

Magnetische Nanopartikel für Anwendungen in biochemischer Analytik und medizinischer Diagnostik

Magnetic Nanoparticles for applications in biochemical analysis and medical diagnosis

Prof. Dr. Meinhard Schilling, Dr. Frank Ludwig, Institut für Elektrische Messtechnik und Grundlagen der Elektrotechnik, TU Braunschweig, Braunschweig, Deutschland, m.schilling@tu-bs.de

Kurzfassung

Die Markierung biologisch oder chemisch interessanter Objekte durch magnetische Nanoteilchen ermöglicht es, ihre Konzentrationen berührungslos auch in undurchsichtigen Medien zu messen und diese Objekte über den Einsatz von Gradientenfeldern magnetisch zu manipulieren. Über eine Funktionalisierung mit Antikörpern können die Nanopartikel für hochspezifische Markierungen in der Biologie eingesetzt werden. Neue Messverfahren für den Einsatz von magnetischen Nanoteilchen in Immunoassays, in der Bildgebung und für die Wirkstofffreisetzung von Medikamenten werden untersucht.

Abstract

Determination of the concentration of interesting biological or chemical objects in opaque media can be achieved with help of magnetic markers. For this purpose magnetic nanoparticles can be attached by specific antibody bindings to target molecules, cells and surfaces and the marker magnetic field can be contactlessly measured. In addition, these magnetic markers can be manipulated by magnetic gradient fields. New measurement procedures for application of magnetic nanoparticles in immunoassays, in molecular imaging and for drug delivery in therapy are under investigation.

1 Einleitung

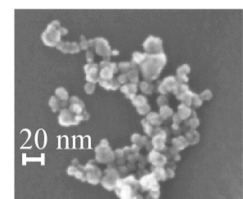
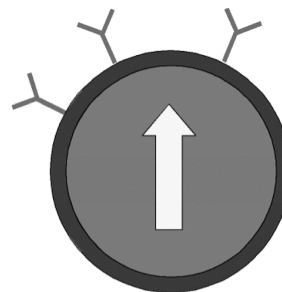
Magnetische Nanoteilchen werden meistens als sogenannte Ferrofluide in Lösungsmitteln suspendiert eingesetzt. Die Herstellung kann sowohl aus der Gasphase, als auch aus der Flüssigphase erfolgen. Große Mengen werden meistens mit Fällungsreaktionen in Lösungen hergestellt. Dabei sind in den meisten Anwendungen schmale Verteilungen der Teilchendurchmesser, magnetischen Momente und Funktionalisierungseigenschaften erwünscht. Der Einsatz verdünnter Ferrofluide außerhalb der technischen Verfahren soll hier diskutiert werden und dazu werden Nachweis- und Trennverfahren für Biologie, Biochemie und Medizin vorgestellt.

2 Magnetische Nanopartikel

Magnetische Nanoteilchen (MNP) bestehen aus magnetischem Material und haben einen Durchmesser unterhalb von 50 nm. Sie sind damit etwa so groß wie große biochemische Moleküle, z.B. große Proteinkomplexe. Damit können sie an viele Stellen im Körper vordringen, wo größere Partikel nicht hingelangen können.

Auf Grund ihrer geringen Abmessungen sind magnetische Nanoteilchen eindomänig. Sie sind so klein, dass ohne äußeres Magnetfeld kein anhaltender Magnetismus mehr messbar ist, da die magnetische Richtung der Atome sich nicht mehr an der kristallinen Struktur orientieren kann: Sie sind superparamagnetisch.

Legt man jedoch ein externes Magnetfeld an, so zeigen sie die Material bedingt erwartete starke Magnetisierung. Bei den Anwendungen in Biologie, Biochemie und Medizin werden die Nanoteilchen in Lösung eingesetzt und müssen vor korrosiven Einflüssen geschützt werden. Deshalb werden sie mit einer nichtmagnetischen Schutzschicht - dunkelgrau in Bild 1 - versehen. Diese Hülle verhindert die chemische Zersetzung, sorgt für einen Mindestabstand der Nanoteilchen voneinander und verhindert die Agglomeration der Nanoteilchen. Die Hülle ist nur wenigen Atomlagen dick. Außen auf der Hülle werden weitere Moleküle zur chemischen Funktionalisierung angebracht. In Bild 1 sind zu diesem Zweck Antikörper gezeigt.



(a)

(b)

Bild 1 (a) Schematische Darstellung eines magnetischen Nanopartikels, (b) Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von magnetischen Nanopartikeln.

3 Charakterisierungsmethoden

3.1 MRX

Der grundsätzliche Ablauf der Magnetrelaxometrie (MRX) ist in Bild 2 gezeigt. Ohne ein externes Magnetfeld zeigen die superparamagnetischen Nanoteilchen kein messbares magnetisches Signal. Legt man von außen ein Magnetfeld B_{external} von etwa 1-2 mT an, so werden die magnetischen Momente der magnetischen Nanoteilchen in einem externen Magnetfeld ausgerichtet, und die Probe weist ein messbares magnetisches Signal auf. Nach sprunghaftem Abschalten des Magnetisierungsfeldes wird das Abklingen des magnetischen Signals gemessen [1-4].

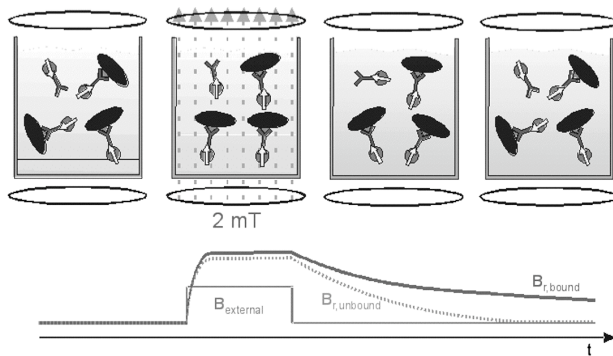


Bild 2 Ablauf der Magnetrelaxometrie-Messung

Zur Messung des abklingenden Magnetfeldes der Nanoteilchen-Probe wird von uns eine Anordnung aus zwei Fluxgate-Sensoren eingesetzt (Bild 3), die das gemessene Signal verdoppelt und zusätzlich die externen Störungen aus weit entfernten Quellen durch Differenzbildung erheblich reduziert [4,5]. Bei noch höheren Anforderungen an die Messung kleinster Konzentrationen werden supraleitende Quanteninterferenz-Detektoren (SQUIDs) eingesetzt [6,7].

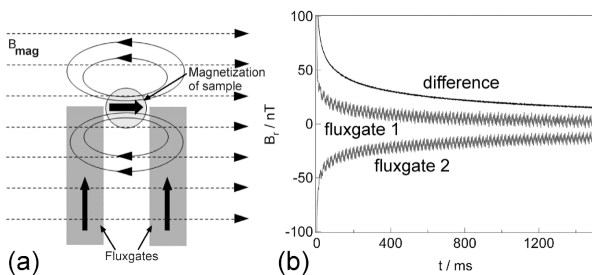


Bild 3 Einsatz von zwei Fluxgate-Sensoren für die Magnetfeldmessung einer Probe magnetischer Nanoteilchen, (a) differentielle Feldeinkopplung, (b) 50Hz-Störsignalunterdrückung durch Differenzbildung.

Diese so genannte Relaxation des magnetischen Signals hängt von der Größe der Nanoteilchen ab. Befindet sich das Nanoteilchen in einer Flüssigkeit und ist die Anisotropieenergie des MNP groß genug, um die interne Magnetisierung zu blockieren, so kann es sich als Ganzes drehen. Dieser Vorgang wird als Brown-Relaxation bezeichnet.

Wenn das Nanoteilchen groß ist, dreht es sich langsam, ist es klein, dreht es sich schnell. Bei der Magnetrelaxationsmessung sind die kleinen Nanoteilchen sehr schnell nicht mehr nachweisbar. Die Zeitkonstante für die Brown-Relaxation ist gegeben durch

$$\tau_B = \frac{3V^* \eta}{k_B T}$$

Hier sind V^* das hydrodynamische Volumen des MNP, η die Viskosität der Trägerflüssigkeit und T die absolute Temperatur. Alternativ kann das magnetische Signal auch über den so genannten Néel-Mechanismus relaxieren, bei dem die Magnetisierung innerhalb des Nanoteilchenkerns fluktuieren kann. Die Zeitkonstante für den Néel-Relaxationsprozess berechnet sich zu

$$\tau_N = \tau_0 \exp\left(\frac{KV}{k_B T}\right),$$

wobei für τ_0 üblicherweise 10^{-9} s angenommen wird. K ist die Anisotropiekonstante und V das Volumen des Kerns des MNP. Sind beide Relaxationsmechanismen möglich, so dominiert in einem MRX-Experiment stets der schnellere, was in einer effektiven Zeitkonstante resultiert.

Da die hydrodynamische Größe des Nanoteilchens davon abhängt, ob an seiner Hülle die gesuchten chemischen Stoffe gebunden haben, können diese Stoffe mit Hilfe der Magnetrelaxation nachgewiesen werden. Im Bild 4 ist die Situation für ein so genanntes Flüssigphasenimmunoassay gezeigt. Dabei relaxieren kleine ungebundene magnetische Nanoteilchen schneller als die größeren Nanoteilchen, an die die zu detektierenden biologischen Zielmoleküle durch Antikörper gebunden haben. Binden die MNP an größere biologische Targets mit Größen im Mikrometerbereich, wie beispielsweise Bakterien, so relaxieren die ungebundenen MNPs über den Brown- und die gebundenen über den Néel-Mechanismus (Festphasenassay). Besitzen die MNP eine geeignete Größe (etwa 20 nm für die in Abb. 4 angenommenen Parameter), so können die gebundenen von den ungebundenen Marker durch ihre unterschiedliche Relaxationszeit und den unterschiedlichen zeitlichen Abfall des Signals unterschieden werden, ohne die ungebundenen Nanoteilchen vorher auswaschen zu müssen, d.h. das Magnetrelaxometrie-Verfahren eignet sich zur Realisierung homogener Immunoassays.

Bild 4 zeigt die Relaxationszeit als Funktion des Kern- bzw. hydrodynamischen Durchmessers. Für einen Kerndurchmesser von 20 nm unterscheiden sich die entsprechenden Relaxationszeiten um mehr als drei Größenordnungen.

In der Praxis sind MNP-Proben nicht monodispers. Sowohl die MNP-Kerne als auch die Gesamteilchen inklusive Hülle besitzen eine relativ breite Größenverteilung [8]. In den meisten Fällen wird von einer logarithmischen Normalverteilung ausgegangen. Da der Brown-Mechanismus von der hydrodynamischen Teilchengröße abhängt, der Néel-Mechanismus jedoch nur vom MNP-Kernvolumen, werden MNP-Proben zur Charakterisierung der Kerneigenschaften immobilisiert, um die Relaxation über den Brown-Mechanismus zu unterdrücken.

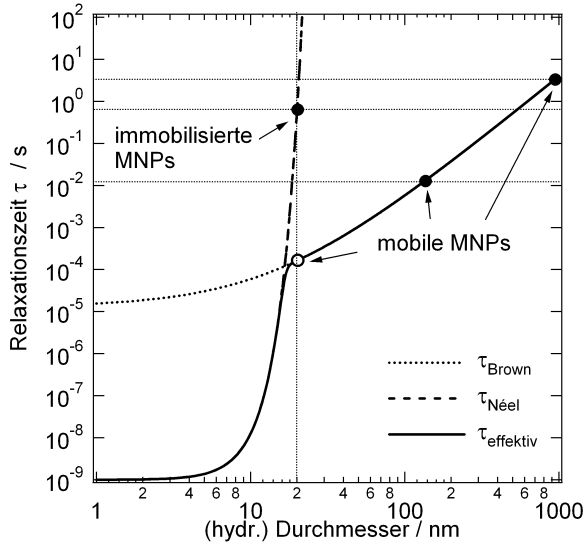


Bild 4 Relaxationszeiten in Abhängigkeit vom (hydrodynamischen) Teilchendurchmesser.

Das Relaxationssignal immobilisierter kugelförmiger MNPs – Wechselwirkungseffekte zwischen einzelnen MNPs werden dabei vernachlässigt – berechnet sich dann wie folgt [9,10]:

$$m_r(t, t_{mag}, H) = M_s \int f(d, \mu, \sigma) \frac{\pi d^3}{6} L(d, H, T) \cdot \left\{ 1 - \exp \left[-\frac{t_{mag}}{\tau_{NH}(K, d, H)} \right] \right\} \cdot \exp \left[-\frac{t}{\tau_N(K, d)} \right] dd \quad (1)$$

Dabei sind $f(d, \mu, \sigma)$ die Größenverteilungsfunktion mit einem Teilchendurchmesser d , M_s die Sättigungsmagnetisierung, $L(d, H, T)$ die Langevin-Funktion und t_{mag} die Magnetisierungszeit. Der Term in der geschweiften Klammer beschreibt die Dynamik des Magnetisierungsprozesses und der letzte Term das Abklingen des magnetischen Signals nach Abschalten des Magnetisierungsfeldes B_{extern} . Für die Bestimmung der Verteilung der hydrodynamischen Größe der MNPs bzw. MNP-Aggregate aus an MNP-Suspensionen gemessenen Magnetrelaxationskurven müssen die Zeitkonstanten τ_{NH} bzw. τ_N durch die entsprechenden effektiven Zeitkonstanten $\tau_{eff} = \tau_B \tau_N / (\tau_B + \tau_N)$ ersetzt und die Integration sowohl über den Kern- als auch über den hydrodynamischen Durchmesser durchgeführt werden [11].

Die Auswertung magnetischer Relaxationsassays wird im Allgemeinen auf der Grundlage einfacher Näherungsformeln dieses Modells durchgeführt. Das Abklingen der magnetischen Flussdichte eines Ensembles immobilisierter MNPs lässt sich – basierend auf der Arbeit von Berkov und Kötitz [12] – durch

$$B_r(t) = B_b \cdot \ln(1 + \tau_b / t) \quad (2)$$

beschreiben, wobei B_b ein Maß für die Anzahl immobilisierter MNPs und τ_b eine Zeitkonstante von der Größenordnung der Magnetisierungszeit t_{mag} ist.

Für eine Probe mit ungebundenen MNPs in Lösung lässt sich das Relaxationssignal phänomenologisch durch eine gestreckte Exponentialfunktion

$$B_r(t) = B_{ub} \cdot \exp \left[-\left(\frac{t}{\tau_{ub}} \right)^\beta \right], \quad (3)$$

beschreiben, wobei B_{ub} ein Maß für die Anzahl mobiler MNPs, τ_{ub} eine charakteristische Zeitkonstante und β ein Faktor ist, der ein Maß für die Breite der Größenverteilungsfunktion der MNPs darstellt.

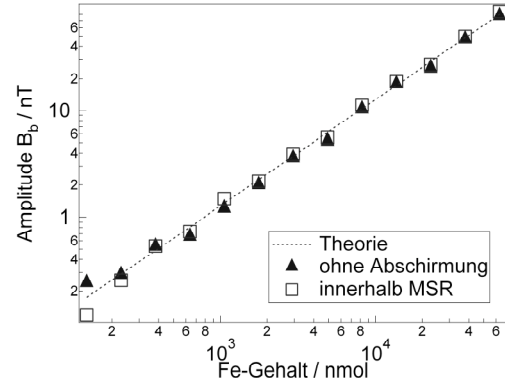


Bild 5 Abhängigkeit der Amplitude B_N von der Konzentration der magnetischen Nanoteilchen. Die Nachweisgrenze ist durch das Rauschen der verwendeten Fluxgate-Sensoren gegeben.

3.2 ac-Suszeptibilität

Die Untersuchung magnetischer Nanoteilchen im externen magnetischen Wechselfeld erlaubt die Bestimmung der Verteilung der magnetischen Momente und der damit zusammenhängenden Größe der magnetischen Nanoteilchen. Wird das Maximum im Imaginärteil der magnetischen Suszeptibilität χ'' für eine Frequenz ω bestimmt, so ist diese umgekehrt proportional zur Relaxationszeit τ der MNPs. Dabei ist im Resonanzfall $\omega\tau = 1$. Da die magnetischen Nanoteilchen nicht monodispers sind, muss – ähnlich wie für die Auswertung der Magnetrelaxationskurven (vgl. Gleichung (1)) – das für die Auswertung verwendete Modell modifiziert werden, in dem man die Größenverteilung der Teilchen einfließen lässt. Im Bild 6 ist ein typisches Beispiel einer solchen ac-Suszeptibilitätsmessung dargestellt. Die gestrichelte Kurve zeigt die mit dem modifizierten Modell erzielte beste Anpassung, aus der die Größenverteilung ermittelt werden und mit den Ergebnissen aus der Magnetrelaxometrie verglichen werden kann. Ein Vorteil der ac-Suszeptibilitätsmessung für die Charakterisierung von MNPs im Vergleich zur Magnetrelaxometrie ist, dass auch Teilchen mit sehr kleinen Zeitkonstanten untersucht werden können. Dabei dauert das Durchfahren der Frequenz in einer ac-Suszeptibilitätsmessung jedoch wesentlich länger als eine Magnetrelaxometriemessung, und das Signal ist mit dem Quadrat des Kernvolumens gewichtet, so dass es durch große Partikel dominiert wird.

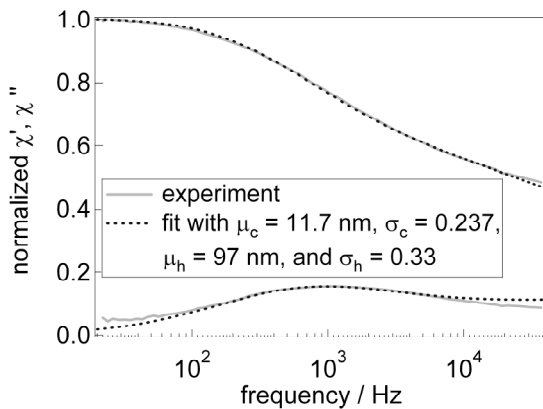


Bild 6 Ac-Suszeptibilität in Abhängigkeit von der Frequenz gemessen an einer wässrigen Suspension aus Magnetit-MNPs. Die gestrichelte Kurve zeigt die beste Anpassung mit dem beschriebenen Modell.

3.3 dc-Magnetisierung

Ein weiteres Verfahren für die magnetische Charakterisierung von MNPs besteht in der Messung der statischen $M(H)$ -Abhängigkeit. Solche Messungen werden im Allgemeinen mit aufwendigen Messsystemen durchgeführt, die supraleitende Spulen zur Erzeugung von Magnetfeldern bis zu mehreren Tesla und höchstempfindliche SQUID-Magnetometer enthalten. Die Abhängigkeit der Magnetisierung monodisperser superparamagnetischer Nanoteilchen von Magnetfeld wird durch die Langevin-Funktion beschrieben, in die das magnetische Moment des Einzelteilchens und damit – bei gegebener Sättigungsmagnetisierung M_s – das Kernvolumen einfließt. Liegt eine Verteilung der Kerngrößen vor, so muss diese in der Auswertung berücksichtigt werden (erster Term in Gleichung (1)). Die Auswertung der $M(H)$ -Kurven ergibt eine unabhängige Messung der Größenverteilung der magnetischen Kerne der Nanoteilchen. Weitere Informationen werden oft aus Messungen der Temperaturabhängigkeit der statischen Magnetisierung – entweder bei Abkühlung bei angelegtem Magnetfeld oder im Nullfeld – gewonnen.

3.4 Elektronenmikroskopie

Ein wichtiges Instrument zur unabhängigen Bestimmung der Größenverteilung der magnetischen Nanoteilchen ist die Elektronenmikroskopie, in Transmission (TEM) oder in Reflektion (REM). Mit Hilfe der automatischen Auswertung mikroskopischer Bilder kann die Verteilung des Durchmessers bestimmt werden. Da die Rückstreuung oder Transmission der Elektronen in der Probe den Kontrast bestimmt, wird im wesentlichen der massive Kern aus ferromagnetischem Material abgebildet. Die Proben werden vor der Einbringung ins Vakuum getrocknet. Ein Beispiel ist in Bild 1(b) gezeigt.

3.5 Photonenkorrelationsspektroskopie

Eine weitere weit verbreitete Methode, auf unabhängige Weise die Verteilung der Durchmesser von magnetischen Nanoteilchen zu ermitteln, ist die Photonenkorrelations-

spektroskopie (PCS) [13]. Allerdings wird hierbei in wässriger Lösung gemessen und der hydrodynamische Durchmesser der Teilchen inklusive ihrer Hydrathülle bestimmt, so dass sich systematisch größere Durchmesser ergeben, als im Elektronenmikroskop sichtbar sind. Nachteile der PCS für die Charakterisierung von MNPs im Vergleich zur Magnetrelaxometrie sind, dass die Messungen nur in optisch transparenten Medien durchgeführt werden können, dass keine Informationen über die Kerngröße erhältlich sind und dass das Signal durch seine Wichtung mit dem Quadrat des Volumens der MNPs durch große Teilchen dominiert wird.

4 Anwendungen

Die Anwendungen magnetischer Nanoteilchen sind sehr vielfältig und haben unterschiedliche Anforderungen an die Teilchen, je nachdem ob sie als Marker verwendet oder (auch) zur magnetischen Manipulation eingesetzt werden sollen. Für einen langfristig erfolgreichen Einsatz in der Anwendung müssen die Eigenschaften der Nanoteilchen im Sinne der Qualitätssicherung bestimmt werden.

4.1 Qualitätssicherung

Für Hersteller und Anwender von magnetischen Nanoteilchen in jedem der folgenden Anwendungsbereiche ist es wichtig, sich schnell Informationen über den Zustand der Nanoteilchenprobe verschaffen zu können. Erst diese Maßnahmen im Rahmen der Qualitätssicherung können reproduzierbare Ergebnisse sicherstellen. Der von uns entwickelte Analyzer für magnetische Nanoteilchen (Bild 7) ist ein neuartiges, auf unseren hochempfindlichen Fluxgate-Magnetometern basierendes Gerät, das sowohl die einfache Durchführung von biochemischen Nachweisreaktionen, als auch die umfassende und schnelle Charakterisierung der magnetischen Nanopartikel gestattet. Das eingesetzte Messverfahren baut auf der Relaxation der magnetischen Nanopartikel auf [14].

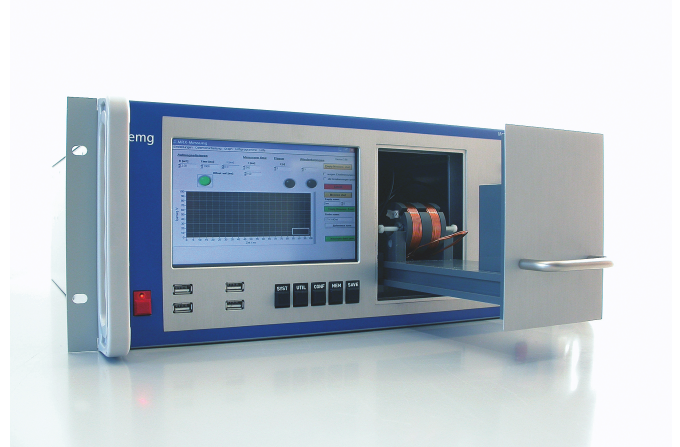


Bild 7 Analyzer für die schnelle Charakterisierung magnetischer Nanoteilchen im Rahmen der Qualitätssicherung.

4.2 Marker in Assays

Eine wichtige Fragestellung in der Biochemie und Molekularbiologie ist die Suche nach wenigen Molekülen einer chemischen Substanz in einer Mischung aus zahllosen andersartigen Molekülen. Dazu werden hier die antikörpermarkierten, magnetischen Nanoteilchen der Mischung hinzugegeben und haben nach kurzer Diffusionszeit die gesuchten Moleküle mit ihren Antikörpern gebunden. Zum hochspezifischen Nachweis biochemisch relevanter Substanzen lassen sich so magnetische Nanoteilchen als Marker einsetzen, die bei Bindung an die Zielsubstanz ihre magnetische Relaxationseigenschaft ändern, da durch die Volumenvergrößerung bei der Ankopplung die Relaxationszeit sich verlängert. Als Beispiel kann hier der Nachweis Biotin markierter Stoffe dienen, an die mit Streptavidin funktionalisierte MNPs anknüpfen [15].

4.3 Prozessbegleitende Analytik

MNPs können auch als Marker in der prozessbegleitenden Analytik zur Herstellung und Optimierung von Hydrogelen für die langfristige Freisetzung von Medikamenten im Körper eingesetzt werden. Die von uns untersuchten HESHEMA-Hydrogele auf der Basis von Hydroxyethylstärke zeigen in wässriger Umgebung ein vom Vernetzungsgrad bei der Polymerisation abhängiges Auflösungsverhalten, bei dem das Medikament langsam an die Umgebung abgegeben wird. Statt der Wirkstoff-Makromoleküle des Medikaments können MNPs eingebaut und freigesetzt werden und die zugehörigen Kinetiken mit Hilfe begleitender Relaxationsmessungen in Abhängigkeit von Temperatur und chemischer Umgebung untersucht werden [16].

4.4 Trennverfahren zur Aufreinigung

Magnetische Gradientenfelder in magnetischen Säulen werden dazu benutzt, MNPs aus einer Suspension aufzukonzentrieren, abzutrennen oder räumlich festzuhalten. Magnetische Säulen sind Strukturen aus weichmagnetischem Material, die als feste, stationäre Phase in einem Aufreinigungsprozess dienen. Dabei werden die aufzureinigenden Substanzen, die in einem Vorschritt an magnetische Mikro- oder Nanopartikel selektiv adsorbiert wurden, als flüssige, mobile Phase in die Säule aufgegeben. Die Immobilisierung der MNPs wird durch hohe lokale Gradienten der magnetischen Flussdichte erreicht [17]. Die auf die magnetischen Partikel ausgeübten Kräfte sind dabei umso größer, je größer das magnetische Dipolmoment $\vec{m}$ der Partikel und je größer der magnetische Gradient der festen Phase, verursacht durch das äußere Magnetfeld $\vec{B}$, ist. Die Kraft berechnet sich nach $\vec{F} = (\vec{m} \cdot \vec{\nabla}) \vec{B}$. Durch Ersetzen des magnetischen Dipolmoments $\vec{m} = V_m \vec{M} = V_m \Delta\chi \vec{H}$ mit V_m als dem mittleren Partikelvolumen, $\Delta\chi = \chi_m - \chi_w$, der Differenz der magnetischen Suszeptibilitäten des Partikelmaterials χ_m und des umgebenden Wassers χ_w , und $\vec{H}$ der Feldstärke des äußeren Magnetfeldes, ergibt sich

$$\vec{F} = \frac{V_m \Delta\chi}{\mu_0} (\vec{B} \cdot \vec{\nabla}) \vec{B} = V_m \Delta\chi \vec{\nabla} \left(\frac{1}{2} \vec{B} \cdot \vec{H} \right)$$

worin durch Umschreiben des Terms

$$(\vec{B} \cdot \vec{\nabla}) \vec{B} = \frac{1}{2} (\vec{\nabla} (\vec{B} \cdot \vec{B})) = \mu_0 \left(\vec{\nabla} \left(\frac{1}{2} \vec{B} \cdot \vec{H} \right) \right)$$

die Kraft auch als Gradient der magnetischen Energiedichte dargestellt werden kann. Deshalb bewegen sich magnetische Partikel im magnetischen Gradientenfeld unabhängig von ihrer Ausrichtung in Richtung der höheren Feldstärke. Um die magnetischen Rückhaltekräfte quantifizieren zu können, ist der Einsatz von hohen und räumlich wohldefinierten magnetischen Gradientenfeldern erforderlich. Die aufgereinigten Substanzen können nach Entfernen des äußeren Magnetfeldes, an die magnetischen Partikel gebunden, als Eluat aufkonzentriert und aufgereinigt der Säule entnommen werden.

Magnetische Säulen können ebenso zur Aufreinigung von Zellsuspensionen [18,19] und Proteinen [20] wie zur Fraktionierung von magnetischen Nanopartikeln [21] eingesetzt werden. Derzeit werden die MNPs in den allermeisten Fällen nicht einzeln für die magnetische Separation angewandt, sondern es werden entweder kleine Agglomerate als umhüllte Cluster oder einige Nanopartikel als Magnetkerne eingebettet in μm -große Gelpartikel, so genannte Microbeads, eingesetzt. Tatsächlich bieten solche Gelpartikel mit einer Größe von einigen hundert Nanometern die Möglichkeit, relativ geringe Magnetfeldstärken einsetzen zu können [22]. Allerdings können bei Verwendung stärkerer Magnetfeldgradienten auch erfolgreich kleinere Partikel verwendet werden [21, 22].

4.5 Bildgebende Verfahren mit Markern

Magnetische Nanoteilchen, die spezifisch funktionalisiert sind, können zur Markierung von erkrankten Organen eingesetzt werden. Als bildgebendes Verfahren eignet sich für oberflächennahe MNP-Verteilungen ein sequentielles Rasterverfahren, das punktweise die zweidimensionale Konzentration aufnimmt, wie im Bild 8 gezeigt.

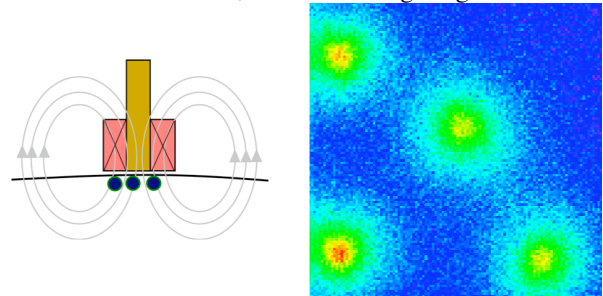


Bild 8 (a) 2D-Fluxgatescanner für magnetische Nanoteilchenverteilungen, (b) magnetisches Bild ($2 \times 2 \text{ cm}^2$) von vier punktförmigen Quellen.

Wird die dreidimensionale MNP-Verteilung zur Diagnose benötigt, so kann das Verfahren des „magnetic particle imaging“ (MPI) eingesetzt werden [23]. Hiermit lässt sich in einer speziellen Anordnung magnetischer Spulen ein feldfreier Punkt erzeugen, der sich ohne bewegte Teile nur durch Stromvariationen in den felderzeugenden Spulen durch den Körper bewegen lässt. Nur die MNPs in diesem Punkt sind einem genügend kleinen Magnetfeld

ausgesetzt, so dass sie auf ein überlagertes Testfeld sehr kleiner Amplitude noch reagieren können. Dieses Signal wird punktwise im Körper aufgenommen.

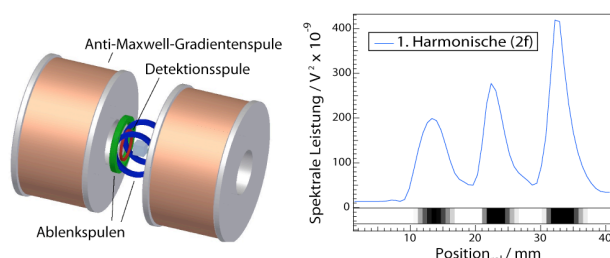


Bild 8 Spulenanordnung für 3D-Magnetic Particle Imaging und Schnittbild einer magnetischen Probe.

Eine sehr wichtige Bedeutung haben MNPs bereits seit langem als Marker in der Magnetresonanztomographie [24].

4.6. Therapeutische Anwendungen

Das magnetische Festhalten und Konzentrieren eines Wirkstoffs im Körper wird als „magnetic drug targeting“ bezeichnet. Der Vorteil eines solchen Verfahrens ist, dass die in die Blutbahn oder den Magen-Darm-Trakt eingebrachte Wirkstoffmenge sehr viel niedriger als gewohnt gewählt werden kann. Mit Hilfe eines magnetischen Gradientenfeldes kann der an die magnetischen Partikel gebundene Wirkstoff festgehalten und an seinem Wirkort konzentriert werden.

Die Wirkung externer magnetischer Felder auf MNPs kann bei Einsatz von Wechselfeldern dazu verwendet werden, Energie und damit Wärme auf die Nanoteilchen zu übertragen. Wenn diese in einen Tumor eingebracht wurden, kann die Temperaturerhöhung dazu eingesetzt werden, den programmierten Zelltod (Apoptose) einzuleiten und den Tumor damit zu zerstören [25]. Die MNP-Konzentration muss dazu allerdings relativ hoch sein [26] und die Temperatur muss sehr genau modelliert werden, da zu hohe Temperaturen zur Zerstörung des Gewebes und damit zu Blutvergiftungen führen können.

5. Zusammenfassung

Magnetische Nanoteilchen sind in zahlreichen Schlüsselapplikationen in biochemischer Analytik und medizinischer Diagnostik eingeführt. Neue bildgebende und therapeutische Anwendungen werden gegenwärtig untersucht. Dabei ist die Qualitätssicherung magnetischer Nanoteilchen von großer Bedeutung für den weiteren Einsatz.

6. Literatur

- [1] W. Weitschies, R. Kötz, T. Bunte, and L. Trahms, *Pharm. Pharmacol. Lett.* **7**, 1 (1997).
- [2] Y. R. Chemla, H. L. Grossman, Y. Poon, R. McDermott, R. Stevens, M. D. Alper, and J. Clarke, *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* **97**, 14268 (2000).
- [3] K. Enpuku, T. Minotani, M. Hotta, and A. Nakahodo, *IEEE Trans. Appl. Supercond.* **11**, 661 (2001).
- [4] F. Ludwig, S. Mäuselein, E. Heim, and M. Schilling, *Rev. Sci. Instrum.* **76**, 106102 (2005).
- [5] F. Ludwig, *Technisches Messen* **73**, 217 (2006).
- [6] D. Eberbeck, Ch. Bergemann, S. Hartwig, U. Steinhoff, and L. Trahms, *J. Organometal. Chem.* **7**, 542 (2004).
- [7] H. L. Grossman, W. R. Myers, V. J. Vreeland, R. Bruehl, M. D. Alper, C. R. Bertozzi, and J. Clarke, *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* **101**, 129 (2003).
- [8] F. Ludwig, E. Heim, D. Menzel, and M. Schilling, *J. Appl. Phys.* **99**, 08P106 (2005).
- [9] D. Eberbeck, S. Hartwig, U. Steinhoff, and L. Trahms, *Magnetohydrodynamics* **39**, 77 (2003).
- [10] D.V. Berkov and R. Kötz, *J. Phys.: Condens. Matter* **8**, 1257 (1996).
- [11] F. Ludwig, E. Heim, and M. Schilling, *J. Appl. Phys.* **101**, 113909 (2007).
- [12] D. Eberbeck, F. Wiekhurst, U. Steinhoff, and L. Trahms, *J. Phys.: Condens. Matter* **18**, 52829 (2006).
- [13] R. Pecora, *Journal Nanoparticle Research* **2**, 123 (2000).
- [14] E. Heim, F. Ludwig, R. Piel, M. Schilling, and W. Liu, *Biomedizinische Technik* **52**, on CD (2007).
- [15] E. Heim, F. Ludwig, M. Schilling, eingereicht bei *J. Magn. Magn. Mater.* (2008).
- [16] E. Heim, S. Harling, F. Ludwig, H. Menzel, and M. Schilling, *J. Phys.: Condens. Matter* **20**, 204106 (2008).
- [17] Q. A. Pankhurst, J. Connolly, S. K. Jones, J. Dobson, *J. Phys. D: Appl. Phys.* **36**, R167 (2003).
- [18] S. Miltenyi, W. Müller, W. Weichel, A. Radbruch, *Cytometry* **11**, 231 (1990).
- [19] C. Wilhelm, F. Gazeau, J.-C. Bacri, *Eur. Biophys. J.* **31**, 118 (2002).
- [20] S. Bucak, D.A. Jones, P.E. Laibinis, A.T. Hatton, *Biotechnol. Prog.* **19**, 477 (2003).
- [21] M. A. Espy, H. Sandin, C. Carr, C.J. Hanson, M.D. Ward, R.H.jr. Kraus, *Cytometry Part A* **69A**, 1132 (2006).
- [22] G. D. Moeser, K. A. Roach, W. H. Green, T. A. Hatton, *AIChE J.* **50**, 2835 (2004).
- [23] B. Gleich and J. Weizenecker, *Nature* **435**, 1214 (2005).
- [24] J. W. M. Bulte and D. L. Kraitchman, *NMR in Biomedicine* **17**, 484 (2004).
- [25] A. Jordan, R. Scholz, K. Maier-Hauff, M. Johannsen, P. Wust, J. Nadobny, H. Schirra, H. Schmidt, S. Deger, S. Loening, W. Lanksch and R. Felix, *J. Magn. Magn. Mater.* **225**, 118 (2001).
- [26] G. Gloeckl, R. Hergt, M. Zeisberger, S. Dutz, S. Nagel, W. Weitschies, *J. Phys. Condens. Matter* **18**, S2935 (2006).