_simulation_parameters * rds_PTR);
arma::Mat<double> rds_simulation(struct rds_simulation_parameters * rds_PTR);

/// END RDS *****

#endif /// RDS_H_INCLUDED

```

2) rds_default_config.txt

```

#####
#
# RDS Simulationsparameter for default_<file_name.raw>
#
# Version: 0.5
#
# Syntax:
# <var_name>;<comments...>\n<value_1>\n<value_2\n...<value_n>\n\n
#
#####
# 1) General simulation options:

# Define file naming conventions:
file_prefix; # First letters to be inserted in front of generated file names
default_

file_suffix; # 3 letters: *.rds -> synchronized, *.raw -> ignored by mega.nz
raw

# Simulation types
zeta_sweep; {true, false} # Gets phase trajectory for different zeta values
false

rotating_frame; {true, false}
false

```

10. Anhang

```
initial_pulse; {true, false}
false

random_initialization; {true, false} # false ->all MNPs point in x-direction
true

decaying_sequence; {true, false} # decay of x-channel amplitude only
false

pulse_position; # pulse occurs at t=(T_end-T_start)/pulse_position
4

echo_sequence; {true, false}
false

soft_echo; {true, false}
false

rot_flip; # Rotation direction flips at t=(T_end-T_start)/rot_flip
20

suppress_rotating_frequency; # -> differential signal generation
true

#####
# 2) Simulation parameters:

delta_t; (default value: 0.1)
0.1

T_start;
0.0

T_end; # default value: 1000
2500.0

# Rotating frequency for x- and y-channel in 1/T_{rotating_period}
om;
1.005
1.0

# Phase of x- and y-channel as 1/rad
phi; # = <value> x Pi \n<x_value>\n<y_value>\n\n
0.5
0.0

# x- and y-amplitude of rotating field ( critical field amplitude is amp_rot=1 )
amp_rot; # \n<x_value>\n<y_value>\n\n = (mB) / (zeta omega)
0.8
```

```

0.8

offs; # Offset field in x-, y- and z-direction
0.01
0.0
0.0

alpha; # if decaying_sequence == true -> envelope_x = exp( alpha * time )
-0.00

#####
# 3) Particle system:

zeta; # Friction coefficient ( for zeta = 1 )
1.0

# Sigma of normal distributed zeta
zeta_variance;
0.025

N_particles;
100000

m_0;
1.0

# Noise factor scaling:
W_brown; # default: 0.01 => tau = 150 x T_rot x (0.01 / delta_t)^2
0.01

# EOF
#####

```

3) create_figures_example.py

```

#!/usr/bin/env python3
# -*- coding: utf-8 -*-
"""
Created on Fri Feb  8 17:25:39 2019

--- Figures for RDS - Theory

@author: martin.rueckert@physik.uni-wuerzburg.de
"""

```

```

import os

import numpy as np
from scipy import signal

import matplotlib.pyplot as plt
import matplotlib

''' ----- Auxilliary functions ----- '''

def read_binary_data(binary_file, matx, maty):
    with open(binary_file, mode='rb') as file:
        fileContent = file.read()

    data_column = struct.unpack('d'*int(len(fileContent)/8),fileContent)
    data_matrix = np.reshape( data_column, (matx, maty))
    return data_matrix

def read_data_file(file_name, size_x=0, size_y=0, data_format="ascii"):
    if data_format == "bin":
        data_matrix = read_binary_data(binary_file=file_name, matx=size_x, maty=size_y)
    elif data_format == "ascii":
        data_matrix = np.loadtxt( file_name, skiprows=2)
    else:
        print("Wrong file format")
    return data_matrix

def plot_y(
    function=None, x=[], logy=False,\
    title=" ",xlabel='x [a.u.]',ylabel=r'y [a.u.]',\
    png_filename=[], save=False, data_dir='./',\
    fig_size_x = 10,\
    fig_size_y = 6,\
    legend=None
):
    """Generalized plot function"""
    if len(x)!=len(function):
        x=np.arange(len(function))
    plt.subplots(figsize=( fig_size_x, fig_size_y))
    if logy:
        plt.semilogy(x, function)
    else:
        plt.plot(x, function)
    plt.title(title)
    plt.xlabel(xlabel)
    plt.ylabel(ylabel, rotation=90)
    if legend:
        plt.legend(legend)
    if save:
        plt.savefig(data_dir + str(png_filename) + '.png')
    plt.grid()
    plt.show()

def plot_spherical(
    function=None, x=[], logy=False,\
    title=" ",xlabel='x [a.u.]',ylabel=r'y [a.u.]',\
    png_filename=[], save=False, data_dir='./',\
    fig_size_x = 10,\
    fig_size_y = 6,\
    legend=None
):
    """Generalized plot function"""
    if len(x)!=len(function):
        x=np.arange(len(function))
    plt.subplots(figsize=( fig_size_x, fig_size_y))
    if logy:
        plt.semilogy(x, function)
    else:

```

```

plt.plot(x, function)
plt.title(title)
plt.xlabel(xlabel)
plt.ylabel(ylabel, rotation=90)
if legend:
    plt.legend(legend)
if save:
    plt.savefig(data_dir + str(png_filename) + '.png')
plt.grid()
plt.show()

def decimate_data(data, decimation_factor=100):
    decimated_data = []
    for n in range( int(len(data)/decimation_factor)):
        decimated_data.append(0)
        for i in range(decimation_factor):
            decimated_data[n]=decimated_data[n]+data[n*decimation_factor+i]
        decimated_data[n]=decimated_data[n]/decimation_factor
    return decimated_data

''' ----- Simulation and plotting ----- '''

def rds_example_figure(
    new_simulation = True,
    # True: run simulation
    # False: only show data
    decimation_factor = 1 # Low pass filtering
):

    if( new_simulation == True ):
        ''' 1) Run simulation (path and filenames are globally defined here) '''
        os.system( full_path_simulation + ' ' + config_file + ' '
            + directory_raw_data)

        ''' 2) Read generated data files: rds - echo sequence '''
        data1 = read_data_file( directory_raw_data + file_name_data1 )
        data2 = read_data_file( directory_raw_data + file_name_data2 )
        time = read_data_file( directory_raw_data + file_name_time )

        # Verify data size
        print( "X: " + str( len(data1)) )
        print( "Y: " + str( len(data1.T)) )

        ''' 3) Data visualization '''
        # Sequence - x-channel
        plot_y(
            data1[:,0],
            time[:,]/2/np.pi,
            png_filename='example_sequence',
            save = False,
            data_dir= directory_figures,
            title= 'Sequenz',
            xlabel= r'Zeit t / $T_0$',
            ylabel= r'M / $m_0$'
        )

        # Signal - x-direction
        plot_y(
            decimate_data(data2[:,0], decimation_factor),
            time[:,decimation_factor]/2/np.pi,
            png_filename='example_signal_Mx',
            save = True,
            data_dir= directory_figures,
            title= 'Signal x-direction',
            xlabel= r'Zeit t / $T_0$',
            ylabel= r'$M_x$ / $m_0$'
        )

```

```

# Signal - y-direction
plot_y(
    decimate_data(data2[:,1], decimation_factor),
    time[:,decimation_factor]/2/np.pi,
    png_filename='example_signal_My',
    save = True,
    data_dir= directory_figures,
    title= 'Signal y-direction',
    xlabel= r'Zeit t / $T_0$',
    ylabel= r'$M_y$ / $m_0$'
)
''' --- END rds_example_figure - RDS evaluation --- '''

''' ----- main() ----- '''

# a) Global plot configurations:
matplotlib.rcParams.update({'font.size': 14})

# b) General Simulation settings

''' Simulation: full path '''
full_path_simulation = '<full_path_to_binary>/rds' # (rds is the c++ simulation programm)
''' Location for simulation results '''
directory_raw_data   = '<full_path_to_output_files>'
directory_figures    = '<full_path_to_generated_graphs>'

''' Configuration file (full path needed) '''
config_file = '<full_path_to_output_files>/rds_default_config.txt'

''' Output file names of Simulation '''
file_name_data1 = 'default_B_rot_plus_B_off.raw' # Sequence
file_name_data2 = 'default_M_ensemble.raw' # Ensemble magnetization over time
file_name_time  = 'default_time_axis.raw' # Time scale
# END General Simulation settings

# c) Function to run simulation and generate plots
rds_example_figure( new_simulation = True, decimation_factor = 1)

#EOF create_figures_example.py

```

11 Veröffentlichungen

Paper

- **M.A. Rückert**, P. Vogel, P.M. Jakob, V.C. Behr – “Numerically Efficient Estimation of Relaxation Effects in Magnetic Particle Imaging,” *Biomed. Tech.*, vol. 58(6), pp. 593-600, Berlin, Dec. 2013. (doi: 10.1515/bmt-2013-0015).
- **M.A. Rückert**, P. Vogel, A. Vilter, W.H. Kullmann, P.M. Jakob, and V.C. Behr – „Rotational Drift Spectroscopy for magnetic particle ensembles,” *IEEE Trans. Magn.*, vol. 51(2), 2015 (DOI:10.1109/TMAG.2014.2334138).
- **M.A. Rückert**, P. Vogel, T. Kampf, W.H. Kullmann, P.M. Jakob, V.C. Behr – „Simulating the Signal Generation of RDS,” *IEEE Trans. Magn.*, vol. 51(2), 2015 (DOI:10.1109/TMAG.2014.2335536).
- P. Vogel, **M.A. Rückert**, P. Klauer, W.H. Kullmann, P.M. Jakob and V.C. Behr – “Traveling Wave Magnetic Particle Imaging,” *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 33(2), pp. 400-407, Feb 2014 (Doi: 10.1109/TMI.2013.2285472).
- P. Vogel & S. Lothar, **M.A. Rückert**, W.H. Kullmann, P.M. Jakob, F. Fidler, V.C. Behr – „MRI meets MPI: a bimodal MPI-MRI-tomograph,” *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 33(10), pp. 1954-1959, Oct. 2014. (DOI: 10.1109/TMI.2014.2327515).
- P. Vogel, **M.A. Rückert**, P. Klauer, W.H. Kullmann, P.M. Jakob, and V.C. Behr – “Traveling Wave Magnetic Particle Imaging for determining the iron-distribution in rock,” *Diffusion-Fundamentals.org*, vol. 22(12), pp. 1-5, 2014.
- P. Vogel, **M.A. Rückert**, P. Klauer, W.H. Kullmann, P.M. Jakob, and V.C. Behr – „Rotating Slice Scanning Mode for Traveling Wave Magnetic Particle Imaging,” *IEEE Trans. Magn.*, vol. 51(2), 2015 (DOI: 10.1109/TMAG.2014.2335255).
- P. Vogel, **M.A. Rückert**, P. Klauer, W.H. Kullmann, P.M. Jakob, and V.C. Behr – „Superspeed Traveling Wave Magnetic Particle Imaging,” *IEEE Trans. Magn.*, vol. 51(2), 2014 (DOI: 10.1109/TMAG.2014.2322897).
- P. Vogel, **M.A. Rückert**, P.M. Jakob, and V.C. Behr – „ μ MPI – Initial Experiments with an Ultra high Resolution MPI,” *IEEE Trans. Magn.*, vol. 51(2), 2015 (DOI: 10.1109/TMAG.2014.2329135).
- P. Klauer, P. Vogel, **M.A. Rückert**, W.H. Kullmann, P.M. Jakob, and V.C. Behr – „Bimodal TWMPI-MRI Hybrid Scanner—Coil Setup and Electronics,” *IEEE Trans. Magn.*, vol. 51(2), 2015 (DOI:10.1109/TMAG.2014.2324180).
- A. Vilter, **M.A. Rückert**, T. Kampf, V.J.S. Sturm, V.C. Behr – „Numerical Simulations of 3D Rotational Drift,” *Int. J. Magn. Part. Imag.*, vol. 2(1), p. 1607001, 2016
- P. Vogel, **M.A. Rückert**, P. Klauer, W.H. Kullmann, P.M. Jakob, V.C. Behr – „First in vivo traveling wave magnetic particle imaging of a beating mouse heart,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 61(18), pp. 6620-6634, 2016
- P. Vogel, T. Kampf, **M.A. Rückert**, V.C. Behr – „Flexible and Dynamic Patch Reconstruction for Traveling Wave Magnetic Particle Imaging,” *Int. J. Magn. Part. Imag.*, vol. 2(2), p. 1611001, 2016
- P. Vogel, **M.A. Rückert**, P. Klauer, S. Herz, T. Kampf, T.A. Bley, V.C. Behr – „Real-time 3D Dynamic Rotating Slice-Scanning Mode for Traveling Wave MPI,” *Int. J. Magn. Part. Imag.*, 3(2), p. 1706001, 2017
- P. Vogel, S. Herz, T. Kampf, **M.A. Rückert**, T.A. Bley, V.C. Behr – „Low Latency Real-time Reconstruction for MPI Systems,” *Int. J. Magn. Part. Imag.*, vol. 3(2), p. 1707002, 2017

- S. Herz, P. Vogel, T. Kampf, **M.A. Rückert**, V.C. Behr, T.A. Bley – „Selective Signal Suppression in Traveling Wave MPI: Focusing on Areas with Low Concentration of Magnetic Particles,“ *Int. J. Magn. Part. Imag.*, vol. 3(2), p. 1709001, 2017
- S. Herz, P. Vogel, K. Kampf, **M.A. Rückert**, S. Veldhoen, V.C. Behr, T.A. Bley – „Magnetic Particle Imaging for Quantification of Vascular Stenoses: A Phantom Study,“ *IEEE Trans. Med. Imag.*, vol. 37(1), pp. 61-67, 2018
- P. Vogel, P. Klauer, **M.A. Rückert**, T.A. Bley, W.H. Kullmann, P.M. Jakob, V.C. Behr – „Dynamic Linear Gradient Array for Traveling Wave Magnetic Particle Imaging,“ *IEEE Trans. Magn.*, vol. 54(2), p. 5300109, 2018
- S. Herz, P. Vogel, P. Dietrich, T. Kampf, **M.A. Rückert**, R. Kickuth, V.C. Behr, T.A. Bley – „Magnetic Particle Imaging Guided Real-Time Percutaneous Transluminal Angioplasty in a Phantom Model,“ *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, vol. 41(7), pp. 1100-1105, 2018
- S. Herz, P. Vogel, T. Kampf, P. Dietrich, S. Veldhoen, **M.A. Rückert**, R. Kickuth, V.C. Behr, T.A. Bley – „Magnetic Particle Imaging-Guided Stenting,“ *J. Endovasc. Ther.*, vol. 26(4), pp. 512-519, 2019
- P. Vogel, J. Markert, **M.A. Rückert**, S. Herz, B. Keßler, K. Dremel, D. Althoff, M. Weber, T.M. Buzug, T.A. Bley, W.H. Kullmann, R. Hanke, S. Zabler, V.C. Behr – „Magnetic Particle Imaging meets Computed Tomography: first simultaneous imaging,“ *Sci. Rep.*, vol. 9(1), p. 12627, 2019
- P. Vogel, **M.A. Rückert**, S.J. Kemp, A.P. Khandhar, R.M. Ferguson, S. Herz, A. Vilter, P. Klauer, T.A. Bley, K.M. Krishnan, V.C. Behr – „Micro-Traveling Wave Magnetic Particle Imaging – Sub-Millimeter Resolution With Optimized Tracer LS-008,“ *IEEE Trans. Magn.*, vol. 55(10), p. 5300207, 2019
- P. Vogel, **M.A. Rückert**, T. Kampf, S. Herz, A. Stang, L. Wöckel, T.A. Bley, S. Dutz, V.C. Behr – „Superspeed Bolus Visualization for Vascular Magnetic Particle Imaging,“ *IEEE Trans. Med. Imag.*, vol. 39(6), pp. 2133-2139, 2020
- P. Vogel, T. Kampf, S. Herz, **M.A. Rückert**, T.A. Bley, V.C. Behr – „Parallel magnetic particle imaging,“ *Rev. Sci. Instrum.*, vol. 91(4), p. 045117, 2020
- P. Vogel, T. Kampf, **M.A. Rückert**, V.C. Behr – „Novel Fabrication Method for Nested Saddle Coils,“ *IEEE Trans. Magn.*, vol. 56(9), pp. 1-6, 2020
- P. Vogel, T. Kampf, S. Herz, **M.A. Rückert**, T.A. Bley, V.C. Behr – „Adjustable Hardware Lens for Traveling Wave Magnetic Particle Imaging,“ *IEEE Trans. Magn.*, vol. 56(11), p. 5300506, 2020
- P. Dietrich, P. Vogel, T. Kampf, **M.A. Rückert**, V.C. Behr, T.A. Bley, S. Herz – „Near real-time magnetic particle imaging for visual assessment of vascular stenosis in a phantom model,“ *Physica Medica*, vol. 81, pp. 210-21, 2021

Konferenzbeiträge – Talks

- **M.A. Rückert**, A. Vilter, P. Vogel, T. Kampf, V.C. Behr – „Zero dead time rotational drift spectroscopy for magnetic particle imaging,“ *Proc. on IWMPPI*, Istanbul, 2015.
- P. Vogel, **M. Rückert**, P. Klauer, W.H. Kullmann, P.M. Jakob, V.C. Behr, "2D Magnetic Particle Imaging with a Traveling Wave," *Proc. ESMRMB*, #78, Leipzig, Germany, 2011 (*MAGMA* 24(s):62, Oct. 2011).
- P. Vogel, **M.A. Rückert**, P. Klauer, W.H. Kullmann, P.M. Jakob, V.C. Behr, "Slicing Frequency Mixed Traveling Wave for 3D Magnetic Particle Imaging," *Proc. on IWMPPI*, p. 231f., Lübeck, Germany, 2012 (*Springer Proceedings in Physics* 140, *Magnetic Particle Imaging*, 231f., Springer, 2012).

- P. Vogel, **M.A. Rückert**, W.H. Kullmann, P.M. Jakob, V.C. Behr – „Slice Scanning Mode for Traveling Wave MPI,“ IEEE Proc. on IWMPI 2013, no. 52, Berkeley, 2013 (IEEE DOI: 10.1109/IWMPI.2013.6528369).
- P. Vogel, S. Lothar, **M.A. Rückert**, W.H. Kullmann, P.M. Jakob, F. Fidler und V.C. Behr – „A First bimodal MPI/MRI tomograph,“ Proc. on ICMRM12, no. O1, Cambridge, England, 2013.
- P. Vogel, S. Lothar, **M.A. Rückert**, W.H. Kullmann, P.M. Jakob, F. Fidler und V.C. Behr – „Magnetic Particle Imaging trifft auf Magnetic Resonance Imaging (MPI meets MRI),“ Proc. DGMP 2013, no. 61, p. 131f., Köln, 2013 – Young Investigator Forum.
- P. Vogel, S. Herz, **M.A. Rückert**, C. Brede, T. Kampf, S. Veldhoen, P.M. Jakob, A. Beilhack, T.A. Bley, V.C. Behr – „First pre-clinical measurements using Traveling Wave Magnetic Particle Imaging and beyond,“ Proc. DGMP 2014, no. 33, p. 73f, Zürich, 2014.
- S. Herz, P. Vogel, **M.A. Rückert**, C. Brede, T. Kampf, S. Veldhoen, P.M. Jakob, A. Beilhack, V.C. Behr, T.A. Bley – „Magnetic Particle Imaging/MRT–Fusionsbildgebung: Machbarkeitsstudie an einem murinen Graft-versus-Host Disease Modell,“ Proc. on Röntgenkongress, vol. 96, Hamburg, 2015.
- P. Klauer, P. Vogel, **M.A. Rückert**, V.C. Behr – „Bimodal TWMPi-MRI Hybrid Scanner – First NMR results,“ Proc. on IWMPI, Istanbul, 2015.
- P. Vogel, A. Vilter, **M.A. Rückert**, P. Klauer, V.C. Behr – „Micro Traveling Wave MPI“ Proc. IWMPI, p. 139, Lübeck, 2016
- T. Kampf, P. Vogel, **M.A. Rückert**, V.C. Behr – „Flexible reconstruction method for Traveling Wave MPI,“ Proc. IWMPI, p. 129, Lübeck, 2016
- P. Vogel, T. Kampf, **M.A. Rückert**, A. Vilter, P.M. Jakob, V.C. Behr – „MPI meets MRI – simultane Akquisition von MPI und MRI Datensätzen,“ Proc. DGMP & DS-ISMRM, p. 275f., Würzburg, 2016
- P. Vogel, **M.A. Rückert**, P. Klauer, S. Herz, T. Kampf, T.A. Bley, V.C. Behr – „Real-time 3D Dynamic Rotational Slice-Scanning Mode for Traveling Wave MPI,“ Proc. IWMPI, p. 125, Prag, Tschechien, 2017
- S. Herz, P. Vogel, T. Kampf, **M.A. Rückert**, V.C. Behr, T.A. Bley – „Selective Signal Suppression in MPI: Focusing on Areas of high Signal Intensity Range,“ Proc. IWMPI, p. 95, Prag, Tschechien, 2017
- J. Markert, P. Vogel, **M.A. Rückert**, F. Piekarek, B. Kessler, T.A. Bley, S. Zabler, T.M. Buzug, V.C. Behr, W.H. Kullmann – „MPI meets CT: first hybrid scanner design,“ Proc. IWMPI, p. T14, Hamburg, 2018
- P. Vogel, T. Kampf, S. Herz, **M.A. Rückert**, T.A. Bley, V.C. Behr – „Parallel Magnetic Particle Imaging,“ Proc. IWMPI, T36, Hamburg, 2018
- **M.A. Rückert**, P. Vogel, T. Kampf, S. Herz, T.A. Bley, V.C. Behr – „Adaptive hardware lens for Traveling Wave MPI,“ Proc. IWMPI, p. T12, Hamburg, 2018
- P. Vogel, **M. Rückert**, V. Behr – „MPS-Maus – Mobiles Magnetspektrometer,“ Proc. DGMP & DS-ISMRM, p. V149, Nürnberg, 2018
- P. Vogel, **M.A. Rückert**, T. Kampf, S. Herz, T.A. Bley, V.C. Behr – „Enhancements for Traveling Wave Magnetic Particle Imaging,“ Proc. DGBMT, p. C3.4, Aachen, 2018
- P. Vogel, **M.A. Rückert**, V.C. Behr – „MPS-mouse: first mobile Magnetic Particle Spectrometer,“ Proc. DGBMT, p. C3.6, Aachen, 2018
- S. Herz, P. Vogel, T. Kampf, P. Dietrich, **M.A. Rückert**, S. Veldhoen, A. Kosmala, R. Kickuth, V.C. Behr, T.A. Bley – „Magnetic Particle Imaging (MPI)-Guided Percutaneous Transluminal Angioplasty in an Iliac Artery Phantom Model,“ Proc. RSNA, pp. R513-11, Chicago/Illinois, USA, 2018

- S. Herz, P. Vogel, T. Kampf, P. Dietrich, **M.A. Rückert**, R. Kickuth, V.C. Behr, T.A. Bley – „Percutaneous transluminal angioplasty (PTA): MPI vs. X-ray guidance,“ Proc. IWMPI, p. 161f., New York, USA, 2019
- P. Vogel, J. Markert, **M.A. Rückert**, S. Herz, B. Keßler, K. Dremel, D. Althoff, M. Weber, T.M. Buzug, T.A. Bley, W.H. Kullmann, R. Hanke, S. Zabler, V.C. Behr – „MPI meets CT: first hybrid MPI-CT scanner,“ Proc. IWMPI, p. 9f., New York, USA, 2019
- P. Vogel, T. Kampf, **M.A. Rückert**, C. Grüttner, A. Kowalski, H. Teller, V.C. Behr – „synomag(R): The New High-Performance Tracer for Magnetic Particle Imaging,“ Proc. IWMPI, p. 219f. New York, USA, 2019
- P. Vogel, **M.A. Rückert**, M. Dahsler, H. Brand, T. Kampf, V.C. Behr – „Magnetic Particle Imaging using Toroidal Vortex Rotation of Halbach Rings,“ Proc. ICMRM, p. 54, France, 2019
- P. Vogel, S. Herz, **M.A. Rückert**, T. Kampf, T.A. Bley, V.C. Behr – „Kardiovaskuläre Intervention mit Magnetic Particle Imaging,“ Proc. DS-ISMRM, p. V4, Kiel, 2019
- P. Vogel, S. Herz, **M. Rückert**, T. Kampf, T.A. Bley, V. Behr – „MPI-geführtes Stenting,“ Proc. DGMP, p. 155f. (V85), Stuttgart, 2019
- P. Vogel, J. Markert, M.A. Rückert, S. Herz, B. Keßler, K. Dremel, D. Althoff, M. Weber, T. Buzug, T.A. Bley, W.H. Kullmann, R. Hanke, S. Zabler, V. Behr – „MPI trifft CT – erste simultane Bilder aus zwei Welten,“ Proc. DGMP, p. 27f. (V5), Stuttgart, 2019

Konferenzbeiträge – Postertalks, ePoster

- **M. Rueckert**, R. Otazo, S. Posse, "GRAPPA Reconstruction of Sensitivity Encoded 2D and 3D Proton Echo Planar Spectroscopic Imaging (PEPSI) with SNR Adaptive Recalibrating", Proc. ISMRM, #296, Seattle/Washington, USA, 2006.
- **M.A. Rückert**, T. Kampf, W.H. Kullmann, P.M. Jakob, V.C. Behr, "Direct Detection of SPIO Labeled Stem Cells", Proc. ISMRM, #909, Honolulu/Hawaii, USA, 2009.
- **M.A. Rückert**, P. Vogel, A. Vilter, W.H. Kullmann, P.M. Jakob, and V.C. Behr – „Rotational Drift Spectroscopy,“ Proc. on IWMPI 14, Berlin, 2014.
- **M.A. Rückert**, P. Vogel, P.M. Jakob, V.C. Behr – „Simulating and Modeling Relaxation Effects in Magnetic Particle Imaging,“ Proc. on IWMPI, Berlin, 2014.
- **M.A. Rückert**, P. Vogel, T. Kampf, W.H. Kullmann, P.M. Jakob, V.C. Behr – „Simulating the Signal Generation of RDS“, Proc. on IWMPI, Berlin, 2014
- P. Klauer, **M.A. Rückert**, P. Vogel, W.H. Kullmann, P.M. Jakob, V.C. Behr, "Magnetic Particle Imaging: Linear Gradient Array for Imaging with a Traveling Wave," Proc. on ISMRM, vol. 19, p. 3783, Montreal, Canada, 2011.
- V.C. Behr, T. Kampf, J-P. Gehrcke, **M.A. Rückert**, P. Vogel, W.H. Kullmann, P.M. Jakob, "Non-Linear Concentration Effects in Magnetic Particle Imaging," Proc. on ISMRM, vol. 19, p. 1437, Montreal, Canada, 2011.
- P. Vogel, **M.A. Rückert**, P. Klauer, W.H. Kullmann, P.M. Jakob and V.C. Behr – “3D Magnetic Particle Imaging with Traveling Wave,” Proc. on ISMRM, vol. 20, p. 2785, Melbourne, Australia, 2012.
- P. Vogel, **M.A. Rückert**, P. Klauer, W.H. Kullmann, P.M. Jakob, and V.C. Behr – “Traveling Wave Magnetic Particle Imaging for determining the iron-distribution in rock,” MRPM12, Wellington, New Zealand, 2014.
- P. Vogel, **M.A. Rückert**, P. Klauer, W.H. Kullmann, P.M. Jakob, and V.C. Behr – „Projected Slice Scanning Mode for Traveling Wave Magnetic Particle Imaging,“ Proc. on IWMPI 14, Berlin.
- P. Vogel, **M.A. Rückert**, P. Klauer, W.H. Kullmann, P.M. Jakob, and V.C. Behr – „Superspeed Traveling Wave Magnetic Particle Imaging,“ Proc. on IWMPI 14, Berlin.

- S. Herz, P. Vogel, **M.A. Rückert**, C. Brede, T. Kampf, S. Veldhoen, P.M. Jakob, A. Beilhack, V.C. Behr, T.A. Bley – „Visualizing Immune Processes with 3D Magnetic Particle / Magnetic Resonance Fusion Imaging: Proof of Concept in a Murine Graft-versus-Host Disease Model,” Proc. on RSNA, MI232-SD-THA2, Chicago, 2015
- P. Vogel, S. Lothar, **M.A. Rückert**, W.H. Kullmann, P.M. Jakob, F. Fidler und V.C. Behr – „MPI meets MRI – A first MRI/MPI hybrid scanner,” Proc. on ISMRM, vol. 21, p. 4836, Milan, 2014.
- P. Vogel, **M.A. Rückert**, V.C. Behr – “3D-GUI Simulation Environment for MPI,” Proc. IWMPI, p. 95, Lübeck, 2016
- P. Klauer, E. Rommel, P. Vogel, **M.A. Rückert**, V.C. Behr – “Bimodal TWMPI-MRI hybrid scanner – first MRI results,” Proc. IWMPI, p. 29, Lübeck, 2016
- P. Vogel, **M.A. Rückert**, V.C. Behr – “MPI Cube – fully 3D field free line scanner,” Proc. IWMPI, p. 26, Lübeck, 2016
- A. Vilter, **M.A. Rückert**, T. Kampf, V.J.F. Sturm, V.C. Behr – “RDS Toolbox – Simulation of 3D Rotational Drift,” Proc. IWMPI, p. 64, Lübeck, 2016
- P. Vogel, T. Kampf, **M.A. Rückert**, A. Vilter, P.M. Jakob, V.C. Behr – “MPI meets MRI – simultaneous measurement of MPI and MRI signals,” Proc. IWMPI, p. 69, Lübeck, 2016
- **M.A. Rückert**, A. Vilter, P. Vogel, V.C. Behr – “Rotational Drift Spectroscopy (RDS): Measuring Fast Relaxing Magnetic Nanoparticle Ensembles,” Proc. IWMPI, p. 90, Lübeck, 2016
- P. Vogel, **M.A. Rückert**, T. Kampf, S. Herz, V.C. Behr, T.A. Bley – “Real-time Reconstruction for (TW)MPI Systems,” Proc. IWMPI, P09, p. 47, Prag, Tschechien, 2017
- S. Herz, P. Vogel, **M.A. Rückert**, V.C. Behr – “MPI Arthrography – Proof of Principle in a Phantom Study,” Proc. IWMPI, P21, Hamburg, 2018
- F. Piekarek, P. Vogel, **M.A. Rückert**, J. Markert, T. Kampf, T.A. Bley, V.C. Behr – “iMPI – inverted Magnetic Particle Imaging,” Proc. IWMPI, P34, Hamburg, 2018
- P. Szwargulski, P. Vogel, **M.A. Rückert**, M. Straub, M. Gräser, T. Knopp, V. Schulz, V.C. Behr – “Towards Standardized MPI Measurements,” Proc. IWMPI, P30, Hamburg, 2018
- T. Kampf, P. Vogel, S. Herz, **M.A. Rückert**, T.A. Bley, V.C. Behr – “A comparison of image-based systems matrices,” Proc. IWMPI, P10, Hamburg, 2018
- **M.A. Rückert**, P. Vogel, V.C. Behr – “WOTAN – low cost ultra small formfactor console for MPI,” Proc. IWMPI, P36, Hamburg, 2018
- P. Vogel, F. Fidler, S. Herz, F. Piekarek, J. Markert, **M.A. Rückert**, W.H. Kullmann, T.A. Bley, V.C. Behr – “Hybrid Gradiometer Design for Traveling Wave Magnetic Particle Imaging,” Proc. IWMPI, P35, Hamburg, 2018
- P. Vogel, **M.A. Rückert**, V.C. Behr – “First MPS Mobile Universal Surface Explorer,” Proc. IWMPI, p. 47f., New York, USA, 2019
- P. Vogel, **M.A. Rückert**, H. Brand, T. Kampf, V.C. Behr – “MPS MOUSE for SPION Specification and Standardization,” Proc. ISMAP, p. 22, Ilmenau, 2019
- P. Vogel, S. Herz, **M.A. Rückert**, T. Kampf, T.A. Bley, V.C. Behr – “iMPI – Dedizierter Magnetic Particle Imaging Scanner für kardiovaskuläre Intervention,” Prock DGMP, p. 270f. (P64), Stuttgart, 2019
- P. Vogel, S. Herz, **M. Rückert**, T. Kampf, T.A. Bley, V. Behr – “MPS-MOUSE – Mobiles Messinstrument für die Detektion erkrankter Wächterlymphknoten,” Proc. DGMP, p. 218f. (P30), Stuttgart, 2019

Patente

- **Martin Rückert**, Volker C. Behr, “Imaging method using magnetic small particles, and corresponding device,” DE102010013900B4, EP2552310B1, US9488649B2, 2010
- **Martin Rückert**, Volker C. Behr, Thomas Kampf, “Method for determining the presence of an analyte by means of small magnetic particles, and corresponding device,” DE102010013900B4, EP2553455B1, US9869674B2, 2010

12 Danksagung

Die Fertigstellung dieser Arbeit war nur deshalb möglich, weil die bereitwillige Unterstützung eines großartigen Umfelds vorhanden war. Zuallererst widmet sich mein Dank an Prof. Dr. Volker Behr, Prof. Dr. Peter Jakob und Prof. Dr. Walter Kullmann, dank deren Einsatzes das Projekt überhaupt entstehen konnte. Mein Dank geht an die Leute, die bei der Umsetzung der Arbeit direkt beteiligt waren, wie Anna Vilter, Dr. Thomas Kampf, Dr. Volker Sturm, den Mitarbeitern der Mechanik- und Elektronikwerkstatt der Physik und ganz besonders Dr. Patrick Vogel.

Mein Dank gilt auch allen, die bei den Experimenten und Diskussionen mit Rat und Tat zur Seite standen, wie Dr. Steffen Lothar, Peter Klauer, Andreas Fries, Alexander Wischnewski, Oliver Radestock, Tobias Bausenwein, Johannes Taub, Dr. Uvo Hölscher, Dr. Thomas Basse Lüsebrink, Dr. René Kullock, Dr. Eberhard Rommel, Dr. Florian Fidler und besonders Sabine Voll.

Nicht unerwähnt bleiben darf das gesamte Umfeld der EP5 und die sehr lebhaft Atmosphäre im Raum A032, was einen nicht unbeträchtlichen Teil an Motivation mitgeliefert hat.

Schließlich möchte ich mich vor allem bei meinen Eltern bedanken, die mich über den gesamten Zeitraum begleitet haben. Ohne diese Unterstützung wäre diese Arbeit wohl nie ins Ziel gelangt.

13 Literaturverzeichnis

- [1] M. Colombo, S. Carregal-Romero, M.F. Casula, L. Gutiérrez, M.P. Morales, I.B. Böhm, J.T. Heverhagen, D. Prospero and W.J. Parak, "Biological applications of magnetic nanoparticles," *Chem. Soc. Rev.*, Nr. 41(11), pp. 4306-4334, April 2012.
- [2] B. Zheng, M.P. von See, E. Yu, B. Gunel, K. Lu, T. Vazin, D.V. Schaffer, P.W. Goodwill and S.M. Conolly, "Quantitative Magnetic Particle Imaging Monitors the Transplantation, Biodistribution, and Clearance of Stem Cells In Vivo," *Theranostics*, Nr. 6(3), pp. 291-301, January 2016.
- [3] K.M. Krishnan, "Biomedical Nanomagnetism: A Spin Through Possibilities in Imaging, Diagnostics, and Therapy," *IEEE Trans Magn.* Nr. 46(7), pp. 2523-2558, July 2010.
- [4] Y. Chen, A.G. Kolhatkar, O. Zenasni, S. Xu and T.R. Lee, "Biosensing Using Magnetic Particle Detection Techniques," *Sensors (Basel)*, Nr 17(10), p. 2300, October 2017.
- [5] S.D. Anderson, V.V. Gwenin and C.D. Gwenin, "Magnetic Functionalized Nanoparticles for Biomedical, Drug Delivery and Imaging Applications," *Nanoscale Res. Lett.*, Nr 188(14), May 2019.
- [6] H. Nosrati, M. Salehiabar, M. Fridoni, M. Abdollahifar, H.K. Manjili, S. Davaran and H. Danafar, "New Insight about Biocompatibility and Biodegradability of Iron Oxide Magnetic Nanoparticles: Stereological and In Vivo MRI Monitor," *Scientific Reports*, Nr. 9, p. 7173. May 2019.
- [7] R. Lawaczeck, H. Bauer, T. Frenzel, M. Hasegawa, Y. Ito, K. Kito, N. Miwa, H. Tsutsui, H. Vogler and H.J. Weinmann, "Magnetic iron oxide particles coated with carboxydextran for parenteral administration and liver contrasting. Pre-clinical profile of SH U555A," *Acta Radiol.*, Nr. 38, pp. 584-97, July 1997.
- [8] P. Reimer and T. Balzer, "Ferucarbotran (Resovist): a new clinically approved RES-specific contrast agent for contrast-enhanced MRI of the liver: properties, clinical development, and applications," Nr. 13(6), pp. 1266-76, Juni 2003.
- [9] J.M. Perez, L. Josephson, T. O'Loughlin, D. Högemann and R. Weissleder, "Magnetic Relaxation Switches Capable of Sensing Molecular Interactions," *Nature Biotech.*, Nr 20, pp. 816-820, July 2002.
- [10] H. Lee, E. Sun, D. Ham and R. Weissleder, "Chip-NMR biosensor for detection and molecular analysis of cells," *Nature Med.*, Nr. 14, pp. 869-874, July 2008.
- [11] J.B. Haun, C.M. Castro, R. Wang, V.M. Peterson, B.S. Marinelli, H. Lee and R. Weissleder, "Micro-NMR for Rapid Molecular Analysis of Human Tumor Samples," *Science Trans. Med.*, Nr. 3(71), Februar 2011.

- [12] B.H. McNaughton, R.R. Agayan, J.X. Wang and R. Kopelman, "Physiochemical microparticle sensors based on nonlinear magnetic oscillations," *Sensors and Actuators B*, Nr. 121, pp. 230-340, January 2007.
- [13] B.H. McNaughton, R.R. Agayan, R. Clarke, R.G. Smith and R. Kopelman, "Single bacterial cell detection with nonlinear rotational frequency shifts of driven magnetic microspheres," *Appl. Phys. Lett.*, Nr 91, p. 224105, November 2007.
- [14] P. Kinnunen, I. Sinn, B.H. McNaughton and R. Kopelman, "High frequency asynchronous magnetic bead rotation for improved biosensors," *Appl. Phys. Lett.*, Nr. 97, p. 223701, November 2010.
- [15] P. Laurent, J.F. Fagnard, B. Vanderheyden, N.H. Babu, D.A. Cardwell, M. Ausloos and P. Vanderbemden, "An AC susceptometer for the characterization of large, bulk superconducting samples," *Meas. Sci. Technol.*, Nr. 19, p. 085705, July 2008.
- [16] C.V. Topping and S.J. Blundell, "A.C. susceptibility as a probe of low-frequency magnetic dynamics," *J. Phys.: Condens. Matter*, Nr. 31, p. 013001 (27pp), November 2018.
- [17] F. Wiekhorst, U. Steinhoff, D. Eberbeck and L. Trahms, "Magnetorelaxometry Assisting Biomedical Applications of Magnetic Nanoparticles," *Pharm. Res.*, Nr. 29(5), pp. 1189-1202, December 2011.
- [18] S. Biederer, T. Knopp, T.F. Sattel, K. Lütke-Buzug, B. Gleich, J. Weizenecker, J. Borgert and T.M. Buzug, "Magnetization response spectroscopy of superparamagnetic nanoparticles for magnetic particle imaging," *J. Phys. D: Appl. Phys.*, Nr. 42, p. 205007, September 2009.
- [19] J. Dieckhoff, M. Schilling and F. Ludwig, "Fluxgate based detection of magnetic nanoparticle dynamics in a rotating magnetic field," *Appl. Phys. Lett.*, Nr. 99(11), pp. 112501-112501-3, September 2011.
- [20] T. Yoshida, K. Enpuku, J. Dieckhoff and M. Schilling, "Magnetic fluid dynamics in a rotating magnetic field," *J. Appl. Phys.*, Nr. 111(5), March 2012.
- [21] J.H. Dieckhoff, "Magnetic Nanoparticles in Rotating Magnetic Fields," Dissertation (Technische Universität Braunschweig), 2015.
- [22] T. Knopp, N. Gdaniec and M. Möddel, "Magnetic particle imaging: from proof of principle to preclinical applications," *Phys. Med. Biol.*, Nr. 62(14), pp. R124-R178, Juni 2017.
- [23] K. Wu, J. Liu, R. Saha, D. Su, V.D. Krishna, M.C. Cheeran and J. Wang, "Magnetic Particle Spectroscopy for Detection of Influenza A Virus Subtype H1N1," *ACS Appl. Mater Interfaces*. Nr. 12(12), pp. 13686-13697, March 2020.
- [24] K. Wu, J. Liu, D. Su and R. Saha, "Single-core Or Multi-core? A Mini Review on Magnetic Nanoparticles for Magnetic Particle Spectroscopy-based Bioassays," *ACS 'Appl. Nano Mater.*, Nr. 3(6), pp. 4972-4989, May 2020.

- [25] A. Coene, J. Leliaert, M. Liebl, N. Löwa, U. Steinhoff, G. Creveceour, L. Dupré and F. Wiekhorst, "Multi-color magnetic nanoparticle imaging using magnetorelaxometry," *Phys. Med. Biol.*, Nr. 62(8), pp. 3139-3157, April 2017.
- [26] B. Gleich and J. Weizenecker, "Tomographic imaging using the nonlinear response of magnetic particles," *Nature*, Nr. 435, pp. 1214-1217, June 2005.
- [27] J. Rahmer, A. Halkola, B. Gleich, I. Schmale and J. Borgert, "First experimental evidence of the feasibility of multi-color magnetic particle imaging," *Phys. Med. Biol.*, Nr. 60(5), pp. 1775-91, March 2015.
- [28] E.M. Haacke, R.W. Brown, M.R. Thompson and R. Venkatesan, "Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design," Wiley-Blackwell, (2. Auflage) 2014.
- [29] Z. Brady, M.L. Taylor, M. Haynes, M. Whitaker, A. Mullen, L. Clews, M. Partridge, R.J. Hicks and J.V. Trapp, "The clinical application of PET/CT: a contemporary review," *Australas. Phys. Eng. Sci. Med.*, Nr. 31(2), pp. 90-109, June 2008.
- [30] W.F. Brown, "Thermal fluctuations of a single-domain particle," *Phys. Rev.*, Nr. 130, pp. 1677-1686, June 1963.
- [31] S. Chikazumi and S.H. Charap, "Physics of magnetism," Wiley, 1964.
- [32] W.T. Coffey, Y.P. Kalmykov and J.T. Waldron, "The Langevin equation," World Scientific, (2. Auflage) 2004.
- [33] S. Mørup and M.F. Hansen, "Handbook of Magnetism and Advanced Magnetic Materials," Kap. Superparamagnetic Particles, Wiley, Vol. 4, 2007.
- [34] D.I. Hoult and R.E Richards, „The signal-to-noise ratio of the nuclear magnetic resonance experiment," *J Magn. Reson*, Nr. 24(71), pp. 71-85, 1976.
- [35] T. Knopp, T.F. Sattel, S. Biederer, J. Rahmer, J. Weizenecker, B. Gleich, J. Borgert and T.M. Buzug, "Model-based reconstruction for magnetic particle imaging," *IEEE Trans. Med. Imaging*, Nr. 29(1), pp. 12-8, January 2010.
- [36] H. Risken and F. Till, "The Fokker-Planck Equation: Methods of Solution and Applications," Springer, 1996.
- [37] M.A. Rückert, P. Vogel, P.M. Jakob and V.C. Behr, „Numerically efficient estimation of relaxation effects in magnetic particle imaging," *Biomed. Tech.*, Nr. 58(6), pp. 593-600, December.
- [38] P.W. Goodwill and S.M. Conolly, „Multidimensional X-space magnetic particle imaging," *IEEE Trans. Med. Imaging*, Nr. 28, pp. 1231-1237, September 2011.
- [39] R. Hergt, S. Dutz and M. Zeisberger, „Validity limits of the Néel relaxation model of magnetic nanoparticles for hyperthermia," *Nanotech*, Nr. 21, p. 015706, January 2010.

- [40] R.J. Deissler, Y. Wu and M.A. Martens, "Dependence of Brownian and Néel relaxation times on magnetic field strength," *Med. Phys.*, Nr. 41(1), p. 012301, January 2014.
- [41] S.B. Trisnanto and Y. Kitamoto, "Field-dependent Brownian relaxation dynamics of a superparamagnetic clustered-particle suspension," *Phys. Rev. E*, Nr. 90, p. 032306, September 2014.
- [42] J. Dieckhoff, D. Eberbeck, M. Schilling and F. Ludwig, "Magnetic-field dependence of Brownian and Néel relaxation times," *J. Appl. Phys.*, Nr. 119, pp. 043903, January 2016.
- [43] T. Knopp, S. Biederer and T.F. Sattel, „Trajectory analysis for magnetic particle imaging,“ *Phys. Med. Biol.*, Nr. 54, pp. 385-397, February 2009.
- [44] L.R. Croft, P.W. Goodwill and S.M. Conolly, „Relaxation in x-space magnetic particle imaging,“ *IEEE Trans. Med. Imaging*, Nr. 28, pp. 2335-234, September 2012.
- [45] P.W. Goodwill, A. Tamrazian, L.R. Croft, C.D. Lu, E.M. Johnson, R. Pidaparathi, R.M. Ferguson, A.P. Khandhar, K.M. Krishnan and S.M. Conolly, "Ferromagnetic relaxometry for magnetic particle imaging," *Appl. Phys. Lett.*, Nr. 98, p. 262502, June 2011.
- [46] I. Schmale, J. Rahmer, B. Gleich, J. Borgert and J. Weizenecker, "Point Spread Function Analysis of Magnetic Particles," In: T.M. Buzug, J. Borgert, "Magnetic particle Imaging," *Springer Proceedings in Physics*, Nr. 140, pp. 287-292, 2012.
- [47] A.M. Rauwerdink and J.B. Weaver, "Viscous effects on nanoparticle magnetization harmonics," *J. Magn. Magn. Mat.*, Nr. 322(6), pp 609-613, March 2010.
- [48] Z.W. Tay, D.W. Hensley, E.C. Vreeland, B. Zheng and S.M. Conolly, "The relaxation wall: experimental limits to improving {MPI} spatial resolution by increasing nanoparticle core size," *Biomed. Phys. Eng. Express*, Nr. 3, p. 035003, April 2017.
- [49] P. Vogel, T. Kampf, M.A. Rückert, C. Grüttner, H. Teller and V.C. Behr, „synomag®: The new High-Performance Tracer for MPI,“ *Proc. on IWMPi*, Nr. 9(173), 2019.
- [50] M. Davids, B. Guérin, M. Malzacher, L.R. Schad and L.L. Wald, "Predicting Magnetostimulation Thresholds in the Peripheral Nervous System using Realistic Body Models," *Scientific Reports*, Nr. 7, p. 5316, July 2017.
- [51] O.B. Demirel and E.U. Saritas, "Effects of Duty Cycle on Magnetostimulation Thresholds in MPI," *IJMPI*, Nr. 1(3), p. 1703010, November 2016.
- [52] E. Heim, F. Ludwig and M. Schilling, "Binding assays with streptavidin-functionalized superparamagnetic nanoparticles and biotinylated analytes using fluxgate magnetorelaxometry," *J. Magn. Magn. Mater.*, Nr. 321, pp. 1628–1631, 2009.
- [53] N.H. Markides, M. Rotherham and A.J. El Haj, "Biocompatibility and Toxicity of Magnetic Nanoparticles in Regenerative Medicine," *J. Nanomat.*, Nr. 2012, p. 614094, August 2012.

- [54] R.N. Grass, E. Athanassiou and W.J. Stark, "Covalently Functionalized Cobalt Nanoparticles as a Platform for Magnetic Separations in Organic Synthesis," *Angewandte Chemie*, Nr. 26(46), pp. 4909-4912, June 2007.
- [55] Q. Li, C.W. Kartikowati, S. Horie and T. Ogi, "Correlation between particle size/domain structure and magnetic properties of highly crystalline Fe₃O₄ nanoparticles," *Scientific Reports*, Nr. 9894(7), August 2017.
- [56] D. Lisjak and A. Mertelj, "Anisotropic magnetic nanoparticles: A review of their properties, syntheses and potential applications," *Prog. in Mat. Science*, Vol. 95, pp. 286-328, June 2018.
- [57] E.C. Stoner and E.P. Wohlfarth, "A Mechanism of Magnetic Hysteresis in Heterogeneous Alloys," *Philosophical transactions of the Royal Society of London, Series A, Mathematical and Physical Sciences*, Nr. 826(240), pp. 599-642, May 1948.
- [58] R. Birringer, H. Wolf, C. Lang, A. Tschöpe and A. Michels, "Magnetic Nanorods: Genesis, Self-Organization and Applications," *Z. Phys. Chem.*, Nr. 222, pp. 229-255, 2008.
- [59] N.L. Adolphi, D.L. Huber, J.E. Jaetao, H.C. Bryant, D.M. Lovato, D.L. Fegan, E.L. Venturini, T.C. Monson, T.E. Tessier, H.J. Hathaway, C. Bergemann, R.S. Larson and E.R. Flynn, "Characterization of magnetite nanoparticles for SQUID-relaxometry and magnetic needle biopsy," *J. Magn. Magn. Matter*, Nr. 321(10), pp. 1459-1464, May 2009.
- [60] W. Nolting, "Theoretical Physics 1 - Classical Mechanics," Springer, 2016.
- [61] D.B. Reeves and J.B. Weaver, "Simulations of magnetic nanoparticle Brownian motion," *J. Appl. Phys.*, Nr. 12(112), p. 124311, November 2012.
- [62] B.H. McNaughton, K.A. Kehbein, J.N. Anker and R. Kopelman, "Sudden Breakdown in Linear Response of a Rotationally Driven Magnetic Microparticle and Application to Physical and Chemical Microsensing," *J. Phys. Chem. B*, 110, 38, pp. 18958-18964, June 2006.
- [63] B.H. McNaughton and R. Kopelman, "NON-LINEAR ROTATION RATES OF REMOTELY DRIVEN PARTICLES AND USES THEREOF," Patent, US2008220411 (A1) — 2008-09-11
- [64] I.N. Bronstein et al., "Taschenbuch der Mathematik," Harri Deutsch Verlag, S. 1069, Nr. 305, 1997.
- [65] P. Reimann, C. Van den Broeck, H. Linke, P. Hänggi, J.M. Rubi and A. Pérez-Madrid, "Giant acceleration of free diffusion by use of tilted periodic potentials," *Phys. Rev. Lett.*, 87, 1, p. 010602, June 2001.
- [66] M. Evstigneev, O. Zvyagolskaya, S. Bleil, R. Eichhorn, C. Bechinger and P. Reimann, "Diffusion of colloidal particles in a tilted periodic potential: Theory versus experiment," *Phy. Rev. E*, 77, p. 041107, April 2008.
- [67] J.P. Gehrcke, "Characterization of the Magnetic Particle Imaging Signal Based on Theory, Simulation, and Experiment," Master Thesis (Universität Würzburg), 2010.

- [68] V.C. Behr, T. Kampf, J-P. Gehrcke, M.A. Rückert, P. Vogel, W.H. Kullman and P.M. Jakob, "Non-Linear Concentration Effects in Magnetic Particle Imaging," Proc. ISMRM, Nr. 1437, 2011.
- [69] S. Ota, T. Yamada and Y. Takemura, "Dipole-dipole interaction and its concentration dependence of magnetic fluid evaluated by alternating current hysteresis measurement," J. Appl. Phys., 117, p. 17D713, March 2015.
- [70] W.T. Coffey, Y.P. Kamykov and J.T. Waldron, "The Langevin Equation," World Scientific, (2. Auflage) 2004.
- [71] M.A. Rückert, A. Vilter, P. Vogel, T. Kampf and V.C. Behr, "Zero Dead Time Rotational Drift Spectroscopy for Magnetic Particle Ensembles," IWMPi 2015, Istanbul.
- [72] M. Dahsler, "Magnetic Particle Spectroscopy in elliptisch polarisierten Feldern," Master Thesis (Universität Würzburg), 2019.
- [73] J. Weizenecker, "The Fokker-Planck equation for coupled Brown-Néel-rotation," Phys. Med. Biol., 63, 3, p. 035004, January 2018.
- [74] A. Vilter, M.A. Rückert, T. Kampf, J.F. Sturm and V.C. Behr, "Numerical Simulations of 3D Rotational Drift," Int. J. Mag. Part. Imag., Nr. 1(2), 2016.
- [75] E. Yu, E.U. Saritas and S.M. Conolly, "Comparison of magnetostimulation limits for axial and transverse drive fields in MPI," IWMPi 2013.
- [76] I. Schmale, B. Gleich, J. Rahmer, C. Bontus, J. Schmidt and J. Borgert, "MPI Safety in the View of MRI Safety Standards," IEEE Trans. Magn., Nr. 2(51), March 2015.
- [77] P.W. Goodwill, K. Lu, B. Zheng and S.M. Conolly, "An x-space magnetic particle imaging scanner," Rev. Scien. Instr., Nr. 83(3), p. 033708, March 2012.
- [78] S. Caspani, R. Magalhães, J.P. Araujo and C. Sousa, "Magnetic Nanomaterials as Contrast Agents for MRI," Materials (Basel), Nr. 13(11), April 2020.
- [79] H. Zumbahlen, "Basic Linear Design, Chapter 8 - Analog filters," Analog Devices, 2007.
- [80] QUCS-Team, „QUCS,“ [Online]. Available: <http://qucs.sourceforge.net/index.html>. [Zugriff am 18.12.2020].
- [81] W. Böge, "Signal- und Systemtheorie," In: W. Böge, Vieweg Handbuch Elektrotechnik, Vieweg+Teubner Verlag, 2002.
- [82] J.R. Stephens, J.S. Beveridge and M.E. Williams, "Analytical methods for separating and isolating magnetic nanoparticles," Phys. Chem. Chem. Phys., Nr. 14, pp. 3280-3289, October 2012.
- [83] D. Faivre and D. Schüler, "Magnetotactic Bacteria and Magnetosomes," Chem. Rev., Nr. 108, pp. 4875-4898, October 2008.
- [84] arma.sourceforge.net (aufgerufen am 17.2.2021)
- [85] <https://www.netlib.org> (aufgerufen am 17.2.2021)

-