



JOHANNES GUTENBERG  
UNIVERSITÄT MAINZ

ENTWICKLUNG EINES PERMANENTMAGNETSYSTEMS  
ZUR FÜHRUNG UND BILDGEBUNG  
MAGNETISCHER PARTIKEL

Dissertation  
zur Erlangung des Grades  
„Doktor  
der Naturwissenschaft“

am Fachbereich Physik, Mathematik und Informatik  
der Johannes Gutenberg-Universität  
in Mainz

Olga Baun

geb. in Karaganda

Mainz, den 29. November 2018

Termin der mündlichen Prüfung: 20.5.2019

# Abstract

Magnetic nanoparticles are considered to be promising candidates in medical applications such as diagnostics and therapy. For example, they serve as contrast agents in magnetic resonance imaging and can be used as therapeutic carrier systems. Especially, the treatment of tumor cells, would benefit from accumulation in regions of disease by applying an external magnetic field and thus reduces side effects of the drugs. To make this so-called *magnetic drug targeting* (MDT) clinically applicable, sufficiently strong gradient fields are needed to control magnetic nanoparticles along different trajectories over a large volume without contact. However, this poses one of the biggest hurdles in the range of MDT, as the magnetic force scales with the volume of particles used and the gradient field which declines with  $1/x^4$  for a single distant source.

In this thesis, a system of permanent magnets is presented, which superimposes a strong homogeneous ( $B_0$ ) and a linearly increasing magnetic field ( $dB/dr = G$ ), in which particles are magnetized and simultaneously controlled by a magnetic force. Experimentally, this concept was realized by a coaxial arrangement of Halbach magnets. A Halbach dipole provides a homogenous field to magnetize and orientate nanocrystals and a quadrupole field creates the magnetic force. If the dipolar field is stronger than the quadrupole field at a certain distance, almost exclusively the component parallel to the  $B_0$  field generates the force, which then can be varied in direction. The resulting local force was calculated analytically for this particular geometry and discussed for different designs. The simplest case, a system of a Halbach dipole ( $B_0=0,1$  T) and a Halbach quadrupole ( $G = 0,13$  T/m) controls the direction, which was verified in a proof-of-principle demonstration.. The specific motion, of the particle chains of microparticles formed in the system, could be observed under a microscope. This chains exhibited much higher velocity rates than expected theoretically for single particles. In order to modify not only direction but also strength of the magnetic force, a first prototype of a Halbach dipole ( $B_0=0.3$  T) and two Halbach quadrupoles, the gradient strength could be scaled from  $G=0$  to  $2.0$  T/m, and hence also the force. With this system, different sized nanoparticles (100 nm to 20 nm) could be moved and focused in one plane at speeds of 60 mm/s to 12 mm/s. At the same time, this setup served as a first test to use the instrument as an MR scanner and thus to acquire an image of particle position which can be altered by the same device.





# Kurzfassung

Magnetische Nanopartikel gelten als vielversprechende Kandidaten in medizinischen Anwendungen wie Diagnostik und Therapie. Beispielsweise dienen sie als Kontrastmittel in der Magnetresonanztomographie und können als Trägersysteme von Therapeutika eingesetzt werden. Speziell in der Behandlung von Tumorzellen, wäre es wünschenswert durch das Anlegen äußerer Magnetfelder Nanopartikel gezielt am Wirkort zu akkumulieren und somit Nebenwirkungen der Arzneimittel zu verringern. Für dieses sogenannte *magnetic drug targeting*, werden genügend starke Gradientenfelder benötigt, um magnetische Nanopartikel entlang verschiedener Trajektorien über ein großes Volumen berührungsfrei zu steuern. Dies stellt jedoch eine der größten Hürden dieses Verfahrens dar, da die magnetische Kraft mit dem Volumen der verwendeten Partikel und dem Gradientenfeld, welches mit  $1/x^4$ , skaliert.

In dieser Dissertation wird ein System aus Permanentmagneten vorgestellt, welches ein starkes homogenes ( $B_0$ ) und ein linear ansteigendes Magnetfeld ( $dB/dr = G$ ) überlagert, in dem Partikel magnetisiert und gleichzeitig durch eine magnetische Kraft gesteuert werden. Experimentell wurde dieses Konzept durch eine koaxiale Anordnung von Halbach-Magneten realisiert. Ein Halbach-Dipol sorgt dabei für die Magnetisierung und Orientierung der Nanokristalle und ein Quadrupolfeld für die Erzeugung der Kraft. Ist das dipolare Feld dabei stärker als das Quadrupolfeld an einer bestimmten Stelle, erzeugt fast ausschließlich die Komponente parallel zum  $B_0$ -Feld die Kraft, welche in ihrer Richtung variiert werden kann. Die resultierende, lokale Kraft wurde analytisch für diese spezielle Geometrie berechnet und für unterschiedliche Designs diskutiert. Der einfachste Fall, ein System aus einem Halbach-Dipol ( $B_0=0,1$  T) und einem Halbach-Quadrupol ( $G = 0,13$  T/m) steuert die Richtung, was in einer Proof-of-Principle Demonstration verifiziert werden konnte. Die spezielle Bewegung, der im System gebildeten Partikelketten von Mikropartikeln, konnte unter einem Mikroskop beobachtet werden. Diese wiesen dabei viel höhere Geschwindigkeiten als theoretisch für ein einzelnes Partikel erwartet auf. Um zusätzlich auch die Stärke der magnetischen Kraft zu beeinflussen, konnte mit einem ersten Prototypen aus einem Halbach-Dipol ( $B_0=0,3$  T) und zwei Halbach-Quadrupolen die Gradientenstärke von  $G=0$  bis  $2,0$  T/m und folglich auch die Kraft skaliert werden. Mit diesem System wurden unterschiedlich große Nanopartikel (100 nm bis 20 nm) mit Geschwindigkeiten von 60 mm/s bis 12 mm/s in einer Ebene bewegt und fokussiert. Gleichzeitig diente dieser Aufbau für einen ersten Test, in dem dasselbe Gerät als MR-Scanner zur Bildaufnahme der Position magnetischer Partikel genutzt werden kann.



# Inhaltsverzeichnis

<b>Abstract</b>	<b>I</b>
<b>Kurzfassung</b>	<b>III</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Magnetische Nanopartikel in der Medizin . . . . .	2
1.2 Stand der Forschung . . . . .	5
1.3 Aufteilung der Dissertation . . . . .	9
<b>2 Physikalische Grundlagen</b>	<b>11</b>
2.1 Magnetische Materialien . . . . .	12
2.1.1 Diamagnetismus . . . . .	12
2.1.2 Paramagnetismus . . . . .	14
2.1.3 Ferromagnetismus . . . . .	16
2.1.4 Superparamagnetismus . . . . .	18
2.2 Kernspinresonanz und MR-Bildgebung . . . . .	21
2.2.1 Kernspin im Magnetfeld . . . . .	21
2.2.2 Spinanregung . . . . .	23
2.2.3 Relaxation . . . . .	24
2.2.4 Einfluss von magnetischen Partikeln auf die Relaxationszeiten . . .	27
2.2.5 Ortsabhängigkeit der Larmorfrequenz . . . . .	28
2.3 Bildgebung mit eindimensionalen Projektionen . . . . .	31
<b>3 Methodik und Konzept des magnetischen Führungssystems</b>	<b>33</b>
3.1 Halbach Magnete . . . . .	35
3.1.1 Magnetisierung und Feldstärke idealer Halbach Magnete . . . . .	36
3.1.2 Konzentrische Halbachzylinder . . . . .	39
3.1.3 Magnete in der Praxis: Diskretisierung und Homogenität . . . . .	40
3.2 Konzept des Magnetic Guide Systems . . . . .	43
3.2.1 Skalierung der Kraft . . . . .	46
3.3 Geschwindigkeit eines sphärischen Partikels in einem Medium . . . . .	48
3.4 Konkometierende Gradienten . . . . .	49
3.5 Anwendung zur MR-Bildgebung . . . . .	50
3.6 Dreidimensionale Kontrolle . . . . .	51

3.7	Zusammenfassung und Abschätzung benötigter Größenordnungen . . . . .	51
<b>4</b>	<b>Proof-of-Principle: Kombination eines Halbach-Dipol und eines Halbach- Quadrupols</b>	<b>55</b>
4.1	Experimenteller Aufbau . . . . .	59
4.2	Einfluss überlagerter Magnetfelder auf magnetische Partikel . . . . .	62
4.2.1	Geschwindigkeitsbetrachtung einer festen Anzahl magnetischer Partikel . . . . .	67
<b>5</b>	<b>Magnetisches Führungssystem: Ausarbeitung und Überprüfung eines ersten Prototyps</b>	<b>73</b>
5.1	Simulationen zur Berechnung der Feldstärken . . . . .	74
5.2	Magnete . . . . .	78
5.3	Konstruktion . . . . .	80
5.4	Experimenteller Aufbau . . . . .	83
5.4.1	Zusätzliche Komponenten für die MR-Bildgebung . . . . .	85
5.5	Charakterisierung des Magnetsystems . . . . .	87
5.5.1	Magnetfeldmessung des Halbach-Dipols . . . . .	87
5.5.2	Magnetfelder der Halbach-Quadrupole . . . . .	91
5.5.3	Magnetfeldmessungen des vollständigen Führungssystems . . . . .	92
5.5.4	NMR-Analyse der Felddhomogenität bei kompensiertem Quadrupolfeld unter verschiedenen Winkeln $\alpha$ . . . . .	98
5.6	Rekonstruktion eines MR-Bildes . . . . .	100
5.7	Führung magnetischer Partikel . . . . .	103
<b>6</b>	<b>Fazit</b>	<b>113</b>
<b>7</b>	<b>Anhang</b>	<b>119</b>
7.1	NMR-Mandhalas . . . . .	119
7.2	Zusätzliche Angaben zu den verwendeten Partikeln . . . . .	123
7.3	Bestimmung der Geschwindigkeiten im Magnetsystem aus einem Dipol und einem Quadrupol . . . . .	125
7.4	Geschwindigkeitsbestimmung im Magnetsystem aus einem Dipol und zwei Halbach-Quadrupolen . . . . .	130
7.5	Projektionen . . . . .	131
	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>141</b>

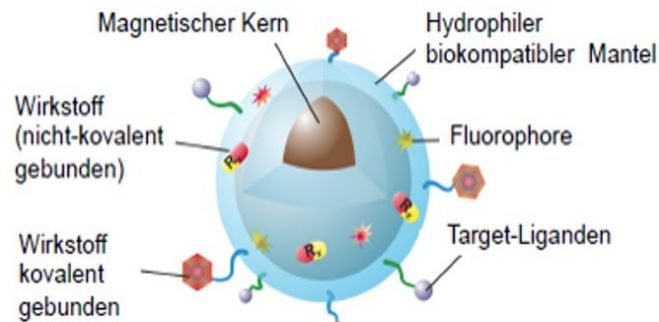
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>145</b>
<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>147</b>



# 1

## Einleitung

Moderne schonende Therapiemethoden der heutigen Medizin benötigen die Steigerung der lokalen Konzentration von Arzneimitteln an Krankheitsorten. Beispielsweise werden während einer klassischen Chemotherapie weniger als 0,1% der Medikamente von Tumorzellen aufgenommen. Die restlichen 99,9% gehen in gesundes Gewebe über und können die Zellteilung von Knochenmark, Haare, Haut, Darm und Immunsystemzellen verhindern ([1], [2], [3]). Um Krankheitsbilder derart lokal therapieren zu können, ist der Wirkstofftransport durch eine selektive Akkumulation von Nanopartikeln im erkrankten Gewebe ein vielversprechender Ansatz. Eine solche zielgerichtete Anreicherung (*targeting*) von Arzneimittel (*drug*) wird in der medizinischen Forschung *Drug Targeting* genannt [4]. Der Anreicherungsprozess wird dabei in passives und aktives Targeting unterschieden. Ein Merkmal von Tumorgewebe ist die extensive Ausbildung von Blutgefäßen, die wiederum stark perforiert sind. Die dadurch erhöhte Permeabilität ermöglicht ein leichteres Eindiffundieren von Nanopartikel in das kranke Gewebe. Zusätzlich weist auch das lymphatische System Mängel auf, sodass eine effektive Lymphdrainage im Tumor nicht möglich ist. Folglich ist der Abtransport der Partikel erschwert [5]. Diese beiden Mechanismen werden als der EPR-Effekt (erhöhte Permeabilität und Retention) zusammengefasst, auf dem das passive Targeting beruht [6]. Zusätzlich können Nanopartikel mit spezifischen Zielmolekülen funktionalisiert werden (beispielsweise Liganden, die spezifisch an Rezeptoren von Tumorzellen binden), die eine erhöhte ortsspezifische Akkumulation ermöglichen. Besitzen solche Nanostrukturen einen magnetischen Kern, können Medikamente im Körper zusätzlich durch ein äußeres Magnetfeld manipuliert werden, weshalb sie in unterschiedlichen Bereichen der Medizin Anwendung finden [7].



**Abbildung 1.1:** Schematische Darstellung eines Nanopartikels mit einem magnetischen Kern aus Eisenoxid und einer funktionalisierten Oberfläche. Aufgrund des Eisenoxid Kerns, können solche Partikel als MR-Kontrastmittel, zu therapeutischen Zwecken und einer kontrollierten Arzneimittelführung genutzt werden. Durch eine geeignete Polymerhülle, kann die Aggregation der Partikel verhindert werden, die Stabilität des Kerns erhöhen, die Verweildauer im Blut steigern und eine Oberflächenmodifizierung ermöglichen. Durch die Funktionalisierbarkeit (beispielsweise Chemotherapeutika) können Arzneimittel gezielt zu einem Wirkort gesteuert werden [5].

## 1.1 Magnetische Nanopartikel in der Medizin

„There’s plenty of room at the bottom“ ist der Titel eines Vortrages von Richard Feynman aus dem Jahre 1959, in dem er Ideen für Technologien auf mikroskopischer Ebene vorstellte und die später zur Grundlage der heutigen Nanotechnologie wurden. Das Wort „nanos“ stammt aus dem Griechischen und steht für Zwerge und gibt den Größenbereich von  $10^{-9}$  Metern an. Die Größenordnungen solcher Nanostrukturen befinden sich somit in einem Bereich größer als typische Atomradien ( $\sim 0,1$  nm), aber kleiner als beispielsweise Körperzellen ( $\sim 1-30$   $\mu$ m). Da ihr Größenbereich selektiv gestaltbar ist, können sie einzeln oder in kleiner Anzahl an Biomoleküle binden, wie z.B. an Proteine (5-50 nm), Gene (20-100 nm) und Viren (20-450 nm) [8] oder von Zellen unter bestimmten Umständen aufgenommen und somit selbst magnetisch werden.

In der biomedizinischen Anwendung haben sich vor allem Eisenoxid Nanopartikel aufgrund ihrer magnetischen Eigenschaft, der hervorragenden Biokompatibilität, biologischer Abbaubarkeit und einer einfachen Synthese ([9], [10]) durchgesetzt. Magnetische Partikel können auch aus Magnetit- ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) oder Maghemit- ( $\gamma\text{Fe}_2\text{O}_3$ ) -Nanokristallen



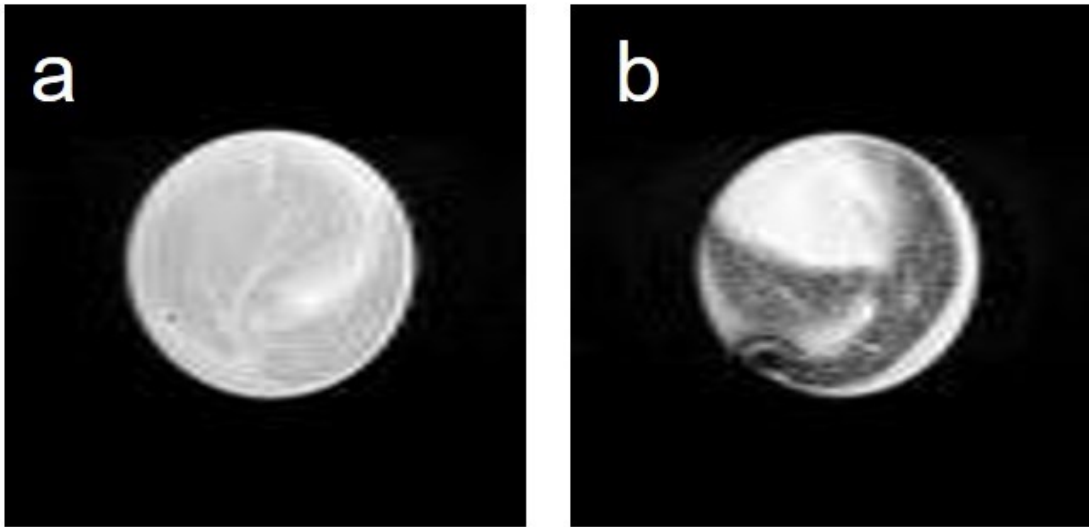
bestehen, die in einen Polymerkern eingebettet sind ([11], [12]). Die Verkapselung, das sogenannte *coating*, des magnetischen Kerns kann je nach Verwendungszweck (Verhindern von Agglomeration, Stabilität des Kerns, Oberflächenmodifikation, etc.) unterschiedlich ausfallen.

Beispiele für eine solche Hülle sind das organische, biologisch abbaubare Dextran, was in der Diagnostik verwendet wird, oder Polyethylenglycol (PEG), welches die Verweildauer im Blut erhöht. Auch können anorganische Hüllen (z.B. aus Silica) oder auch Metallen (z.B. Gold) hergestellt werden, die dann stabile Partikel mit geringer Reaktivität erzeugen ([13], [14]). Eine schematische Darstellung der vielseitigen Modifikationen und Funktionalisierungen eines solchen Partikels ist in Abbildung 1.1 zu sehen.

Die Größe der Nanokristalle ist dabei entscheidend sowohl für die magnetischen Eigenschaften, als auch für den Weg ihrer Verstoffwechslung. Der magnetische, nanodimensionierte Kern besitzt ein extrem hohes magnetisches Moment im äußeren Feld, welches kaum oder keine Restmagnetisierung mehr trägt, wenn das äußere Feld auf Null abfällt. Diese Eigenschaft wird als *Superparamagnetismus* bezeichnet. Solch größere Partikel werden durch RES-Zellen (Retikuloendotheliales System, Abk. RES) von Milz und Leber abgesondert, während kleinere Partikel schnell durch die Niere ausgeschieden werden [15]. Somit können superparamagnetische Eisenoxid Nanopartikel (kurz SPIO, englisch superparamagnetic iron oxide) als Kontrastmittel für Leber, Milz, Lymphknoten aber auch kardiovaskuläre Krankheiten in der Magnetresonanztomographie (MRT) verwendet werden ([16], [17], [18], [19]). Die MRT ist eines der wichtigsten Diagnoseverfahren in der heutigen Medizin und basiert physikalisch auf den Prinzipien der Kernspinresonanz. Dieses Verfahren nutzt magnetische Eigenschaften von Wasserstoffkernen (Protonen), um diese bildgebend darzustellen. Die Kontrastierung unterschiedlicher Gewebe geschieht unter anderem durch die magnetische Wechselwirkung der Protonen mit ihrer Umgebung.

Um den Kontrast in einem MR-Bild zu erhöhen, können SPIO's als Kontrastmittel eingesetzt werden ([20], [21]). Aufgrund ihrer superparamagnetischen Eigenschaften schwächen diese das MR-Signal stark ab. Ein Beispiel dafür ist in Abbildung 1.2 gezeigt. In der linken Abbildung ist eine Mausleber ohne vorherige Partikelinjektion und in der rechten Abbildung eine Mausleber mit vorheriger Partikelinjektion zu sehen. Erfolgt eine Anreicherung magnetischer Partikel in Körperzellen, so erscheinen die Organe dunkler im MR-Bild, da durch die magnetischen Eigenschaften der Nanokristalle die Signalintensität verringert wird. Da die Mausleber in Abbildung 1.2 b deutlich dunkler erscheint, lässt sich daraus schließen, dass eine Anreicherung stattfand.

Aufgrund der zusätzlichen Funktionalisierbarkeit, können Wirkstoffe und Therapeuti-

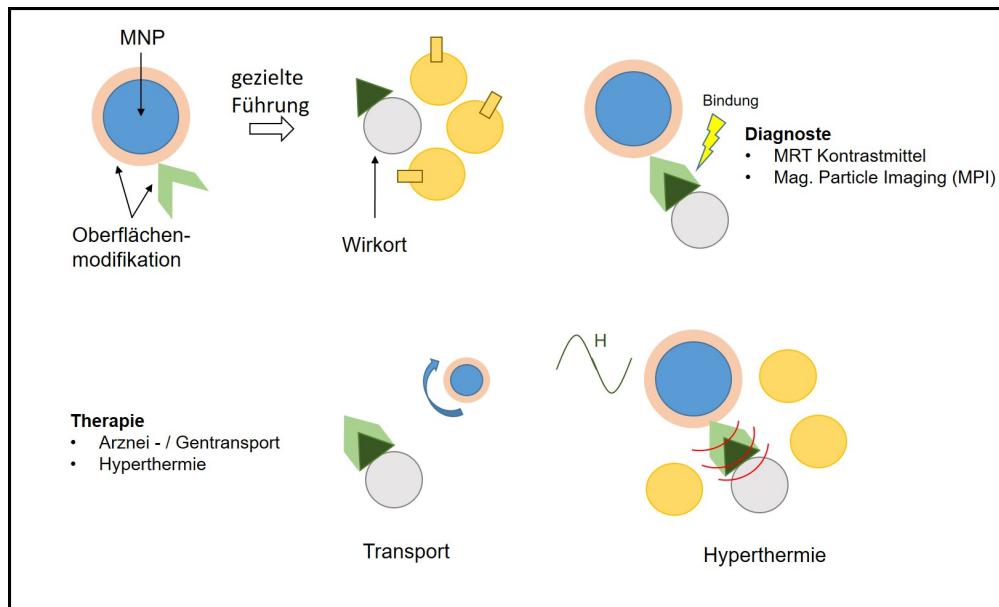


**Abbildung 1.2:** MR-Bilder einer Mausleber in Formaldehydlösung ohne **a** und mit **b** vorheriger Partikelinjektion. Es wurden Nanopartikel mit einem Kerndurchmesser von 19 nm und einer Eisenkonzentration von 0,75 mg/ml genutzt (injiziert wurden 1 mg Eisen pro kg Maus). Aus dem Vergleich von **a** und **b** lässt sich vermuten, dass in der Leber viele FeO-Partikel angereichert wurden, da diese im rechten Bild dunkel dargestellt ist und somit keine Signalanteile im Bild enthält (die verbleibenden hellen Bereiche rühren von der Fixierlösung her).

ka mittels eines äußeren Magnetfeldes an einen bestimmten Zielort „gezogen“ werden. Diese erhöhte Anreicherung durch das *Magnetic Drug Targeting* (MDT) ist bei der Tumorbehandlung ein vielversprechender Ansatz, da dies zu einer deutlichen Steigerung der lokalen Wirkdosis führt, bei gleichzeitig verminderten Nebenwirkungen, verglichen mit der herkömmlichen Chemotherapie ([22], [23]).

All diese Charakteristika machen magnetische Partikel zu einer Art Alleskönner, sodass drei große Arbeitsfelder der Medizin, nämlich *Wirkstofftransport*, *Diagnose* und *Therapie* kombinierbar sein könnten. Die Abbildung 1.3 demonstriert den gewünschten Ablauf für die Verwendung magnetischer Partikel in der Medizin. So könnten magnetische Nanopartikel (MNP) mit einer modifizierten Oberfläche durch gezielte (magnetische) Führung an einen Wirkort gebracht werden, wo sie eine Bindung eingehen. Durch solch eine lokale Anreicherung, können dann mittels diagnostischer Verfahren, Krankheitsbilder erkannt und durch therapeutische Methoden behandelt werden ([24], [25], [26]).

Magnetische Träger müssen sicher und effektiv im menschlichen Körper kontrolliert werden. Jedoch bleiben viele relevante Probleme hinsichtlich der Kontrolle unbeantwortet, aufgrund mangelnder Kenntnisse über grundlegende biologische Parameter, die Durch-



**Abbildung 1.3:** Skizze der grundlegenden Vorstellung der Verwendung von magnetischen Nanopartikeln (MNP) in der Biomedizin. Solch ein Partikel besteht aus einem magnetischen Kern (blau) und einer Schale (rosa), dem sogenannten *coating*. Die Oberfläche der Schale kann weiter funktionalisiert werden, d.h. es können unterschiedliche Biomoleküle und Arzneien (hellgrün) angehängt werden. Die magnetischen Partikel können dann durch gezielte Führung (z.B. durch eine magnetische Kraft) an einen Wirkort gebracht werden. Durch die Oberflächenmodifikation können sie am Wirkort an das Krankheitsbild binden und bei Diagnoseverfahren, wie Magnetresonanztomographie (MRT), als Kontrastmittel verwendet werden. Gleichzeitig könnten diese Partikel zu Therapiezwecken verwendet werden, indem sie nach dem Transport, angehängte Wirkstoffe absondern oder weitere therapeutische Verfahren, wie z.B. Hyperthermie [29], ermöglichen (nach [30]).

querung der Nanopartikel von Blutgefäßwänden oder die benötigte magnetische Kraft zur Lenkung. Letzteres ist bedingt durch die Stärke und das Design der verwendeten Magneten und ist deshalb neben der Forschung zur Synthese biomedizinischer Modifikation der Partikel ein wesentliches Forschungsgebiet, mit dem Ziel Magnetic Drug Targeting klinisch verwendbar zu nutzen ([27], [28]).

## 1.2 Stand der Forschung

Um magnetische Partikel bewegen zu können, muss eine Kraft auf sie einwirken. Für eine magnetische Kraft darf das Magnetfeld nicht homogen sein, sondern muss eine räumliche Variation aufweisen. Sie ist also proportional zum magnetischen Moment der verwend-

ten Partikel und dem erzeugten magnetischen Feldgradienten [31]. Wird beispielsweise ein Stabmagnet an eine homogen verteilte Partikelsuspension angebracht, werden die Nanokristalle von kleiner zu hoher Magnetfeldintensität bewegt.

In klinischen Versuchen 1996 konnte an einem Menschen die Effektivität der Abgabe magnetischer Wirkstoffe zur Therapie gezeigt werden, indem ein einzelner Permanentmagnet Chemotherapeutika auf inoperable, aber flach liegende (ca. 5 cm unter der Haut) Tumore konzentrierte. Ein Nachteil dieser einfachsten Methode ist die geringe Reichweite der Magnetfelder und die uneinheitlichen Gradienten. Beispielsweise erzeugt ein rechteckiger Permanentmagnet aus Neodym-Eisen-Bor ( $(\text{Nd}_{12}\text{Fe}_{14}\text{B})$ ), Remanenz  $B_r \approx 1,4\text{ T}$  der Höhe  $h=3\text{ cm}$  und den Seitenlängen von  $l = 1\text{ cm}$  an seiner Oberfläche<sup>1</sup> eine Magnetfeldstärke von  $B(0)=0,25\text{ T}$ , in einem Abstand von  $a=3\text{ cm}$  allerdings nur noch ein Feld von  $B(a)=0,02\text{ T}$ . D.h. das Magnetfeld eines einzelnen Magneten fällt räumlich mit  $r^3$  ab, sein Gradient und die Kraft somit mit  $r^4$ , was also eine geringe Reichweite zur Folge hat.

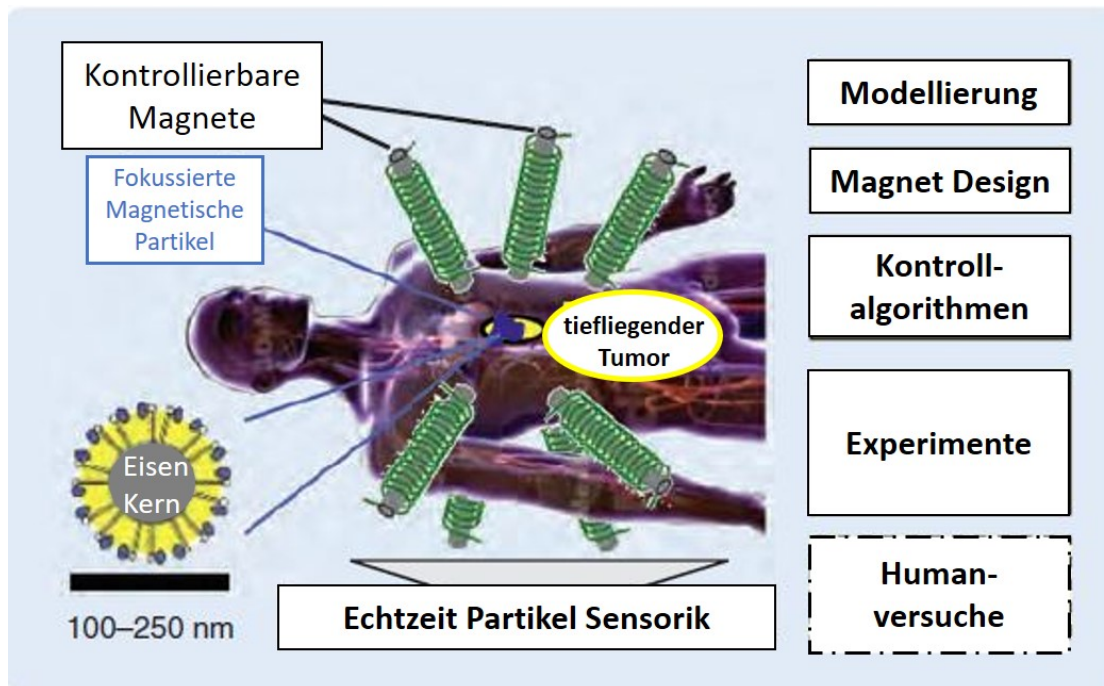
Um trotzdem magnetische Partikel tief im Körper fokussieren zu können, wurde beispielsweise im Jahr 2006 die Entwicklung eines Elektromagneten speziell für Verwendung im Magnetic Drug Targeting an der Universität Erlangen vorgestellt [32]. Zur punktuellen Erzeugung sehr großer magnetischer Gradientenfelder, wurde dabei ein Polschuh genutzt, sodass mit einer Gesamtmasse von 114 kg, ein Gradient von 100 T/m an seiner Oberfläche erzeugt und bis zu 10 T/m in einem Anwendungsvolumen von 20 mm<sup>3</sup> erreicht werden konnte.

Um eine dynamische Steuerung magnetischer Partikel oder deren Suspensionen zu ermöglichen, wurden einige Magnetdesigns ([33], [34]) vorgestellt. So konnte zum Beispiel die Position von zwei Stabmagneten so berechnet werden, dass diese einen feldfreien Punkt erzeugen, ab dem das Magnetfeld repulsiv wirkt und die Partikel abstößt [35]. Diese Anordnung kann zur Behandlung von Krankheiten im Innenohr genutzt werden. Ein weiteres Design besteht aus vier kreisförmig angeordneten Elektromagneten, die eine spezielle Regulierung der Bewegungsrichtung von MNP gewährleisten. Dabei konnte durch die separate Ansteuerung dieser Elektromagnete, der Feldverlauf und somit die Krafrichtung während des Experimentes geändert werden [1]. Allerdings blieben diese Untersuchungen immer exemplarisch.

Die Begrenzung der Tiefe, Präzision und Nutzen von magnetischem Arzneimitteltransport ist die Folge von unzureichender Stärke und Design von Magneten, ungenügendem Verständnis des Partikeltransports im menschlichen Körper, das Fehlen einer Echtzeit-

---

<sup>1</sup>Der Magnet sei entlang der Höhe magnetisiert. Das berechnete Magnetfeld bezieht sich auf der Oberfläche entlang der Magnetisierungsrichtung.



**Abbildung 1.4:** Das Ziel ist es, Magnetanordnungen zu entwerfen, deren Feldverteilung kontrollierbar ist, um magnetische Träger an Krankheitsstandorte zu lenken, wie z.B. einem tiefliegenden Gewebetumor. Eine Echtzeitbildgebung zur Analyse der Verteilung von Wirkstoffen am Wirkort ist dafür unabdingbar [1].

Erkennung magnetischer Partikel tief im Körper und der Mangel an Entwicklung von Kontrollalgorithmen. In Abbildung 1.4 sind das gesetzte Ziel und die dazu benötigten Anforderungen skizziert, um Magnetic Drug Targeting an einem tiefliegenden Tumor anwenden zu können. Diese Anforderungen fassten Benjamin Shapiroh et. al in einem Review mit dem Titel "Open challenges in magnetic drug targeting" [36] folgendermaßen zusammen:

*„Overall, one of the biggest open challenges in magnetic delivery is precisely targeting deep tissue targets - there are as yet no imaging and actuation systems that can achieve the external-magnet deep-focusing (. . .). To achieve deep targeting requires solution of, at least, four major issues:*

- (1) sufficient magnetic fields/forces deep in the body,*
- (2) real-time imaging,*
- (3) sophisticated control algorithms, and*
- (4) mathematical modeling of the carrier motion in vivo. . .“*

In dieser Dissertation werden erste Prototypen eines Magnetsystems vorgestellt, die eine Möglichkeit bieten, der Idee des *deep targeting* näher zu kommen. Dieses magnetische Führungssystem (**M**agnetic **G**uiding and **I**mager System, kurz **MagGuider**) erlaubt es, magnetische Partikel über ein großes Volumen gezielt zu transportieren und an einem Ort zu fokussieren (1).

Desweiteren ist dieses Transportsystem so aufgebaut, dass Bildgebung auf der Grundlage der Kernspinresonanz ermöglicht werden kann, was wiederum eine Echt-Zeit Bildgebung magnetischer Partikel erlauben kann (2).

Zusätzlich kann dieses System vollständig analytisch beschrieben und manuell gesteuert werden (3).

Dieses Gerät ebnet somit den grundlegenden Weg für die Anwendung von superparamagnetischen Eisenoxidpartikeln in der Diagnose und Therapie (Theranostik) und könnte somit der Durchbruch für theranostische Anwendungen in der Klinik sein.

Das Magnetic Guide System besteht aus einer speziellen Konfiguration von Permanentmagneten. Ein wesentlicher Vorteil von Dauermagneten ist deren hohe gespeicherte magnetische Energie. So wird bei einem Elektromagneten, für dasselbe Magnetfeld, welches durch einen  $1\text{ cm}^3$  großen modernen Seltenerd-magneten (NdFeB) erzeugt wird, eine Leistung von einigen kW benötigt. Solche Leistungen erfordern wiederum ein Kühlsystem, das bei Nutzung von Permanentmagneten entfällt<sup>2</sup>. Dass Permanentmagnete ein dauerhaftes Feld erzeugen, wird für diese Anwendung aber auch oftmals als Nachteil ausgelegt, denn es kann nicht reguliert oder abgeschaltet werden. Für eine gezielte Bewegung werden aber Kräfte benötigt, die in Richtung und Stärke variiert werden können. So können bei Elektromagneten zwar Magnetfelder reguliert werden, jedoch erzeugen thermische Änderungen in den Widerständen, sowie hohe Induktivitäten solcher Spulen, eine starke Nichtlinearität im Zeitverhalten, welche für reale Anwendungen durch aufwendige Kompensation korrigiert werden müssen [37]. Dies führt auch zu enormen Problemen bei der Skalierung solcher elektrischer betriebener Systeme. Das Argument der nicht-einstellbaren magnetischen Stärke gilt allerdings nur für einzelne Permanentmagneten, eine gegeneinander rotierbare Anordnung von Permanentmagneten kann aber eine Magnetfeldskalierung ermöglichen ([38], [39], [40]). Zudem sind die resultierenden Felder von modernen Seltenerd-permanentmagneten reproduzierbar, einfach zu berechnen und direkt skalierbar. In dieser Arbeit wird dieses neuartige Magnetsystem im Detail vorgestellt und die ersten erfolgreich durchgeführten Experimente an magnetischen Partikeln präsentiert.

---

<sup>2</sup>Die Leistung wächst mit der dritten Potenz, weshalb gerade für Ganzkörperanwendung mit Elektromagneten enorme Leistungen und ein aufwendiges Kühlsystem benötigt wird.

## 1.3 Aufteilung der Dissertation

Die vorliegende Dissertationsschrift ist in weitere fünf Kapitel unterteilt.

Das zweite Kapitel „Physikalische Grundlagen“ ist in zwei Abschnitte *Magnetische Materialien* und *Kernspinresonanz und MR-Bildgebung* gegliedert. Der erste Abschnitt erläutert die Grundlagen des Superparamagnetismus und der zweite Abschnitt die der Kernspinresonanz.

Das dritte Kapitel „Methodik und Konzept des magnetischen Führungssystems“ ist eine Ergänzung der theoretischen Grundlagen, wobei diese speziell auf das Transportsystem bezogen sind. Es wird die magnetische Kraft auf Nanokristalle eingeführt, eine spezielle Magnetkonfiguration, die sogenannte *Halbach Anordnung* erläutert und das darauf aufbauende Konzept des *Magnetic Guide System* theoretisch beschrieben.

Das vierte Kapitel „Proof of Principle: Kombination eines Halbach-Dipols und eines Halbach-Quadrupols“ zeigt ein erstes einfaches Demonstrationssystem, zur Überprüfung der in Kapitel drei erarbeiteten Theorie. Dabei wurde die im Magnetsystem erzeugte Kraftwirkung auf kommerziell erhältliche Partikel untersucht.

Anschließend wird im fünften Kapitel „Magnetisches Führungssystem: Ausarbeitung und Überprüfung eines ersten Prototyps“ die Konstruktion des zuvor vollständig beschriebenen Transportsystemes erläutert, ein erster Machbarkeitstest der MR-Bildgebung durchgeführt und weitere Experimente zur gezielten Bewegung von Nanopartikeln erprobt.

Im letzten Kapitel liefert eine Zusammenfassung der Ergebnisse der Dissertation und einen Ausblick auf weitere Forschungsarbeiten.





# 2

## Physikalische Grundlagen

Die vorliegende Dissertation beschreibt ein Magnetsystem zur Steuerung und Bildgebung magnetischer Träger zu biomedizinischen Anwendungen. Solche erzeugten Partikel besitzen einen magnetischen Kern, welcher meist aus ferromagnetischen Metallen, wie Cobalt, Nickel oder Eisen und speziell Oxiden dieser Stoffe besteht, welche in Größenordnungen von Nanometer *superparamagnetische* Eigenschaften aufweisen. Für die meisten medizinischen Anwendungen haben sich superparamagnetische Eisenoxid Partikel (SPIO, engl. Superparamagnetic Iron Oxide) etabliert, weshalb im ersten Abschnitt dieses Kapitels ein allgemeiner Überblick über die Klassifizierung magnetischer Materialien gegeben wird. Solche superparamagnetischen Nanokristalle können auch zur Diagnostik, z.B. als Kontrastmittel in der Magnetresonanztomographie (MRT), eingesetzt werden. Die physikalische Grundlage der MRT bietet die Kernspinresonanz (NMR. *nuclear magnetic resonance*). Da das magnetische Führungssystem auch als MR-Scanner getestet wird, führt der zweite Abschnitt in die Prinzipien der Kernspinresonanz für Wasserstoffprotonen ein. Anschließend werden weitere benötigte aufgrund dieser magnetischen Eigenschaften können SPIO's als Kontrastmittel in der Magnetresonanztomographie verwendet werden. Der zweite Abschnitt dieses Kapitels führt dann in die Prinzipien der Kernspinresonanz ein. Durch zusätzliche technische Methoden ist es möglich ortsabhängige Informationen über ein Objekt zu gewinnen und folglich ein MR-Bild zu rekonstruieren. Die benötigten Methoden, um ein MR-Bild mittels des magnetischen Führungssystem zu erzeugen wird im letzten Abschnitt des Kapitels über die Grundlagen erläutert.

## 2.1 Magnetische Materialien

Magnetische Materialien werden durch die magnetische Suszeptibilität  $\chi$  klassifiziert. Diese ist definiert als Änderung der Magnetisierung  $\vec{M}$  bei Änderung der magnetischen Feldstärke  $\vec{H}$

$$\chi_{ij} = \frac{\partial M_i}{\partial H_j}, \quad (2.1)$$

wobei  $i$  und  $j$  die Komponenten der räumlichen Orientierung sind. Die Suszeptibilität ist einheitenlos, da die Magnetisierung als Summe magnetischer Momente  $\vec{m}$  ( $\text{Am}^2$ ) pro Volumen  $V$  definiert ist. Damit tragen Magnetisierung und Feldstärke dieselbe Einheit ( $\frac{\text{A}}{\text{m}}$ ). Die Suszeptibilitätswerte können negativ oder positiv sein und wie folgt klassifiziert werden ([30]S.20):

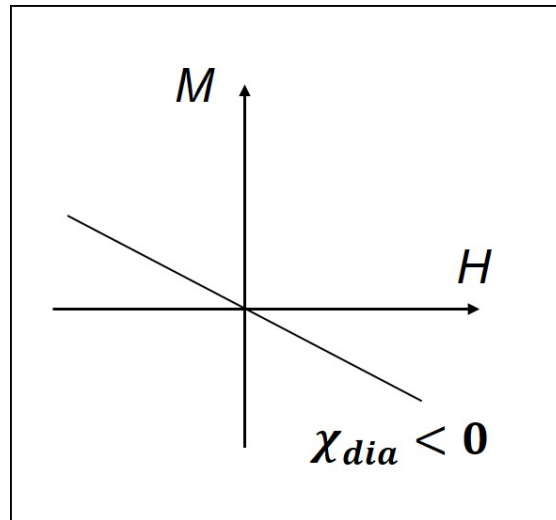
- Diamagnete:  $\chi \leq -10^{-5}$ , (Wasser, Blut,...)
- perfekter Diamagnet:  $\chi \sim -1$ , idealer Supraleiter
- Paramagnete:  $\chi \sim +10^{-3}$  bis  $10^{-5}$ , kleine positive Werte (Beispiele: Kupfer ( $\text{Cu}^{2+}$ ), Kobalt ( $\text{Co}^{2+}$ ), Gadolinium ( $\text{Gd}^{3+}$ ))
- Ferromagnete:  $\chi \sim 10$  bis  $10^4$ ,  $\chi$  ist sehr groß und stark abhängig von der äußeren magnetischen Feldstärke (Beispiele: Fe, Co, Ni,  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ )

### 2.1.1 Diamagnetismus

Diamagnetismus kommt in allen Substanzen vor und ist dominierend bei Elementen mit vollbesetzten Elektronenschalen. Durch das Anlegen eines äußeren Magnetfeldes  $\vec{B}_{ext}$ , kommt es zu einer Präzessionsbewegung der Elektronen, welche ein dem äußeren Feld entgegengesetztes Magnetfeld induziert (Lenz'sche Regel). Diese Präzession induziert ein magnetisches Moment  $\vec{m}$ , welches für alle Elektronen der Masse  $m_e$  in einem Atom definiert ist als

$$\vec{m} = -\frac{Ze^2 \langle r^2 \rangle \vec{B}_{ext}}{2m_e}, \quad (2.2)$$

mit der magnetischen Feldkonstante  $\mu_0 = 4\pi \cdot 10^{-7} \frac{\text{N}}{\text{A}^2}$ , der Ordnungszahl  $Z$  und dem mittleren Abstandsquadrat  $\langle r^2 \rangle$  für alle Elektronen im Atom ([30]S.80). Definiert  $N$



**Abbildung 2.1:** Skizze der Magnetisierung  $M$  als Funktion des angelegten Feldes  $H$  für Diamagneten. Der Funktionsverlauf ist invers proportional und durch die Suszeptibilität  $\chi_{dia}$  gegeben. Diese ist für Diamagneten negativ, konstant und temperaturunabhängig (nach [30]).

die Anzahl der magnetischen Momente ( $\vec{M} = \frac{N \cdot m}{V}$ ) und wird angenommen, dass  $\vec{M}$  und  $\vec{H}$  gleich orientiert sind, so kann unter Hinzunahme der Gleichungen

$$\vec{B} = \mu_0 \cdot \mu_r \cdot \vec{H}, \quad \mu_0 = 4\pi \cdot 10^{-7} \frac{N}{A^2}, \quad \mu_r = 1 + \chi \quad (2.3)$$

( $\mu_r$  ist die einheitenlose Permeabilitätszahl und für Luft  $\mu_r \approx 1$ ) die magnetische Suszeptibilität nach Gleichung 2.1, geschrieben werden als

$$\chi_{dia} = -\frac{Ze^2 \langle r^2 \rangle \mu_0^2 N}{2m_e V}. \quad (2.4)$$

Damit ist das Verhältnis von Magnetisierung zur äußeren Flussdichte konstant, negativ und besitzt keine Temperaturabhängigkeit, wie in Abbildung 2.1 gezeigt. Beschreibt diese Gleichung die Suszeptibilität bestimmter Stoffe vollständig, so heißen diese Diamagnetika. Die magnetische Permeabilität  $\mu_r$  ist aufgrund der negativen Suszeptibilität kleiner als 1. Ein ideales Diamagnetikum ist deshalb der Supraleiter, denn dort verschwindet das Magnetfeld im Inneren völlig ( $\chi_m = -1$ , bzw.  $\mu_r = 0$ ) [41].

### 2.1.2 Paramagnetismus

Der wesentliche Unterschied zwischen Diamagnetika und Paramagnetika liegt darin, dass die magnetischen Momente nicht erst durch ein äußeres Feld induziert werden. Stoffe, die Paramagnetismus aufweisen, enthalten ungepaarte Elektronen und deren Atome bzw. Moleküle weisen somit ein magnetisches Moment auf. Die magnetischen Dipole besitzen im äußeren Feld eine potentielle Energie

$$U = -\vec{m} \cdot \vec{B}. \quad (2.5)$$

Um diese zu minimieren, richten sich die magnetischen Momente parallel zum äußeren Feld  $\vec{B}$  aus, was zu einem Anstieg der Magnetisierung  $\vec{M}$  führt ([30] S.84). Somit lässt sich der Paramagnetismus auf die Orientierung durch ein äußeres Feld der schon vorhandenen magnetischen Momente zurück führen.

Die resultierende Magnetisierung kann über die sogenannte Langevinfunktion

$$L(\alpha) = \left[ \coth(\alpha) - \frac{1}{\alpha} \right] \quad \text{mit} \quad \alpha = \frac{mB}{k_B T} \quad (2.6)$$

beschrieben werden. Dabei ist  $k_B T$  die thermische Energie mit der Boltzmann-Konstante  $k_B = 1,38 \cdot 10^{-23}$  J/K bei gegebener Temperatur  $T$  in Kelvin. Der Verlauf der Langevinfunktion in Abhängigkeit von  $\alpha$  ist in Abbildung 2.2 gezeigt. Ist das magnetische Moment jedoch in der Größenordnung des Bohr'schen Magnetons

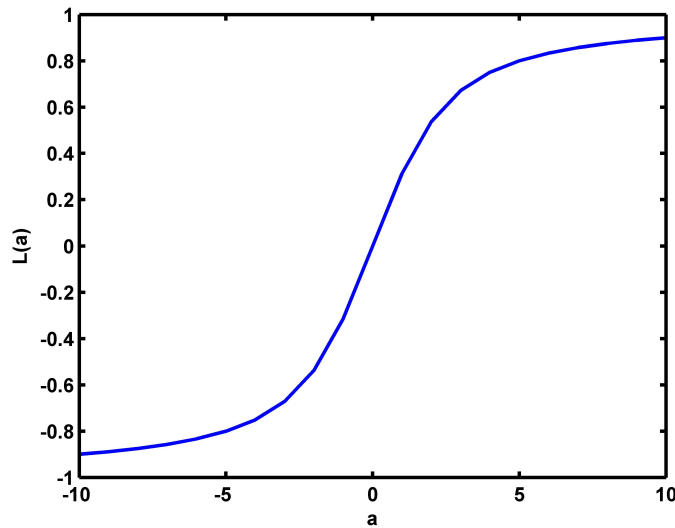
$$\mu_B = \frac{e\hbar}{2m_e} = 9,27 \cdot 10^{-24} \text{ J/T} \quad (2.7)$$

( $\hbar$  ist das reduzierte Planck'sche Wirkungsquantum und  $m_e$  die Elektronenmasse), so gilt  $\alpha \propto \frac{B}{T}$ . Für typische Flussdichten und Raumtemperatur gilt damit  $\alpha \ll 1$  und der Kotangens Hyperbolicus kann approximiert werden zu

$$\coth(\alpha) = \frac{1}{\alpha} + \frac{\alpha}{3} - \frac{\alpha^3}{45} + \dots \quad (2.8)$$

und die höheren Ordnungen vernachlässigt werden. Die Magnetisierung kann folglich vereinfacht ausgedrückt werden zu

$$\begin{aligned} M &= n \cdot m \cdot L(\alpha) = n \cdot m \cdot [\coth(\alpha) - 1/\alpha] \\ &= n \cdot [1/\alpha + \alpha/3 - 1/\alpha] = nm \frac{\alpha}{3}, \end{aligned} \quad (2.9)$$



**Abbildung 2.2:** Verlauf der Langevinfunktion in Abhängigkeit von  $\alpha = \frac{mB}{k_B T}$  ( $k_B=1,38 \cdot 10^{-23}$  J/K und  $T$  die Temperatur in Kelvin). Diese nähert sich dem Wert 1 bei sehr großen Werten von  $\alpha$  an ( $\alpha \rightarrow \infty, L(\alpha) \rightarrow 1$ .)

woraus folgt

$$M = \frac{nm^2 B}{3k_B T}. \quad (2.10)$$

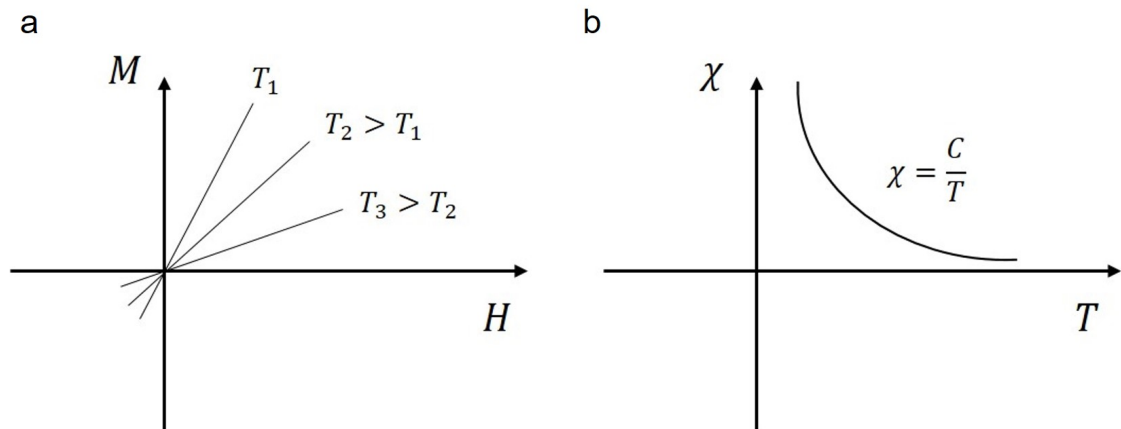
Für typische Magnetfelder und Temperaturen ist damit für Paramagnetika die Magnetisierung eine konstante Funktion der äußeren Flussdichte, die Suszeptibilität ist positiv, konstant und temperaturabhängig

$$\chi_{para} = \frac{\mu_0 nm^2}{3k_B T} = \frac{C}{T}. \quad (2.11)$$

Hierbei ist  $C$  die Curie Konstante und das Verhalten wird durch das Curie Gesetz beschrieben und ist in Abbildung 2.3 gezeigt [42].

Zusammenfassend gibt das Curie'sche Gesetz an, dass ein externes Feld die magnetischen Momente in der Probe stärker ausrichtet und  $\vec{M}$  erhöht, während eine steigende Temperatur  $T$  die Ausrichtung durch verstärkte thermische Bewegung stört und  $\vec{M}$  so verringert ([43] S.913).

Die Sättigung der Magnetisierung ist zwar von dem Magnetfeld und der Temperatur abhängig, aber auch vom magnetischen Moment der Atome. Im Fall von hohen magnetischen Momenten, die bei superparamagnetischen Stoffen erreicht werden können, tritt



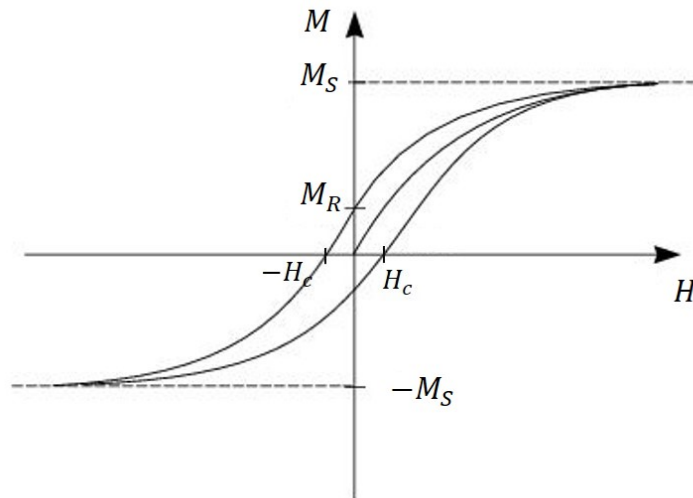
**Abbildung 2.3:** a: Magnetisierung  $M$  als Funktion des Feldes  $H$  für Paramagneten im vereinfachten Fall, welcher kleine Magnetfelder und nicht zu tiefe Temperaturen einschließt (das Verhältnis  $\frac{B}{T}$  genügend klein). Die Magnetisierung steigt linear mit anwachsendem  $H$ -Feld, wobei die Steigung durch eine erhöhte Temperatur abnimmt. b: Abbildung des Curie-Gesetzes nach Gleichung 2.11. Das Gesetz beschreibt die Abhängigkeit der Suszeptibilität von der Temperatur  $T$  (nach [30]).

die Sättigung schon früher ein und ist somit nicht mehr linear. Dies wird im späteren Abschnitt 2.1.4 diskutiert.

### 2.1.3 Ferromagnetismus

Wie der Paramagnetismus entsteht auch Ferromagnetismus aus den individuellen, magnetischen Momenten, resultiert allerdings in einer viel stärkeren Magnetisierung, aufgrund einer spezifischen, strukturellen Anordnung. Die Elektronenspins eines Atoms wechselwirken mit denen benachbarter Atome, aufgrund eines quantenphysikalischen Effektes, der *Austauschkopplung*, was zu einer positiven, parallelen Ausrichtung benachbarter magnetischer Momente führt. Die magnetischen Momente von Ferromagnetika sind spontan magnetisiert und bilden, ohne äußeres Feld, Bereiche gleich orientierter Magnetisierung, die sogenannten Weiss'schen Bezirke. Die Weiss'schen Bezirke (oder Domänen) sind ohne äußeres Magnetfeld zufällig orientiert, sodass die Gesamtmagnetisierung Null ergibt ([30] S.23). Durch das Anlegen eines äußeren Feldes, reorientieren sich die Domänen parallel zum Feld und die Gesamtmagnetisierung steigt.

Die Abhängigkeit der Magnetisierung vom angelegten  $B$ -Feld ist nicht linear und die Sättigung kann schon bei Zimmertemperatur und sehr niedrigen Magnetfeldern eintre-



**Abbildung 2.4:** Darstellung einer M-H-Kurve eines Ferromagneten. Mit steigendem Feld  $H$  steigt die Magnetisierung bis zu einem konstanten Wert, der Sättigungsmagnetisierung  $M_S$ . Wird das Feld reduziert, verläuft die Magnetisierung nicht den selben Weg zurück, denn bei einem Feld  $H = 0$  besitzt der Ferromagnet eine Restmagnetisierung, die Remanenzmagnetisierung  $M_R$ . Der Wert des Magnetfeldes, an dem die Magnetisierung wieder ihren Nullpunkt erreicht, wird Koerzitivität  $H_C$  genannt (nach [30]).

ten. Aufgrund der Domänenstruktur weist der Magnetisierungsverlauf eine Hysterese auf, wie in Abbildung 2.4 gezeigt. Wird eine ferromagnetische Probe in ein äußeres Feld  $H$  gebracht, steigt die Magnetisierung nichtlinear zu einem Sättigungswert  $M_S$  an. Wird das Magnetfeld reduziert, behält die Magnetisierung im Nulldurchgang des Magnetfeldes eine Restmagnetisierung  $M_R$ , die sogenannte Remanenzmagnetisierung. Dies bedeutet, dass die Umorientierung der Richtung der Domänen nicht vollständig reversibel ist. Der Wert des Magnetfeldes, bei dem die Magnetisierung auf Null abfällt, wird Koerzitivität  $H_C$  genannt.

Wenn die Temperatur eines ferromagnetischen Materials über einen kritischen Wert, der sogenannten *Curie-Temperatur*  $T_C$  erhöht wird, verliert die Austauschkopplung ihre Wirkung und Ferromagneten weisen paramagnetisches Verhalten auf. D.h. die Dipolmomente tendieren immernoch dazu, sich im externen Feld auszurichten, nur sehr viel schwächer als unterhalb der Curie-Temperatur und die thermische Bewegung kann die Ausrichtung leichter stören.

In Tabelle 2.1 sind einige Beispiele von ferromagnetischen Materialien und die zugehörige Curie-Temperatur und außerdem die Sättigungsmagnetisierung bei  $20^\circ\text{C}$  eingetragen.

**Tabelle 2.1:** Curie-Temperatur  $T_C$  und Sättigungsmagnetisierung  $M_S$  (bei 20° C) einiger ferromagnetischer Materialien (aus [30]).

Ferromagnet	Curie Temperatur $T_C$ (K)	Sättigungsmagnetisierung bei 20°(C), $M_S$ (A/m)
Co	1394	$1,42 \cdot 10^6$
Fe	1043	$1,71 \cdot 10^6$
Ni	631	$0,48 \cdot 10^6$
Nd <sub>2</sub> Fe <sub>14</sub> B	603	$1,07 \cdot 10^6$

Die Suszeptibilität von Ferromagnetika kann dann über das sogenannte Curie-Weiss Gesetz

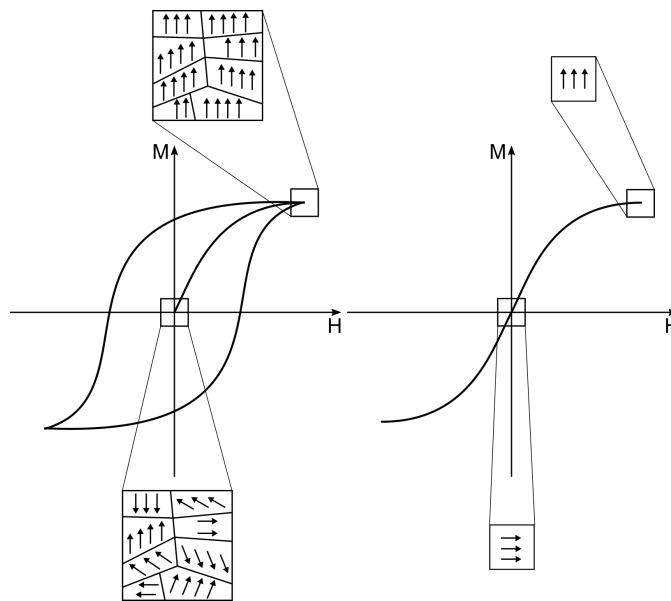
$$\chi_{ferro} = \frac{C}{T - T_C} \quad (2.12)$$

beschrieben werden und ist damit temperaturabhängig und nicht linear. Die Curie-Temperatur  $T_C$  trennt die ferromagnetische Phase vom paramagnetischen Zustand, denn unterhalb der Curie-Temperatur existiert eine spontane Magnetisierung, die bei Annäherung an  $T_C$  kontinuierlich gegen Null geht und schließlich für  $T \geq T_C$  verschwindet.

### 2.1.4 Superparamagnetismus

Werden Ferromagneten in den Nanometerbereich herabskaliert, können Eindomäne-Partikel entstehen, deren magnetische Momente aufgrund ihrer starken Wechselwirkung parallel zu einander ausgerichtet sind. Jedoch können sie schon aufgrund von thermischen Schwankungen frei fluktuieren und verhalten sich somit wie Paramagneten. Da sich die individuellen magnetischen Momente aber zu einem (Super)-Moment für jedes Partikel aufsummieren, wird dieses Phänomen *Superparamagnetismus* genannt. Die M-H-Kurve für Eindomäne-Partikel verläuft nicht-linear und kann wie im Paramagnetismus durch die Langevin-Gleichung 2.6 beschrieben werden. Sie besitzt im Vergleich zu Ferromagneten keine oder eine nur sehr geringe Hysterese, erreicht aber bei kleinen Magnetfeldern und Zimmertemperatur ihren Sättigungswert. In Abbildung 2.5 sind die Verläufe von M-H-Kurven für Mehr- und Eindomäne Materialien gezeigt [44]. Die spontane Magnetisierung, welche schon durch thermische Energien erzeugt werden kann, lässt sich durch die Betrachtung der intrinsischen Energie magnetischer Materialien erklären. Magnetische Stoffe können eine Vorzugsrichtung für die Magnetisierung aufweisen, was als magnetische Anisotropie bezeichnet wird. Diese Vorzugsrichtung ist die Richtung minimaler magnetischer Energie, die sogenannte leichte Achse. Die Arbeit, die benötigt wird, um



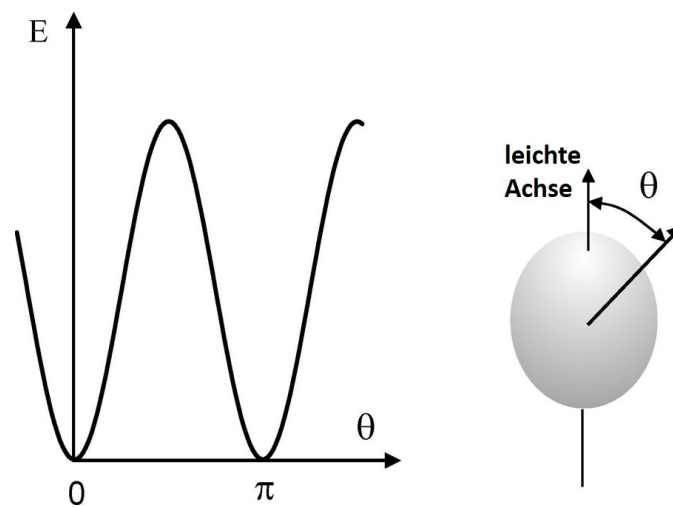


**Abbildung 2.5:** Verlauf der Magnetisierung  $M$  in Abhängigkeit des angelegten Feldes  $H$  für Mehr- und Eindomäne Partikel. Ferromagneten bestehen aus einer Anzahl von Domänen, in denen sich die magnetischen Momente parallel ausrichten. Wird ein Magnetfeld erhöht, richten sich die Domänen parallel zu einander aus und die Magnetisierung gerät in Sättigung. Die Minimierung des Magnetfeldes führt zwar zu einer Reorientierung der Domänen, diese ist aber nicht vollständig reversibel, was zu einer Hysterese führt (links). Da superparamagnetische Partikel aus nur einzelnen Domänen bestehen, besitzen sie keine Hysterese und ihr Gesamtmoment kann frei fluktuieren, wie bei Paramagneten. Jedoch erreichen sie viel schneller ihre Sättigungsmagnetisierung, aufgrund der hohen magnetischen Momente (Superspin), weshalb die Magnetisierung nicht-linear verläuft (nach [44]).

die Magnetisierung aus der leichten Achse heraus zu drehen, wird als Anisotropieenergie  $E(\theta)$  definiert

$$E(\theta) = KV \cdot \sin^2(\theta) \quad (2.13)$$

Wird der Partikel als ein Ellipsoid angenommen, so ist  $\theta$  der Winkel zwischen Magnetisierung  $\vec{M}$  und leichter Achse,  $K$  die Anisotropiekonstante und  $V$  das Volumen des Partikels, was in Abbildung 2.6 gezeigt ist. Ohne äußeres Magnetfeld  $\vec{H}$  existieren zwei symmetrische Minima bei  $\theta=0$  und  $\theta=\pi$ , welche durch die Energiebarriere  $\Delta E = KV$  getrennt sind. Wird aber ein äußeres Feld angelegt führt die potentielle Energie (Gl. 2.5) dazu, dass eines der beiden Minima höher und die Energiebarriere für die Magnetisierungskehr verringert ist. Zusätzlich fällt die Anisotropiebarriere mit kleiner werdender Partikelgröße ab und bei genügend kleinem Volumen ist diese so klein, dass sogar ohne äußeres Feld eine thermische Anregung bei Raumtemperatur ausreichend ist, um die Barriere zu überwinden [29].



**Abbildung 2.6:** Doppelmuldenpotential der magnetischen Energie  $E = KV \cdot \sin^2(\theta)$  eines superparamagnetischen Nanopartikels. Der Winkel  $\theta$  ist der Winkel zwischen der Magnetisierungsrichtung und der leichten Achse. Die Energie wird minimal bei  $\theta = 0$  und  $\theta = \pi$  [29].

## 2.2 Kernspinresonanz und MR-Bildgebung

Die Kernspinresonanz beschreibt einen kernphysikalischen Effekt, bei dem Atomkerne mit einem Spin ( $S \neq 0$ ) in einem konstanten äußeren Magnetfeld elektromagnetische Wechselfelder absorbieren und emittieren. Dieses Phänomen wurde in den 1930er Jahren von Isidor Isaac Rabi in einem Versuchsaufbau ([45], [46]), basierend auf dem Experiment von Stern und Gerlach [47], gezeigt. Für die Entdeckung von NMR wurde Rabi 1944 der Nobelpreis für Physik verliehen. Zwei Jahre später, 1946, veröffentlichten Felix Bloch [48] und Edward Purcell [49] ihre Arbeiten, in denen die Präzession der Spins, in einer Wasser- und Paraffin-Probe, um ein Magnetfeld gemessen wurde. Desweiteren lieferten beide detaillierte theoretische Erklärungen der Experimente und teilten sich den Nobelpreis für Physik im Jahr 1952.

In dieser Arbeit wird ausschließlich an Wasser NMR- bzw. MRT-Versuche durchgeführt, weshalb die weiteren Grundlagen auf Spin-1/2-Systeme beschränkt sind, da  $^1\text{H}$ -Atome einen Spin von 1/2 aufweisen.

### 2.2.1 Kernspin im Magnetfeld

Der Kernspin  $\vec{S}$  ist eine quantenmechanische Größe und beschreibt anschaulich den Eigendrehimpuls von Teilchen. Der Betrag ist assoziiert mit der Spinquantenzahl  $s = \frac{n}{2}$ , wobei  $n$  eine positive, ganze Zahl ist, d.h.

$$|\vec{S}| = \sqrt{s(s+1)}\hbar, \quad \hbar = \frac{h}{2\pi} = 1,05510^{-34} \text{Ws}^2, \quad (2.14)$$

mit  $\hbar$  dem reduzierten Planck'schem Wirkungsquantum.

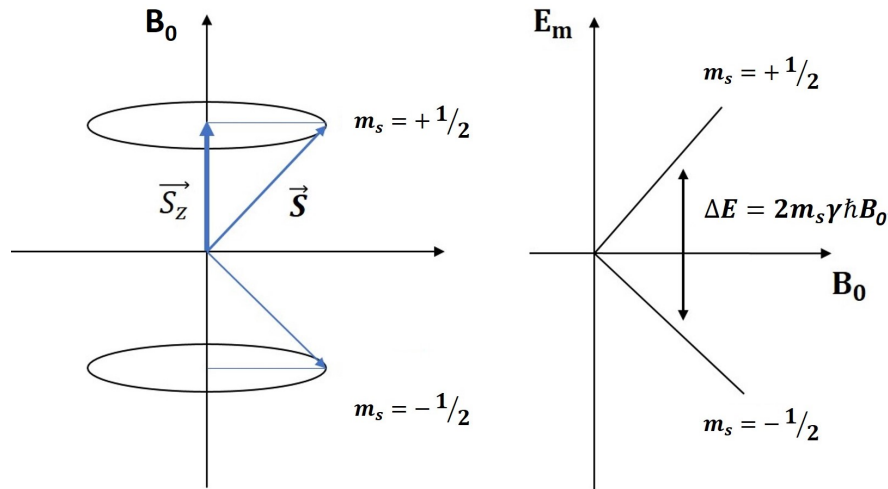
Ein Kernspin ungleich Null resultiert immer in einem magnetischen Moment

$$\vec{\mu} = \gamma\vec{S} \quad (2.15)$$

mit dem gyromagnetischen Verhältnis  $\gamma$ ,

$$\gamma = \frac{e}{2m_P}g = \frac{\mu_N}{\hbar}g. \quad (2.16)$$

Hierbei ist  $e$  die Elektronenladung,  $m_P$  die Protonenmasse,  $\mu_N$  das Kernmagneton und  $g$  ist der sogenannte  $g$ -Faktor der betrachteten Nukleons oder Kerns.



**Abbildung 2.7:** Ausrichtung der Spinprojektionen  $\vec{S}_z$  zum angelegten Feld  $\vec{B} = B_0 \hat{e}_z$  und die Zeeman-Aufspaltung der Energie. Für Spin 1/2 Teilchen richtet sich der Spin entsprechend der magnetischen Quantenzahl  $m_S$  parallel oder antiparallel zu  $B_0$  aus und die Energie  $E_{\text{pot}}$  spaltet in zwei diskrete Energieniveaus auf. Die Energiedifferenz beträgt  $\Delta E = 2m_S \gamma \hbar B_0$  (nach [30]).

Wasserstoffprotonen besitzen einen Kernspin von  $S = 1/2$  und ein gyromagnetisches Verhältnis von

$$\frac{\gamma}{2\pi} = 42,576 \text{ MHz/T.} \quad (2.17)$$

Werden spinbehaftete Teilchen in ein äußeres, statisches Magnetfeld  $\vec{B} = B_0 \hat{e}_z$  gebracht, richten sich die magnetischen Momente entlang des Feldes aus und die potentielle Energie kann geschrieben als

$$E_{\text{pot}} = -\vec{\mu} \cdot \vec{B} = -\mu_z \cdot B_0. \quad (2.18)$$

Die Spinprojektion  $\vec{S}_z$  entlang der  $z$ -Achse kann die Werte

$$m_s = s, s - 1, \dots, -s + 1, -s \quad (2.19)$$

annehmen und die Energie wird in  $2S + 1$  diskrete Energieniveaus aufgespalten. D.h. ein Proton mit  $S = 1/2$  besitzt zwei diskrete Energiezustände ( $m_s = \pm 1/2$ ) mit einer Energiedifferenz

$$\Delta E = 2m_S \gamma \hbar B_0 = \gamma \hbar B_0. \quad (2.20)$$

Dieses Phänomen wird als Zeeman-Aufspaltung bezeichnet und ist in Abbildung 2.7 dargestellt [50]. Das Besetzungsverhältnis des energiehöherem  $N_+$  zum energieärmeren

Zustand  $N_-$  folgt der Boltzmann-Statistik

$$\frac{N_+}{N_-} = e^{-\frac{\hbar\omega}{k_B T}}, \quad (2.21)$$

mit der thermischen Energie  $E_{\text{th}} = k_B T$  (siehe Abschnitt 2.1.2). Um Übergänge dieser Energieniveaus zu erreichen, muss eine der Energiedifferenz entsprechende Resonanzfrequenz

$$\begin{aligned} \Delta E &= \gamma \hbar B_0 = \hbar \omega_0 \\ \omega_0 &= \gamma B_0 \end{aligned} \quad (2.22)$$

eingestrahlt werden. Diese Frequenz  $\omega_0$  wird *Larmorfrequenz* genannt.

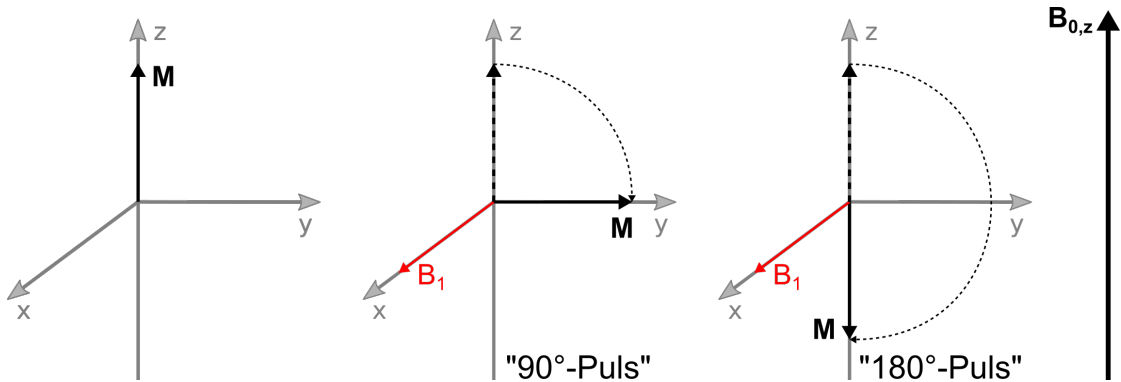
Im thermischen Gleichgewicht ist das energieärmere Niveau leicht überbesetzt. In der klassischen Betrachtung ergibt die Summe aller magnetischen Momente  $\vec{\mu}_i$  in einem betrachteten Volumen  $V$  eine makroskopische Magnetisierung  $\vec{M}$

$$\vec{M} = \frac{1}{V} \sum_i^n \vec{\mu}_i. \quad (2.23)$$

### 2.2.2 Spinanregung

In der klassischen Betrachtung wird ein NMR-Signal erzeugt, indem der Magnetisierungsvektor in Präzession versetzt wird und somit einen sich ändernden Fluss in einer nahegelegenen Spule (Empfangsspule) induziert. Um die Magnetisierung aus ihrem Gleichgewichtszustand (parallele Ausrichtung entlang der  $B_0$ -Achse) zu kippen, muss ein mit der Larmorfrequenz oszillierendes Magnetfeld  $B_1$  orthogonal zur Ausrichtung eingestrahlt werden. Dies ist die geforderte Resonanzbedingung eines NMR/MR-Experimentes, um ein Signal zu erzeugen. Die Frequenzen des oszillierenden Feldes betragen bei  $B_0$ -Feldstärken von 1,5 bis 7 T zwischen 60 bis 300 MHz und liegen damit im Hochfrequenzbereich (HF). Ein solches  $B_1$ -Feld wird mit einer zu  $B_0$  orthogonal liegenden Sendespule eingestrahlt, welche gleichzeitig auch als Empfangsspule dienen kann. Ist das Einstrahlen auf eine bestimmte Zeit  $\tau$  beschränkt, wird das oszillierende Feld als ein HF-Puls bezeichnet, der die Magnetisierung um den Winkel

$$\alpha = \gamma \int_{t=0}^{\tau} B_1(t) dt \quad (2.24)$$



**Abbildung 2.8:** Auswirkung von Wechselfeldern auf die makroskopische Magnetisierung  $\vec{M}$  im rotierenden Koordinatensystem. Im statischen Feld  $\vec{B} = B_0 \hat{e}_z$  richtet sich die Magnetisierung entlang der  $z$ -Achse aus. Wird ein Wechselfeld  $B_1$  orthogonal zur  $z$ -Achse eingestrahlt, wird die Magnetisierung  $\vec{M}$  ausgelenkt und befindet sich nach einem  $90^\circ$ -Puls in der  $xy$ -Ebene und nach einem  $180^\circ$  wird die Magnetisierungsrichtung umgekehrt (nach [52]).

aus der longitudinalen Richtung ( $z$ -Achse) herausdreht. Der HF-Puls, welcher einen ursprünglich longitudinalen Magnetisierungsvektor durch einen  $90^\circ$ -Winkel in die  $xy$ -Ebene bringt, heißt  $\pi/2$ -Puls. Wird die Magnetisierungsrichtung umgekehrt, also um  $180^\circ$  gedreht, heißt der Puls  $\pi$ -Puls. Wird der HF-Puls ausgeschaltet, so präzediert die Magnetisierung in ihren Ursprungszustand zurück und induziert einen messbaren Strom in der Empfangsspule (Faraday'sche Induktion) [51].

### 2.2.3 Relaxation

Der Begriff *Relaxation* beschreibt im Wesentlichen den zeitlichen Verlauf der Magnetisierung nach Auslenkung aus ihrem thermischen Gleichgewichtszustand. Befindet sich ein magnetischer Dipol im äußeren Feld, so wirkt ein Drehmoment  $\vec{N} = \vec{\mu} \times \vec{B}$  auf diesen Dipol und führt<sup>1</sup> zur Bewegungsgleichung

$$\frac{d\vec{\mu}}{dt} = \gamma(\vec{\mu} \times \vec{B}). \quad (2.25)$$

<sup>1</sup>Mithilfe der Gleichung  $\vec{\mu} = \gamma \vec{J}$ , wobei  $\vec{J}$  die Summe aus Bahndrehimpuls  $\vec{L}$  und dem Eigendrehimpuls (Spin)  $\vec{S}$  darstellt, und der Definition eines Drehmomentes  $\frac{d\vec{J}}{dt} = \vec{N} = \vec{\mu} \times \vec{B}$  kann die zeitliche Änderung des magnetischen Momentes angegeben werden zu  $\frac{d\vec{\mu}}{dt} = \gamma(\vec{\mu} \times \vec{B})$ .

Die zeitliche Entwicklung der makroskopischen Magnetisierung wird über die Bloch-Gleichungen<sup>2</sup> beschrieben

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma\vec{M} \times \vec{B}_{\text{ext}}, \quad (2.26)$$

wobei die Wechselwirkung der Protonen hierbei vernachlässigt wird. Um diese Wechselwirkung zu beschreiben (von Protonen untereinander und mit der Umgebung), führte Bloch phänomenologisch zwei Relaxationsterme  $1/T_1$  und  $1/T_2$  ein [51],

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma\vec{M} \times \vec{B}_{\text{ext}} + \frac{1}{T_1}(M_0 - M_z)\hat{z} - \frac{1}{T_2}\vec{M}_{\perp}, \quad (2.27)$$

wobei  $M_0$  die Magnetisierung im thermischen Gleichgewicht ist  $\vec{M}_{\perp} = M_x\hat{x} + M_y\hat{y}$  und  $\vec{B}_{\text{ext}} = (0, 0, B_0)$ .

### Spin-Gitter Relaxation, $T_1$

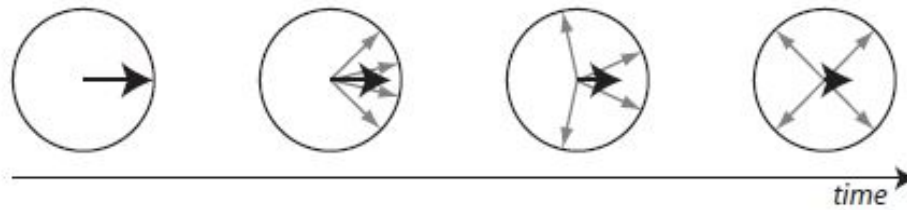
Durch das Einstrahlen eines transversalen Wechselfeldes  $B_1$  wird Energie in das System zugeführt und die *longitudinale* Magnetisierung  $M_z$  wird aus ihrem thermischen Gleichgewichtszustand ausgelenkt. Nach dem Abschalten des Wechselfeldes relaxiert die Magnetisierung mit der charakteristischen Relaxationszeit  $T_1$  in ihren thermischen Gleichgewichtszustand unter Energieabgabe an die Umgebung (Gitter). Die zeitliche Entwicklung der longitudinalen Magnetisierung  $M_z(t)$  kann als Lösung der obigen Differentialgleichung 2.27 geschrieben werden als

$$M_z(t) = M_z(0)e^{-t/T_1} + M_0(1 - e^{-t/T_1}). \quad (2.28)$$

### Spin-Spin Relaxation, $T_2$

Nach einem perfekten  $\pi/2$ -Puls geht die Längsmagnetisierung  $M_z$  vollständig in die Quermagnetisierung  $M_{\perp}$  über und alle Spins befinden sich in Phase und präzedieren somit mit derselben Larmorfrequenz  $\omega_0 = \gamma \cdot B_0$ . Da aber benachbarte Dipole Feldschwankungen im statischen Feld verursachen, dephasieren die einzelnen magnetischen

<sup>2</sup>Die angegebenen Blochgleichungen beziehen sich auf ein mit der Larmorfrequenz rotierendem Koordinatensystem.



**Abbildung 2.9:** Schematische Darstellung der *Spin-Spin Wechselwirkung*. Nach einem  $\pi/2$ -Puls befinden sich alle Spins parallel zu einander in der  $xy$ -Ebene (schwarzer, breiter Pfeil). Mit fortschreitender Zeit dephasieren die Spins (graue, kleine Pfeile) aufgrund unterschiedlicher Feldschwankungen und verlieren ihre Phasenkohärenz, sodass die Quermagnetisierung zerfällt [51].

Momente und die Quermagnetisierung zerfällt exponentiell mit der charakteristischen  $T_2$ -Zeit (siehe Abb. 2.9),

$$\vec{M}_\perp(t) = \vec{M}_\perp(0) \cdot \exp(-t/T_2). \quad (2.29)$$

Diese Wechselwirkung, beschrieben durch die  $T_2$ -Relaxationszeit wird dementsprechend als *Spin-Spin Wechselwirkung* bezeichnet und beschreibt den Verlust der Phasenkohärenz des betrachteten Spin-Ensembles [53].

### $T_2^*$ und der freie Induktionszerfall

In der Praxis zerfällt die Quermagnetisierung mit einer kleineren Zerfallskonstante als  $T_2$ . Diese wird mit  $T_2^*$  bezeichnet und durch makroskopische Feldinhomogenitäten  $\Delta B$  verursacht. Die Zerfallsrate  $1/T_2^*$  kann ausgedrückt werden als

$$\begin{aligned} \frac{1}{T_2^*} &= \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_2'} \\ \frac{1}{T_2^*} &= \frac{1}{T_2} + \gamma \Delta B \end{aligned} \quad (2.30)$$

und es gilt stets die Relation  $T_2^* \leq T_2 \leq T_1$ . Der Verlust der Quermagnetisierung aufgrund solcher statischen Feldinhomogenitäten kann durch die Anwendung eines weiteren Pulses refokussiert<sup>3</sup> werden, während die intrinsischen Verluste von  $T_2$  nicht reversibel sind.

<sup>3</sup>Wird in einem NMR- Experiment zunächst ein  $\pi/2$ -Puls eingestrahlt, dephasieren die Spins in der  $xy$ -Ebene mit  $T_2^*$ . Durch einen darauffolgenden  $\pi$ -Puls werden die Spins gespiegelt, sodass diese wieder zusammen laufen und die Quermagnetisierung wieder anwächst. Dies wird als *Spin-Echo* bezeichnet.



Die rotierende Quermagnetisierung führt in einer Detektionsspule zu einer induzierten Wechselspannung der Frequenz  $\omega_0$ , deren Amplitude mit  $\exp(-t/T_2^*)$  abklingt [54]. Dieses Signal, direkt nach einem  $90^\circ$ -Puls wird als *free induction decay* bezeichnet.

#### 2.2.4 Einfluss von magnetischen Partikeln auf die Relaxationszeiten

Para- und superparamagnetische Substanzen verkürzen die Relaxationszeiten  $T_1$  und  $T_2/T_2^*$  ihrer Umgebung, aufgrund unterschiedlicher Wechselwirkungen. Die wichtigste ist dabei die *Dipol-Dipol-Wechselwirkung* und kann zwischen Protonen oder Proton-Elektron stattfinden. Aufgrund der geringeren Masse von Elektronen, ist deren gyromagnetisches Verhältnis  $\gamma$  größer als das der Protonen, weshalb die Dipol-Dipol-Wechselwirkung zwischen Protonen und Elektronen stärker ist, als die der Protonen untereinander. Die Stärke der dipolaren Wechselwirkung ist abhängig von dem Abstand  $r$  ( $1/r^6$ ), dem Winkel und der relativen Bewegung der Spins zueinander.

Die relative Bewegung zueinander erklärt zusätzlich, welche Relaxationsmechanismen ( $T_1/T_2$  oder  $T_2$  alleine) dominieren. Induziert ein Dipol durch seine Bewegung oder Rotation ein mit der Larmorfrequenz fluktuierendes Magnetfeld, führt dies zur  $T_1$ -Relaxation. Bewegt sich das relaxationsverursachende Molekül wiederum kaum (wie beispielsweise größere Moleküle in Zell Membranen), ist das Magnetfeld eher statisch und führt zur Dephasierung von naheliegenden Wassermolekülen und damit zur schnelleren  $T_2$ -Relaxation. Die theoretische Erklärung über den Einfluss der Mechanismen auf die Relaxationszeiten wird durch Solomon und Bloembergen beschrieben [54].

Para- und superparamagnetische Stoffe werden deshalb in der MRT als Kontrastmittel verwendet. Wird ein solches Kontrastmittel in den Körper injiziert, verkürzt es die Relaxationszeiten des umliegenden Gewebe, bzw. die  $T_1$  und  $T_2/T_2^*$ - Zeiten von Wasser [55]. Mit Hilfe geeigneter Anregungssequenzen (sogenannte Pulssequenzen), kann somit ein stärker Kontrast durch eine stärkere oder schwächere Signalintensität im MR-Bild erzeugt werden. Aus den Solomon und Bloembergen Gleichungen folgen die Relaxationsraten  $\frac{1}{T_i}$  des umliegenden Gewebes mit Kontrastmittel in Abhängigkeit der Konzentrationen  $c$  (mMol/L) und der Relaxivität  $r_i$  ( $i=1,2$ ) (L/(mol·s)),

$$\begin{aligned} \frac{1}{T_{1(\text{beobachtet})}} &= \frac{1}{T_{1(\text{intern})}} + r_1 \cdot c, \\ \frac{1}{T_{2(\text{beobachtet})}} &= \frac{1}{T_{2(\text{intern})}} + r_2 \cdot c. \end{aligned} \tag{2.31}$$

---

Wird dieses Experiment mit weiteren  $\pi$ -Pulsen fortgesetzt, so erhält man  $T_2$  aus der Einhüllenden der Echos.

Die Relaxivität ist eine Messgröße, welche die Effizienz eines Kontrastmittels angibt. Ist kein Kontrastmittel vorhanden, ist die beobachtete Rate  $\frac{1}{T_{i,beobachtet}}$  gleich der ursprünglichen Rate des Gewebes,  $\frac{1}{T_{i,intern}}$ .

Eisenhaltige Nanopartikel besitzen aufgrund ihrer superparamagnetischen Eigenschaften ein viel stärkeres magnetischen Moment als paramagnetische Substanzen, weshalb sie einen viel höheren Effekt auf die  $T_2/T_2^*$ -Zeiten haben [17]. Die Verkürzung der  $T_2/T_2^*$ -Relaxationszeiten bedeutet eine Verkürzung des NMR-Signals. In einem MR-Bild führt dies zu einer geringen Signalintensität bis hin zu einer kompletten Signalauslöschung [56].

### 2.2.5 Ortsabhängigkeit der Larmorfrequenz

Wird ein (NMR-)Zeitsignal detektiert, kann die Oszillation der Magnetisierung über eine Fouriertransformation in eine Frequenz umgerechnet werden. Befinden sich dabei zwei Objekte nebeneinander im selben Magnetfeld  $B_0$ , liefern beide Objekte das gleiche Signal, da die Larmorfrequenz  $\omega_0$  proportional zu  $B_0$  ist.

Um eine Ortsauflösung der Objekte zu erhalten, muss das statische Magnetfeld eine lineare, örtliche Änderung aufweisen, sodass die Larmorfrequenz eine Ortsabhängigkeit bekommt. Dazu wird mit zusätzlichen Spulen (z.B. Anti-Helmholtz Spulen oder Maxwell Spulen) das statische Magnetfeld mit einem weiteren, sich örtlich ändernden Magnetfeld überlagert. Die entstehende Feldänderung kann dann durch einen Magnetfeldtensor zweiter Stufe beschrieben werden,

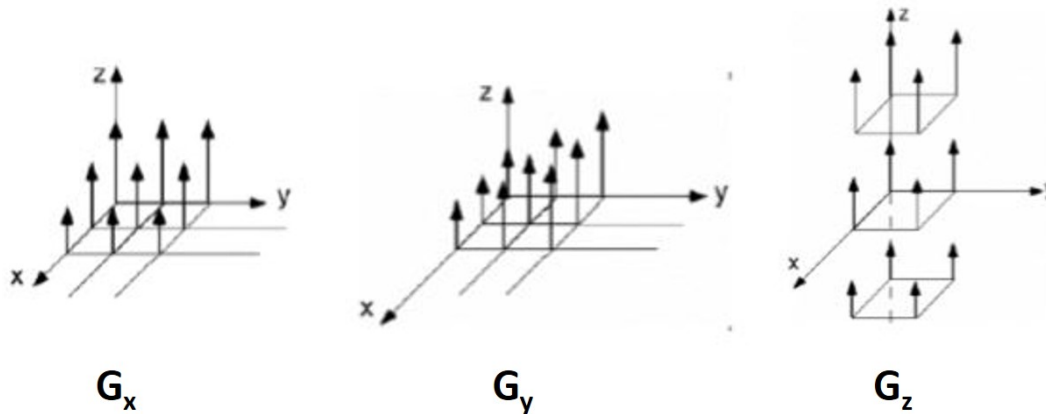
$$\mathbf{G} = \vec{\nabla} \vec{B} = \begin{pmatrix} \frac{\partial B_x}{\partial x} & \frac{\partial B_x}{\partial y} & \frac{\partial B_x}{\partial z} \\ \frac{\partial B_y}{\partial x} & \frac{\partial B_y}{\partial y} & \frac{\partial B_y}{\partial z} \\ \frac{\partial B_z}{\partial x} & \frac{\partial B_z}{\partial y} & \frac{\partial B_z}{\partial z} \end{pmatrix} \quad (2.32)$$

Sind die Komponenten des Tensors viel kleiner als das statische Magnetfeld  $B_0 = B_z$ ,  $r\mathbf{G}_{ij} \ll B_z$ , liefern im Wesentlichen nur noch die Komponenten parallel zum  $B_0$ -Feld einen Beitrag, sodass die restlichen Komponenten vernachlässigbar sind und der Tensor zu einem Gradienten verallgemeinert werden kann<sup>4</sup>,

$$\vec{G} \approx \left( \frac{\partial B_z}{\partial x}, \frac{\partial B_z}{\partial y}, \frac{\partial B_z}{\partial z} \right)^T = (G_x, G_y, G_z). \quad (2.33)$$

---

<sup>4</sup>Dies gilt insbesondere bei MRT deshalb, weil  $B_0$  sehr viel größer als  $G \cdot r$  ist und durch die Hochfrequenzanregung nur in einem kleinen Frequenzbereich um  $\omega_0 = \gamma \cdot B_0$  gemessen wird.



**Abbildung 2.10:** Skizze zum Verständnis des in der MR-Bildgebung typisch verwendeten Begriffes linearer Gradient. Um eine Auflösung von Objekten in einem MR-Bild zu erzeugen, werden mit Hilfe von zusätzlichen Spulen örtliche Feldänderungen erzeugt, welche zunächst einen Tensor zweiter Stufe liefern (Gl. 2.32). Ist das statische Feld  $B_0$  jedoch stärker als die Komponenten des Feldtensors, liefern nur noch Feldänderungen parallel zum  $B_0$ -Feld ( $z$ -Richtung) einen Beitrag und sorgen für einen linearen Gradienten (schwarze Pfeile im Koordinatensystem). Somit bezieht sich  $G_x$  auf die örtliche Änderung von  $B_z$  entlang  $x$ ,  $G_y$  auf die örtliche Änderung von  $B_z$  entlang  $y$  und  $G_z$  auf die örtliche Änderung entlang der  $z$ -Achse [52].

Mit dieser Bedingung wird eine lineare Feldänderung mit einem konstanten Gradienten<sup>5</sup>  $G$  entlang des statischen Feldes  $B_z$  erzeugt, wie in Abbildung 2.10 gezeigt [52].

Für die Larmorfrequenz ändert sich der Ausdruck zu

$$\omega_G(\vec{r}) = \gamma(B_0 + \vec{r}\vec{G}). \quad (2.34)$$

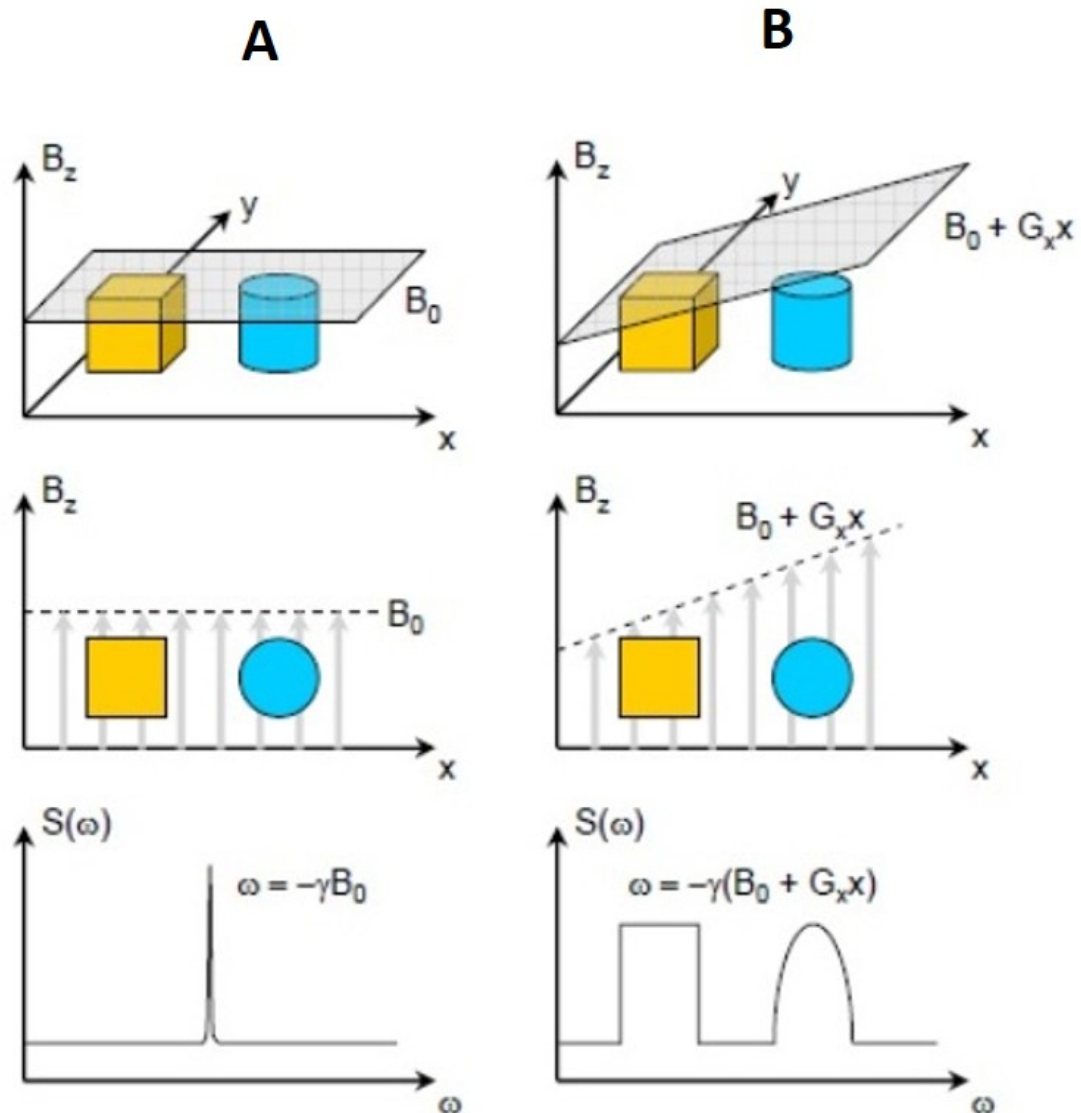
Wird also beispielsweise ein Gradient in  $x$ -Richtung angelegt, gilt für die Larmorfrequenz  $\omega(x) = \gamma(B_0 + G_x \cdot x)$  und für das eindimensionale Zeitsignal

$$S(t) = \int \int M_{\perp}(x, y) dy \exp(-i\gamma G_x x t) dx. \quad (2.35)$$

Der Ausdruck  $\int M_{\perp}(x, y) dy$  wird als Projektion  $p_0(x)$  bezeichnet.

Befinden sich also zwei Objekte nebeneinander in einem konstanten Gradientenfeld  $G_x$ , haben die Spins der Objekte unterschiedliche Larmorfrequenzen  $\omega(x)$ , welche dann zu Projektionen der jeweiligen Spindichte überführt werden können. Dies ist schematisch in Abbildung 2.11 dargestellt. Dieses Prinzip wird auch Frequenzkodierung genannt [51].

<sup>5</sup>Dieses Prinzip der Erzeugung einer linearen Feldänderung, bzw. eines gerichteten Gradientenfeldes wird im späteren Verfahren des magnetischen Führungssystems verwendet.



**Abbildung 2.11:** *Frequenzkodierung:* **A:** Zwei unterschiedlich geformte Objekte (Würfel gelb, Zylinder blau) befinden sich in einem Koordinatensystem. Das angelegte Magnetfeld  $B_0$  ist homogen. Beide Objekte besitzen entlang der  $x$ - und  $y$ -Achse dieselbe Larmorfrequenz  $\omega = \gamma \cdot B_0$  ( $\delta$ -Peak auf der Frequenzachse). **B:** Wird zusätzlich ein linearer Gradient dem  $B_0$ -Feld überlagert,  $B_0 + G_x x$ , ändert sich die Larmorfrequenz entlang der  $x$ -Achse. Somit präzedieren die Spins innerhalb der Objekte mit unterschiedlichen Frequenzen, sodass eine örtliche Zuweisung mit Hilfe der Fouriertransformation erfolgen kann. Somit entsteht eine eindimensionale Projektion der Objekte. Aufgrund der Spindichte wird zusätzlich in der Projektion die unterschiedliche Form der Objekte deutlich, da eine höhere Spindichte eine höhere Signalintensität erzeugt.

In der klinischen MRT wird zur Rekonstruktion eines MR-Bildes ein weiterer Gradient in der zweiten Dimension ( $y$ -Richtung) geschaltet, um Ortsinformationen zu gewinnen. Dies wird als *Phasenkodierung* bezeichnet. Im magnetischen Führungssystem dieser Dissertation wird jedoch nur ein Gradient genutzt und die Bildrekonstruktion erfolgt durch die Aufnahme mehrerer Projektionen  $p_\theta(x)$  unter verschiedenen Winkeln  $\theta$  und wird im folgenden Abschnitt beschrieben.

## 2.3 Bildgebung mit eindimensionalen Projektionen

Ein idealisiertes Projektionsmessprozedere kann wie folgt beschrieben werden. Die Verteilung der physikalischen Eigenschaften (z.B. die Spindichte) eines zu bildgebenden Objektes wird über die Funktion  $f(x, y)$  repräsentiert [57]. Diese beliebig integrierbare Funktion kann durch alle geraden Linienintegrale über das Definitionsgebiet von  $f(x, y)$  beschrieben werden, wobei jede Linie  $r$  durch zwei Parameter  $s$  und  $\theta$  spezifiziert werden kann (siehe Abbildung 2.12 a). Die Projektion zu einem Winkel  $\theta$  kann dann geschrieben werden als

$$p_\theta(s) = \int f(x, y) dr. \quad (2.36)$$

Die Achse  $s$  kann über  $s = x \cdot \cos(\theta) + y \cdot \sin(\theta)$  parametrisiert werden. Wird beispielsweise  $\theta = 0^\circ$  gewählt, entspricht dies einem Gradienten entlang der  $x$ -Achse und für die Projektion gilt dann

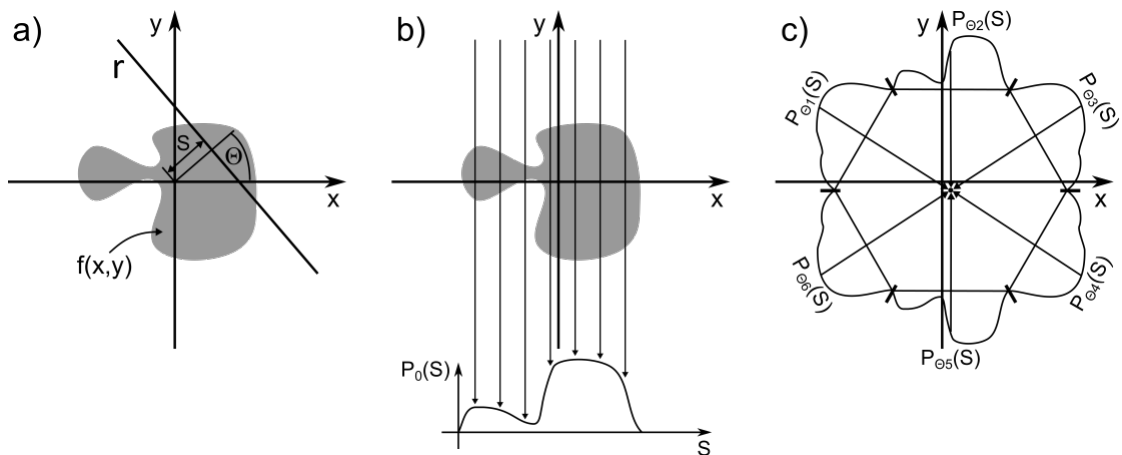
$$p_0(x) = \int f(x, y) dy, \quad (2.37)$$

wie in Abbildung 2.12 b gezeigt. Werden alle Winkel  $\theta$  der Reihe nach gewählt, so erhält man alle möglichen Linienintegrale  $p(\theta, s)$  über die Funktion  $f(x, y)$  (Radon Transformation),

$$p_\theta(s) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} f(x, y) \delta(x \cos(\theta) + y \sin(\theta) - s) dx dy. \quad (2.38)$$

Wird in der MRT ein eindimensionaler Gradient entlang eines Objektes zu unterschiedlichen Winkeln  $\theta$  angelegt, werden eindimensionale Bildprojektionen  $p_\theta(s)$  zu den jeweiligen Winkeln erzeugt (wie im vorherigen Abschnitt erläutert). Die Rekonstruktion zu einem MR-Bild, bzw. zur gesuchten Funktion  $f(x, y)$  erfolgt über eine sogenannte *inverse Radontransformation* oder einer *Rückprojektion* (siehe Abbildung 2.12 c)

$$f(x, y) = \frac{1}{2\pi} \int_0^\pi p_\theta(x \cos(\theta) + y \sin(\theta)) d\theta. \quad (2.39)$$



**Abbildung 2.12:** Skizze eines idealisierten Messprozedere zur Bildrekonstruktion durch eine inverse Radon-Transformation. a) Linienintegral durch das zu bildgebende Objekt  $f(x, y)$ . b) Durch das Anlegen eines Gradienten entlang der  $x$ -Achse ( $\theta = 0^\circ$ ) wird eine Projektion des zu bildgebenden Objektes erzeugt ( $p_0(s = x)$ ). c) Die Bildrekonstruktion geschieht über die inverse Radontransformation. Nach der Aufnahme solcher Projektionen bei unterschiedlichen Winkeln  $\theta$  zieht man die Projektionen unter dem Winkel  $\theta$  über die Bildmatrix und addiert die Werte zur Bildmatrix (prinzipiell ist die Winkelaufnahme von  $0^\circ$  bis  $180^\circ$  ausreichend) (nach [52]).

Das heißt, um in einer Bildmatrix im vorgegebenen Punkt  $(x, y)$  den Wert der gesuchten Funktion  $f(x, y)$  zu erhalten, müssen von allen Projektionen die Werte an der Stelle  $(x \cos(\theta) + y \sin(\theta))$  aufsummiert werden.

# 3

## Methodik und Konzept des magnetischen Führungssystems

Das magnetische Führungssystem oder *Magnetic Guide System* ist ein Transportsystem, bestehend aus Permanentmagneten, zur Führung und Bildgebung magnetischer Partikel. Um ferro- oder superparamagnetische Nanodipole berührungsfrei über ein großes Volumen bewegen zu können, muss eine magnetische Kraft auf sie angewendet werden. Die potentielle Energie magnetischer Dipole mit dem Moment  $\vec{m}$  in einem äußeren Feld  $\vec{B}$  ist gegeben durch die Gleichung  $U = -\vec{m} \cdot \vec{B}$ . Eine Kraft ist wiederum definiert als der negative Gradient einer potentiellen Energie, woraus der Ausdruck für die Kraft,

$$\vec{F}_{mag}(\vec{r}) = \vec{\nabla}(\vec{m}(\vec{r}) \cdot \vec{B}(\vec{r})), \quad (3.1)$$

abgeleitet werden kann. Magnetische Partikel werden üblicherweise durch die Einheit  $\text{Am}^2/\text{kg}$  oder  $\text{emu}/\text{g}$  charakterisiert<sup>1</sup>. Diese lässt sich in das magnetische Moment wie folgt umformen

$$\vec{m} = \rho V \vec{M} = \frac{\rho V \chi}{\mu_0} \vec{B}, \quad (3.2)$$

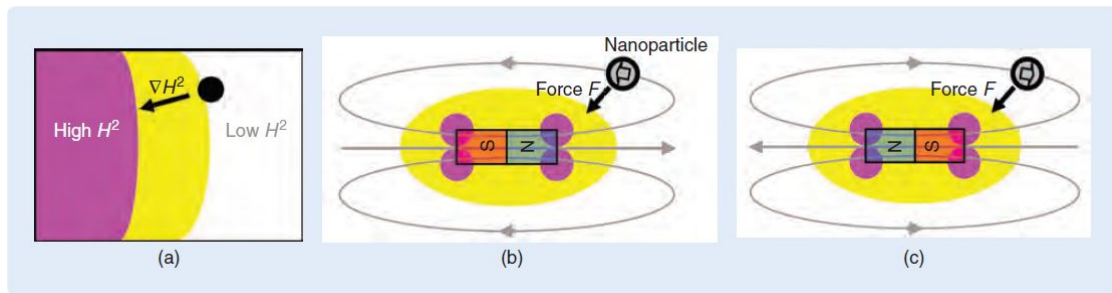
wobei  $\rho$  ( $\frac{\text{kg}}{\text{m}^3}$ ) die Dichte der Partikel angibt.

Die Magnetisierung ist eine nicht lineare Funktion, abhängig vom äußeren Magnetfeld (siehe Abschnitt 1.1.3), die jedoch bei genügend hohen Magnetfeldern ( $|\vec{B}| > 1 \text{ T}$ ) in Sättigung gerät ( $\vec{M}_{sat}$ ) und als konstant angenommen werden kann. Das Einsetzen der Gleichung 3.2 in Gleichung 3.1 führt zu dem Ausdruck

$$\vec{F}_{mag} = \frac{\rho V \chi}{\mu_0} \nabla(|\vec{B}|^2), \quad (3.3)$$

---

<sup>1</sup>Die physikalische Einheit der Magnetisierung ist A/m (Summe der magnetischen Momente pro Volumen). Um die magnetischen Eigenschaften einer Menge von Nanopartikeln zu bestimmen, wird das magnetische Moment auf die gewogene Masse der Partikel normiert.



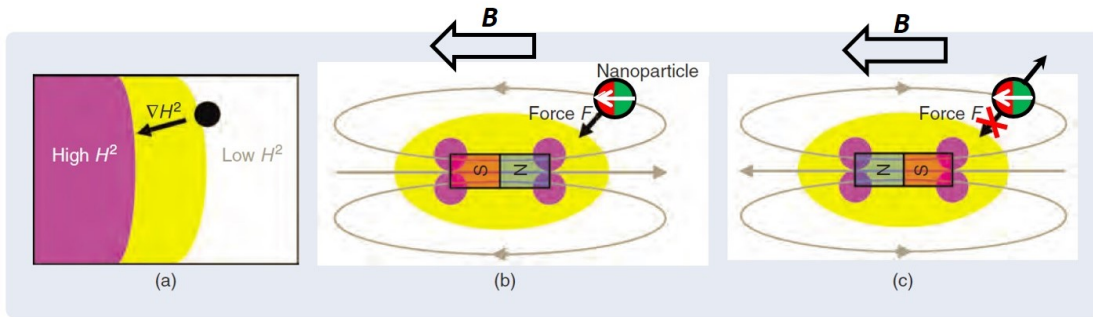
**Abbildung 3.1:** Skizze der Kraftwirkung, verursacht durch einen Stabmagneten, auf ferromagnetische Partikel. (a) Auf ein ferromagnetisches Partikel (schwarzer Punkt) wirkt eine magnetische Kraft (schwarzer Pfeil) von geringer zu hoher Feldstärkeintensität ( $H^2$ , weiß zu pink). In (b) sind die Feldlinien eines Stabmagneten eingezeichnet (grau) und die korrespondierende Magnetisierungsrichtung des Partikels (schwarz umrandeter Pfeil innerhalb des Partikels). Da an den Ecken eines Stabmagnetes die Feldintensität am höchsten ist, wird ein magnetisches Partikel dahin angezogen. Wird der Stabmagnet und damit die Feldrichtung gedreht, richtet sich die Magnetisierung entlang des Feldes aus (c) und die Krafrichtung bleibt unverändert [58].

welcher besagt, dass die magnetische Kraft auf ein magnetisches Partikel immer von einer niedrigen zu einer hohen Magnetfeldintensität zeigt und zwar über den Gradienten von  $|\vec{B}|^2$  (siehe Abbildung 3.1).

Ein weiterer Kontext, vor allem im *Magnetic Drug Targeting*, ist die Reichweite bzw. Größenordnung der Kraft. Denn die Kraft eines einseitig angewendeten Stabmagneten skaliert mit  $r^4$  und besitzt somit eine geringe Reichweite. Zusätzlich skaliert die Kraft auch mit dem Volumen der verwendeten Partikel, wodurch große Partikel bevorzugt werden sollten. Allerdings müssen therapeutisch verwendete Partikel genügend klein sein, um effektiv zum Wirkstofftransport eingesetzt werden zu können [36]. Typische Größenordnungen der magnetischen Momente, eines superparamagnetischen Eisenoxidpartikels, sind im Bereich von  $10^{-25}$  bis  $10^{-11}$  Am<sup>2</sup>. Des Weiteren impliziert die Gleichung 3.3, dass ein einzelner Permanent- oder Elektromagnet immer ferromagnetische Partikel anzieht [1], was als Nachteil ausgelegt werden kann, da nur attraktive Kräfte wirken. Dies erschwert es, Partikel über ein großes Volumen zu steuern. Wie in Abbildung 3.1 gezeigt, richten sich die magnetischen Momente der Nanodipole immer entlang der Magnetfeldlinien aus und werden von geringer zu hoher Feldintensität angezogen.

Werden Nanodipole aber so aufmagnetisiert, dass diese wie kleine Permanentmagnete, ihre Ausrichtung dauerhaft behalten, kann durch eine zusätzliche Feldänderung eine Kraft erzeugt werden, die je nach Feldrichtung entweder attraktiv oder repulsiv wirkt. Dieses Verhalten ist in Abbildung 3.2 schematisch wiedergegeben. Wird eine solche permanente Ausrichtung des magnetischen Momentes über ein großes Volumen erreicht,





**Abbildung 3.2:** Die Idee des magnetischen Führungssystems: Wird durch ein homogenes Magnetfeld  $\vec{B}$  das Nanopartikel dauerhaft magnetisiert (Kreis mit eingezeichnetem Nord- und Südpol), sodass es trotz Änderung des Feldrichtung (Vergleich b und c) seine Magnetisierungsrichtung (weißer Pfeil) beibehält, kann die Kraft attraktiv oder repulsiv wirken. Zeigt die Magnetisierung des Partikels in Feldrichtung (b), wirkt die Kraft anziehend. Wird der Magnet und damit die Feldrichtung gedreht, zeigen somit Magnetisierungs- und Feldrichtung entgegengesetzt, wirkt die Kraft abstoßend. Dies ermöglicht eine magnetische Führung über große Bereiche hinweg.

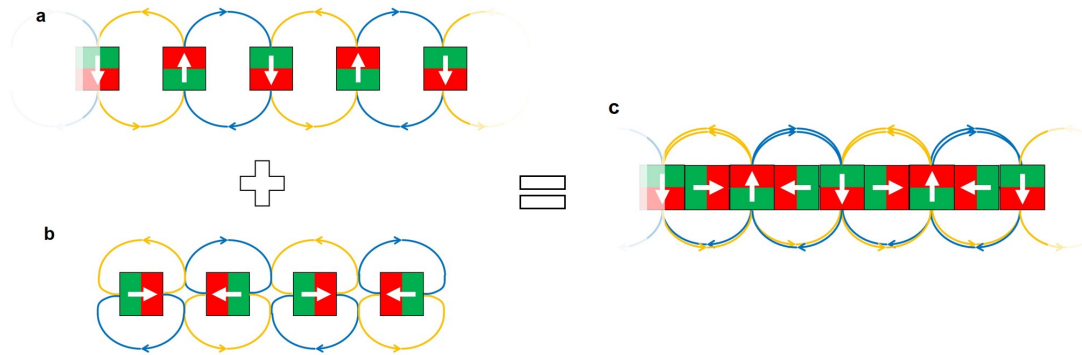
könnten Partikel auch durch Permanentmagnete beliebig gesteuert werden.

Auf diesem grundlegenden Prinzip basiert das Konzept des *Magnetic Guide Systems*. Um dies zu erfüllen, wird eine spezielle Anordnung aus sogenannten Halbach-Magneten genutzt. Halbach-Magnete können unterschiedliche Varianten von Magnetfeldern erzeugen, deren Überlagerung genutzt werden kann, um sowohl homogene als auch gradierte Felder, die steuerbar in Richtung und Stärke sind, zu erzeugen. Wie solche Halbach-Magnete aufgebaut sind, wird im folgenden Abschnitt diskutiert.

### 3.1 Halbach Magnete

Der Begriff *Halbach Magnet* oder auch *Halbach Array* beschreibt einen Permanentmagneten mit einer sich kontinuierlich ändernden Magnetisierung. Diese kontinuierliche Drehung um einen festen Winkel  $\phi$ , führt zu einer Verstärkung der magnetischen Flussdichte auf der einen Seite und zu einer im Idealfall vollständigen Aufhebung der Flussdichte auf der anderen Seite, wie beispielsweise in Abbildung 3.3 gezeigt.

Solch zweidimensionale Magnetisierungsmuster wurden erstmals von John C. Mallinson 1973 theoretisch veröffentlicht, unter dem Titel „*One sided Fluxes - A magnetic curiosity?*“ [59]. Diese „Kuriosität“ wurde 1980 von Klaus Halbach in der Praxis umgesetzt,



**Abbildung 3.3:** Skizze einer Kombination zweier Reihen aus Permanentmagneten, deren Magnetisierungsrichtung (weißer Pfeil) sich in **a** vertikal um  $180^\circ$  und in **b**: horizontal um  $180^\circ$  drehen. Da der magnetische Fluss immer vom Nord- (rot) zum Südpol (grün) verläuft, laufen die Magnetfeldlinie in **a** entgegengesetzt (gelbe und blaue Linien) zu den jeweils benachbarten Magneten. Die horizontale Stellung wie in **b** führt dazu, dass die Magnetfeldlinien nicht mehr zu den benachbarten Magneten führen und sich dazwischen Nullflächen ausbilden. In beiden Reihen ist aber auf der oberen Seite der Feldfluss identisch, während auf der unteren Seite die Feldlinien entgegengesetzt verlaufen. Die Kombination aller Magnete, zu einem Stab mit einer kontinuierlichen Magnetisierungsdrehung um  $90^\circ$ , führt zu einem verstärkten magnetischen Fluss auf der oberen Seite des Stabes und zu einer sich gegenseitigen Aufhebung der Feldlinien auf der unteren Seite.

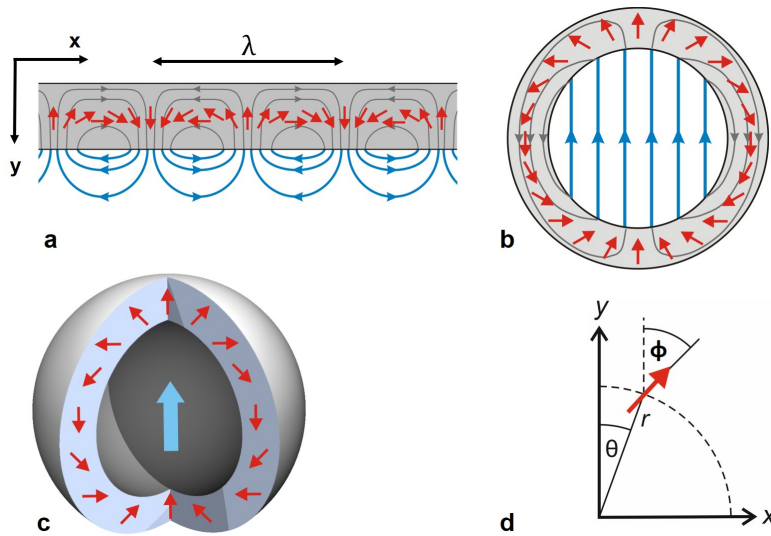
indem er einen Magneten aus einem Seltenerd- Cobalt Material in 16 Segmente unterteilte und diese neu zu einem Multipol anordnete [60]. Im Jahr 2004 publizierten Raich und Blümner eine weitere Methode (hauptsächlich für NMR-Zwecke) um einen Halbachzylinder aus geometrisch identischen Stabmagneten aufzubauen. In dieser Methode werden sogenannte NMR-Mandhalas erstellt und diese dann zu einem dreidimensionalen Zylinder zusammengefügt [61].

### 3.1.1 Magnetisierung und Feldstärke idealer Halbach Magnete

Die allgemeine Gleichung für die kontinuierliche Änderung der Magnetisierung in einem linearen Halbach Magneten, wie in Abbildung 3.3(c) gezeigt, ist gegeben durch

$$\vec{M}(x) = \begin{pmatrix} M_x(x) \\ M_y(x) \end{pmatrix} = M_0 \begin{pmatrix} \sin(kx) \\ \cos(kx) \end{pmatrix}, \quad (3.4)$$

mit  $k$  dem Betrag des Wellenvektors und  $M_0$  dem Betrag der Magnetisierung. Der magnetische Fluss oszilliert somit mit einer Wellenlänge  $\lambda = 2\pi/k$  (Abbildung 3.4 a). Wird ein solches lineares Halbach Array der Wellenlänge  $\lambda$  zu einem Ring gebogen, entsteht



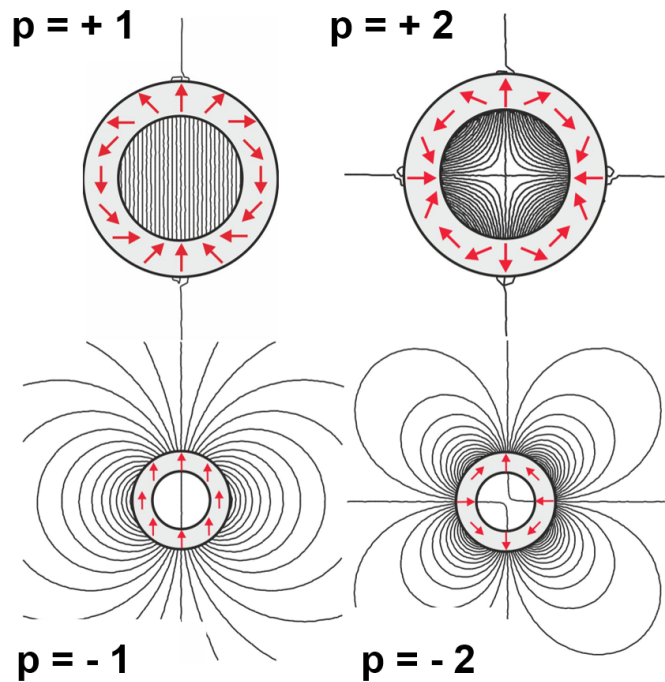
**Abbildung 3.4:** Schematische Darstellung eines idealen **a** linearen, **b** zylindrischen und **c** sphärischen Halbach Magneten. Die Anordnungen bestehen aus einem kontinuierlich magnetischem Material, in dem sich die Magnetisierung (rote Pfeile), kontinuierlich ändert. Die grauen Pfeile illustrieren den inneren und die blauen Pfeile den äußeren magnetischen Fluss. In **d** ist das Koordinatensystem für die Berechnung der Magnetisierung eines zylindrischen oder sphärischen Halbachs mit dem Radius  $r$  gezeigt. Die Magnetisierung (roter Pfeil) befindet sich auf einem Kreis mit dem Radius  $r$  im Abstand  $\theta$  zur  $y$ -Achse und um den Winkel  $\phi$  zur  $y$ -Achse gedreht [62].

ein kreis- oder zylinderförmiges Array (Abbildung 3.4b). Der Winkel  $\phi$ , mit welchem sich die Magnetisierung  $\vec{M}$  dreht, entscheidet dann über die Anzahl der Pole in einem solchen Halbach-Zylinder. Der Magnetisierungsvektor kann in Abhängigkeit der Polarkoordinaten  $r$  (Kreisradius) und  $\theta$  (Polarwinkel), wie folgt ausgedrückt werden (siehe Abbildung 3.4d) [62]

$$\vec{M}(r, \theta) = M_0 \begin{pmatrix} \sin(\phi) \\ \cos(\phi) \end{pmatrix} \text{ mit } \phi = (1 + p)\theta \text{ und } p \in \mathbb{Z}. \quad (3.5)$$

Die Zahl  $p$  gibt dabei die Anzahl der Polpaare wieder und das Vorzeichen, ob das Magnetfeld innerhalb oder außerhalb des Ringes erzeugt wird. Zum Beispiel erzeugt  $p = \pm 1$  einen Halbach-Dipol,  $p = \pm 2$  einen Quadrupol, usw., wobei ein positives Vorzeichen ein Feld innerhalb und ein negatives ein Feld außerhalb des Zylinders beschreibt (Abbildung 3.5).

Sogenannte Halbach Sphären entstehen durch eine weitere azimuthale Drehung des runden Musters (Abbildung 3.4c) und wurden bisher in der Praxis noch nicht verwirklicht,



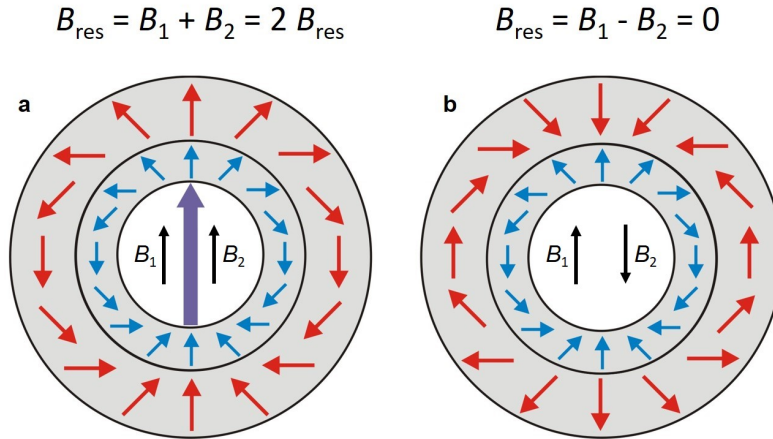
**Abbildung 3.5:** Skizze der Generierung von Magnetfeldern durch die Wahl der Zahl  $p$  in Gleichung 3.5. Diese Zahl beeinflusst den Winkel  $\phi$  der Drehung der Magnetisierung (rote Pfeile) im magnetischen Material und bestimmt somit über die Polpaare. Das Vorzeichen von  $p$  bestimmt dabei, ob das Magnetfeld im Inneren eines Halbachringes ( $p > 0$ ) oder Außerhalb ( $p < 0$ ). So erzeugt  $p = \pm 1$  einen Halbach-Dipol (linkes oberes und unteres Bild) und  $p = \pm 2$  einen Quadrupol (rechtes oberes und unteres Bild) [60].

weshalb diese in den folgenden Kapiteln nicht weiter in Betracht gezogen werden.

Die Stärke des Magnetfeldes eines idealen Halbach Zylinders ist abhängig von der Remanenz  $B_R$  des verwendeten Materials und der jeweiligen Radien des Hohlzylinders,  $r_i$  dem Innenradius und  $r_a$  dem Außenradius [60].

$$B = B_R \ln\left(\frac{r_i}{r_a}\right), \quad p = 1 \quad (3.6)$$

$$B(\vec{r}) = \left(\frac{\vec{r}}{r_i}\right)^{p-1} B_R \frac{p}{p-1} \left[1 - \left(\frac{r_i}{r_a}\right)^{p-1}\right], \quad p \geq 2. \quad (3.7)$$



**Abbildung 3.6:** Darstellung zweier konzentrisch ineinander liegender Halbach-Dipol-Zylinder. Aufgrund des feldfreien Bereiches außerhalb der Zylinder, können diese ineinander gesetzt und kraftfrei gegeneinander verdreht werden. Durch die geeignete Wahl der Remanenzen und Radien, können beide Zylinder dasselbe Feld  $B_1=B_2$  erzeugen, sodass durch die Rotation eines Halbach-Dipols das Magnetfeld im Inneren variiert. **a:** Bei einer parallelen Anordnung wird das Feld verdoppelt  $B_{tot}=B_1+B_2$  und bei einer **b:** antiparallelen Stellung verschwindet das Feld der Vektorsumme der einzelnen Magnete,  $B_{tot}=B_1-B_2=0$ .

### 3.1.2 Konzentrische Halbachzylinder

Im Idealfall besitzt ein Halbach Zylinder mit einer positiven Zahl  $p$  keinen äußeren magnetischen Fluss, sodass der Bereich außerhalb des Zylinders feldfrei ist. Dies ermöglicht es mehrere Halbach Zylinder ineinander zu setzen und sie kräftefrei gegeneinander zu verdrehen ([63], [64]). Ein intuitives Beispiel bieten dabei zwei Halbachdipole. Werden zwei Dipolringe so zu einander gesetzt, dass die Magnetisierungen beider Ringe in die gleiche Richtung zeigen und die Remanenzen und Radien so gewählt, dass beide Ringe das gleiche Magnetfeld  $B_1 = B_2$  erzeugen, wird das Magnetfeld im Inneren um das Doppelte  $B_{tot} = B_1 + B_2$  verstärkt (Abbildung 3.6). Durch eine Drehung um  $180^\circ$  relativ zu einander, heben sich die Magnetfeldlinien gegenseitig auf und das Innere der Ringe ist feldfrei. Allgemein kann das resultierende Magnetfeld, welches durch die Rotation eines Zylinders entsteht, für gleiche, ineinander gesetzte Di-, oder Multipole wie folgt berechnet werden: Das zweidimensionale magnetische Feld eines Halbach Zylinders der Polarität  $2p$  kann über das komplex konjugierte Feld  $\vec{B}^*$  [65] beschrieben werden,

$$\vec{B}^*(\vec{z}) \equiv B_x(\vec{z}) - iB_y(\vec{z}) = fz^{p-1} \quad (3.8)$$

mit der komplexen Ortskoordinate  $\vec{z}$

$$\vec{z} \equiv x + iy = r e^{i\phi}, r = \sqrt{x^2 + y^2} \quad (3.9)$$

und  $f$  als Geometrie- und magnetischer Faktor, welcher durch Gleichung 3.7 gegeben ist. Eine Drehung des Zylinders um den Winkel  $\alpha$  erzeugt ein rotiertes Magnetfeld  $\vec{B}'$

$$\begin{aligned} B'(z) &= R B^*(R^{-1}z) = e^{i\alpha} B^*(e^{-i\alpha}z) = e^{i\alpha} [f(e^{i\alpha}z)^{p-1}] \\ &= e^{i\alpha} e^{i\alpha(p-1)} (fz^{p-1}) = e^{i\alpha p} B^*(z). \end{aligned} \quad (3.10)$$

Werden zwei Halbachquadrupole ( $p=2$ ), deren Geometrien so gewählt wurden, dass diese dieselben Magnetfelder ( $f_1=f_2$ , folglich  $B_1^*=B_2^*$ ) erzeugen, gegeneinander verdreht, so kann das Magnetfeld bei einem relativen Winkel von  $\alpha=90^\circ$  ausgeschaltet werden, denn

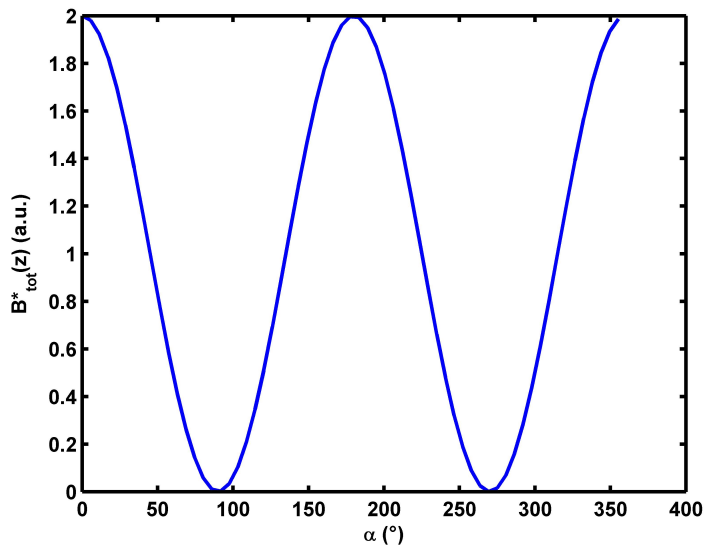
$$\begin{aligned} B_{tot}^*(z) &= B_1^*(z) + B_2^*(z) = B_1^*(z) + B_1^*(z)e^{i2\alpha} \\ &= B_1^*(z)[1 + e^{i2\alpha}]. \end{aligned} \quad (3.11)$$

In Abbildung 3.7 ist das Magnetfeld  $B_{tot}^*$  in Abhängigkeit des Drehwinkels  $\alpha$  gezeigt. Bisher wurden nur die Fälle betrachtet, in denen Zylinderringe der gleichen Polarität ineinander gesetzt wurden. Die Kombination zweier oder mehrerer Zylinder unterschiedlicher Polarität, insbesondere Dipol- und Quadrupol wurde genutzt, um das Konzept des Transportsystems zu realisieren. Deshalb wird explizit dieser Fall gesondert in Kapitel 3.2 diskutiert.

### 3.1.3 Magnete in der Praxis: Diskretisierung und Homogenität

Die bisherigen theoretischen Betrachtungen beziehen sich auf ideale Halbachanordnungen. Ein idealer Halbachzylinder, wie in Abbildung 3.8a gezeigt, besteht aus einem magnetischen Material mit einer sich kontinuierlich und periodisch ändernden Magnetisierung, ist unendlich lang, besitzt kein Streufeld und erzeugt ein perfekt homogenes Magnetfeld (Dipol) oder ein perfekt homogenes Gradientenfeld (Multipol).

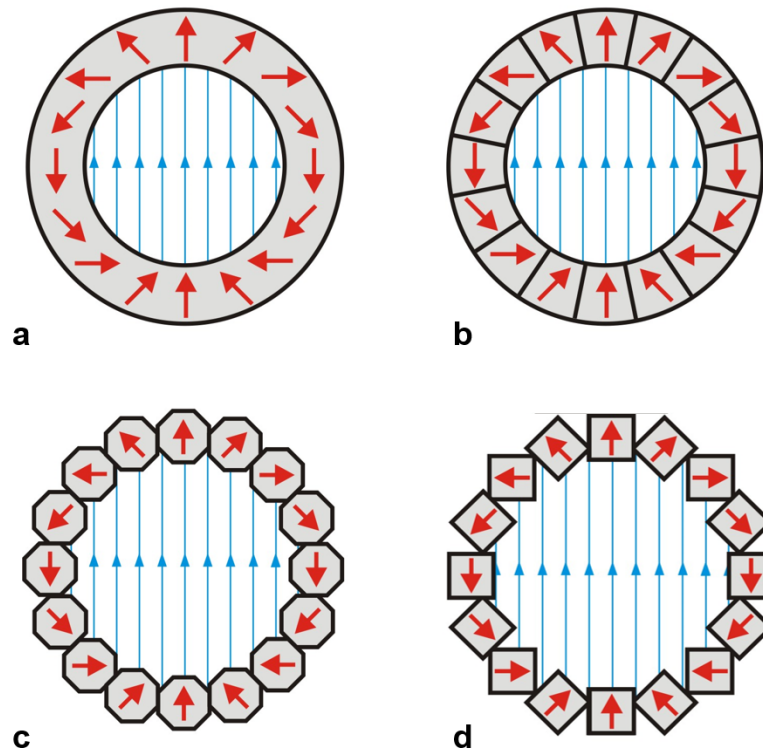
Um Halbachzylinder realisieren zu können, muss das magnetische Material in mehrere diskrete Bereiche unterschiedlicher Magnetisierungsrichtung unterteilt werden. Dabei



**Abbildung 3.7:** Verlauf des Gesamtmagnetfeldes zweier Quadrupole in Abhängigkeit des Winkels  $\alpha$ . Dieser Winkel gibt die Drehung der Quadrupole zu einander an. Die einzelnen Felder der Quadrupole heben sich bei einem Winkel von  $\alpha = 90^\circ, 270^\circ, \dots$  auf, während bei  $\alpha = 0^\circ, 180^\circ, \dots$  das Magnetfeld doppelt so groß ist.

gibt es verschiedene Methoden [62]. Zum Beispiel können einzelne Ringsegmente individuell hergestellt und zu einem Zylinder zusammengesetzt werden. Oder aber ein homogen magnetisiertes Material wird in einzelne Segmente unterteilt, welche dann neu angeordnet werden, sodass sich die Magnetisierung wieder periodisch ändert (Abbildung 3.8b). Eine einfachere und kostengünstigere Methode ist die Anordnung einzelner, identischer Stabmagnete zu sogenannten "NMR-Mandhalas", wie in Abbildung 3.8c und d gezeigt (**Magnet Arrangements for Novel Discrete Halbach Layout**).

In der Praxis umgesetzt, wurden solche NMR-Mandhalas von Raich und Blümli [61] mit quadratischen Magneten und weiterhin von Blümli und Soltner [66] mit achteckigen Magneten als Halbach Dipole verwirklicht. Da die Diskretisierung durch einzelne Magnete, welche rechteckig oder oktogonal geformt sind, einen Hohlzylinder nicht vollständig ausfüllen, variiert die Homogenität des Feldes und die Magnetfeldstärke weicht von den Gleichungen 3.7, gemäß der Flächenbedeckung der Magnete, deutlich ab. Diese Variationen von Homogenität und Feldstärke ist abhängig von gewählten Magnetformen und Anzahl der Magnete. Eine detaillierte Ausführung zu Konstruktionsparametern und eine Zusammenfassung von Simulationsergebnissen zur Homogenität von NMR-Mandhalas ist in Anhang C eingefügt und bezieht sich auf die oben genannten Veröffentlichungen.



**Abbildung 3.8:** Verschiedene Realisierungsmethoden von diskretisierten, ringförmigen Halbach Dipolen: **a** idealer Halbach Magnet, **b** segmentierter Zylinderring, **c** und **d** NMR-Mandhalas aus 16 Elementen achteckiger und quadratischer Stabmagnete. Die Magnetisierungsrichtungen (rote Pfeile) sind so angeordnet, dass ein homogener magnetischer Fluss (blaue Pfeile) innerhalb des Ringes entsteht.



## 3.2 Konzept des Magnetic Guide Systems

Die in den folgenden Abschnitten hergeleiteten Gleichungen, sowie die im nächsten Kapitel vorgestellten Ergebnisse wurden im Rahmen dieser Promotion in der Publikation [67] veröffentlicht. Die Kernidee des magnetischen Transportsystems basiert im Wesentlichen auf der Gleichung 3.1 für die magnetische Kraft auf ein magnetisches Partikel. Wird das Skalarprodukt zwischen dem magnetischen Moment und des äußeren Magnetfeldes  $\vec{B}$  ausgeführt und angenommen, dass das magnetische Moment immer parallel zum äußeren Feld ausgerichtet ist, dann kann für die magnetische Kraft vereinfacht angenommen werden

$$\vec{F}_{mag}(\vec{r}) = |\vec{m}| \cdot \vec{\nabla} |\vec{B}(\vec{r})|, \quad (3.12)$$

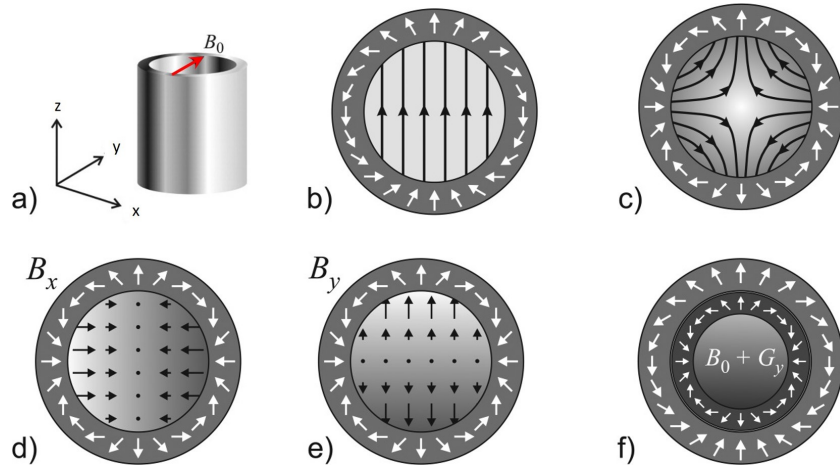
oder unter Verwendung der Gleichung 3.2

$$\vec{F}_{mag}(\vec{r}) = \rho V |\vec{M}(\vec{r})| \cdot \vec{\nabla} |\vec{B}(\vec{r})|. \quad (3.13)$$

Die Abhängigkeiten der magnetischen Kraft stellen auch gleichzeitig die Anforderungen an das Magnetsystem: Da die Magnetisierung  $\vec{M}$  selbst eine Funktion des angelegten Magnetfeldes ist (siehe Abschnitt 2.1), muss das B-Feld möglichst stark und homogen sein, damit die Magnetisierung ihren Sättigungswert erreicht und somit konstant bleibt. Der Beitrag  $\vec{\nabla} |\vec{B}(\vec{r})|$  gibt die Stärke und Richtung des angelegten Gradientenfeldes an, weshalb ein starkes, lineares Gradientenfeld eine gute Kontrolle der Kraftwirkung und Richtung gewährleistet.

Ist dieser Gradient skalierbar in seiner Stärke und Richtung, können Partikel in jegliche Richtungen geführt und sogar am Zielort gestoppt werden. Diese Anforderungen können mit konzentrisch ineinander gesetzten Halbachzylindern (ähnlich zu Abschnitt 3.1.2) realisiert werden. Dabei liefert ein Halbach-Dipol das starke homogene Magnetfeld  $B_0$ , entlang dem die magnetischen Partikel dauerhaft orientiert sind und die Magnetisierung möglichst ihren Sättigungswert einnimmt. Durch einen weiteren Halbach-Quadrupol, wird ein Gradient  $\vec{G}$  erzeugt, welcher eine Kraft auf die Partikel bewirkt. Die Summe beider Magnetfelder kann folgendermaßen geschrieben werden

$$\begin{aligned} \vec{B}(\vec{r}) &= \begin{pmatrix} B_x(\vec{r}) \\ B_y(\vec{r}) \end{pmatrix} = \vec{B}_0 + \mathbf{G} \cdot \vec{r} \\ &= B_0 \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \end{pmatrix} + G \begin{pmatrix} -1 & 0 \\ 0 & 1 \end{pmatrix} \vec{r}, \end{aligned} \quad (3.14)$$



**Abbildung 3.9:** Darstellung des Prinzips der Überlagerung eines homogenen Feldes und eines Quadrupolfeldes unter der Bedingung  $B_0 \gg Gr$ . **a:** Gewähltes Koordinatensystem. Die  $z$ -Achse zeigt entlang der Zylinderturmes und das erzeugte homogene Feld  $B_0$  verläuft in  $y$ -Richtung (**b**). Die  $x$ -Achse ist somit senkrecht zu diesem Feld. **c:** Das Magnetfeld des Quadrupols beträgt im Mittelpunkt den Wert Null und steigt radial an, sodass das Feld aus zwei linearen, orthogonalen Feldkomponenten **d** und **e** besteht. Die Überlagerung beider Magnetfelder erzeugt einen ausgewiesenen Gradienten in  $y$ -Richtung, da unter der genannten Bedingung, die  $x$ -Komponente vernachlässigbar ist (**f**) [40].

$$\text{mit } \vec{r} = \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix}, \quad B_0 = B_R^D \ln\left(\frac{r_i^D}{r_o^D}\right) \text{ und } G = 2B_R^Q \left(\frac{1}{r_i^Q} - \frac{1}{r_a^Q}\right),$$

wobei der Index  $D$  für Dipol und  $Q$  für Quadrupol steht.

Das Quadrupolfeld besitzt zwei orthogonal zu einander verlaufende, lineare Komponenten  $B_x$  und  $B_y$ , wie in Abbildung 3.9 d und e dargestellt. Wird nun das homogene Feld  $B_0$  viel stärker als das Quadrupolfeld  $B_0 \gg rG_{ij}$  gewählt, liefert nur noch die Komponente entlang des  $B_0$ -Feldes einen Beitrag zur Summe der Felder, während die orthogonal verlaufende Komponente vernachlässigbar ist. Dies ist in Abbildung 3.9 f skizziert. Diese Bedingung sorgt trotz des Gauss'schen Gesetzes  $\vec{\nabla} \cdot \vec{B} = 0$  für einen ausgewiesenen Gradienten und damit einer Kraft in nur eine Richtung. Dieses Prinzip der Feldüberlagerung eines starken homogenen Feldes und eines viel schwächeren Gradienten, erfolgt analog der Generierung von Gradientenfeldern in der MRT und wurde in Abschnitt 2.2.5 diskutiert. Die dabei entstehenden Gradienten  $G_x, G_y, G_z$  beziehen sich auf die Änderung des homogenen Feldes, wie in Abbildung 2.10 gezeigt.

Da im Idealfall Halbach-Zylinder kein Streufeld besitzen, können diese frei gegeneinander verdreht werden. Die Anwendung der Drehmatrix

$$\mathbf{R} = \begin{pmatrix} \cos(\alpha) & \sin(\alpha) \\ -\sin(\alpha) & \cos(\alpha) \end{pmatrix} \quad (3.15)$$

auf das Quadrupolfeld, führt zu der Gleichung

$$\begin{aligned} \vec{B}'(\vec{r}) &= \vec{B}_0 + \mathbf{R}\mathbf{G}(\mathbf{R}^{-1}\vec{r}) \\ &= B_0 \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \end{pmatrix} + G \begin{pmatrix} -x \cos(2\alpha) + y \sin(2\alpha) \\ -x \sin(2\alpha) + y \cos(2\alpha) \end{pmatrix}, \end{aligned} \quad (3.16)$$

wobei die  $y$ -Komponente auch hier den Beitrag zum Magnetfeld  $\vec{B}'$  liefert,

$$B'_{0,y}(x, y) = B_0 + G(x \sin(2\alpha) + (y \cos(2\alpha))). \quad (3.17)$$

Die Feldänderung des rotierten Feldes ist dann folglich

$$\vec{\nabla} B'_y = \begin{pmatrix} \frac{dB'_y}{dx} \\ \frac{dB'_y}{dy} \end{pmatrix} = G \begin{pmatrix} \sin(2\alpha) \\ \cos(2\alpha) \end{pmatrix} \quad (3.18)$$

und bedeutet, dass die Rotation des Quadrupols um einen Winkel  $\alpha$  das Gradientenfeld der  $y$ -Komponente um den Winkel  $2\alpha$  dreht [40].

Die Kraft, welche in diesem System auf ein Partikel wirkt, kann nun mit Hilfe der Gleichung 3.13 aufgestellt werden. Dazu wird der Gradientenvektor des Betrages des rotierenden Feldes  $\vec{\nabla}|\vec{B}'(\vec{r})|$  berechnet und die Gleichung eingesetzt. Die vollständige magnetische Kraft auf ein Partikel der Dichte  $\rho$ , dem Volumen  $V$  und der Magnetisierung  $\vec{M}$  in einem Transportsystem aus einem Halbach-Dipol und einem Halbach-Quadrupol lautet somit

$$\vec{F}_{mag}(x, y) = \frac{\rho VM}{\Xi} \cdot G \cdot \begin{pmatrix} B_0 \cdot \sin(2\alpha) + Gx \\ B_0 \cdot \cos(2\alpha) + Gy \end{pmatrix} \quad (3.19)$$

$$\text{mit } \Xi = [B_0^2 + G^2(x^2 + y^2) + 2B_0G(x \sin(2\alpha) + y \cos(2\alpha))]^{1/2}.$$

Diese Gleichung ist außer von den Eigenschaften der verwendeten Partikel nur noch von den geometrischen Faktoren der Halbach-Zylinder und des Drehwinkels  $\alpha$  abhängig und somit vollständig analytisch beschrieben. Die Krafrichtung ändert sich, auch wie der Gradient, mit dem doppelten Drehwinkel, d.h. wird der Zylinder um  $\alpha$  gedreht, dreht sich die Kraft um  $2\alpha$ .

Gilt für den Winkel  $\alpha = 0^\circ$  (die vier Pole befinden sich jeweils auf der  $x$ - und  $y$ -Achse), vereinfacht sich der Ausdruck zu

$$\vec{F}_{mag}(x, y) = \frac{\rho VM}{\sqrt{(B_0^2 + G^2(x^2 + y^2) + 2B_0Gy)}} \cdot G \cdot \begin{pmatrix} Gx \\ B_0 + Gy \end{pmatrix}. \quad (3.20)$$

Somit ist die Kraftkomponente in  $x$ -Richtung proportional zu  $Gx$  und die Kraftkomponente in  $y$ -Richtung proportional zu  $B_0 + Gy$ . Da dem System die Bedingung  $B_0 \gg G \cdot r$  auferlegt wurde, ist die Kraft in  $y$ -Richtung stärker und die Komponente in  $x$ -Richtung vernachlässigbar klein. Ab wann diese zusätzliche Kraft, bzw. der zusätzliche Gradient (konkomitrierender Gradient), nicht mehr vernachlässigbar ist, wird im späteren Abschnitt 3.4 diskutiert.

Mit dem System aus einem Dipol und einem Quadrupol konnte eine lineare Kraft, deren Richtung abhängig von der Drehung des Quadrupols ist, erzeugt werden. Jedoch ist die Kraft abhängig von der Geometrie des Quadrupols und kann nicht skaliert werden,

$$|\vec{F}_{mag}| = \rho \cdot V \cdot M(B(x, y)) \cdot G. \quad (3.21)$$

Um eine Skalierung der Kraft zu erreichen, oder diese sogar vollständig ausschalten zu können, wird ein zweiter Quadrupol benötigt.

### 3.2.1 Skalierung der Kraft

Durch einen zweiten Quadrupol ( $Q_2$ ), der mit dem Winkel  $\beta$  relativ zu dem ersten Quadrupol ( $Q_1$ ) gedreht werden kann, ändert sich das Magnetfeld im Inneren des Zylinders zu

$$\begin{aligned} \vec{B}(\vec{r}) = & B_0 \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \end{pmatrix} + G_{Q1} \begin{pmatrix} -x \cos 2\alpha + y \sin 2\alpha \\ x \sin 2\alpha + y \cos 2\alpha \end{pmatrix} \\ & + G_{Q2} \begin{pmatrix} -x \cos 2(\alpha + \beta) + y \sin 2(\alpha + \beta) \\ x \sin 2(\alpha + \beta) + y \cos 2(\alpha + \beta) \end{pmatrix} \end{aligned} \quad (3.22)$$

und liefert somit den allgemeinen Ausdruck für die magnetische Kraft:

$$\vec{F}_{mag}(x, y) = \frac{\rho VM(B(x, y))}{\Xi} \times \quad (3.23)$$

$$\begin{pmatrix} ((G_{Q1})^2 + 2G_{Q1}G_{Q2} \cos(2\beta) + (G_{Q2})^2)x + B_0G_{Q1} \sin(2\alpha) + B_0G_{Q2} \sin(2\alpha + 2\beta) \\ ((G_{Q1})^2 + 2G_{Q1}G_{Q2} \cos(2\beta) + (G_{Q2})^2)y + B_0G_{Q1} \cos(2\alpha) + B_0G_{Q2} \cos(2\alpha + 2\beta) \end{pmatrix}$$

mit

$$\begin{aligned} \Xi \equiv & [B_0^2 + ((G_{Q1})^2 + 2G_{Q1}B_{Q2} \cos(2\beta) + (G_{Q2})^2)(x^2 + y^2) \\ & + 2B_0(G_{Q1}x \sin(2\alpha) + G_{Q1}y \cos(2\alpha) + G_{Q2}x \sin(2\alpha + 2\beta) + G_{Q2}y \cos(2\alpha + 2\beta))]. \end{aligned}$$

Werden die Geometrien beider Quadrupolzyylinder so gewählt, dass diese dasselbe Feld  $G_{Q1} = G_{Q2} = G$  erzeugen, kann durch die geeignete Wahl von  $\beta$  das Gradientenfeld im Inneren verdoppelt oder ausgelöscht werden. Im Abschnitt 3.1.2 wurden diese Winkel berechnet und graphisch dargestellt. So heben sich die Magnetfelder bei  $\beta = 90^\circ$  im Idealfall auf und das Magnetfeld verdoppelt sich bei  $\beta = 0^\circ$ .

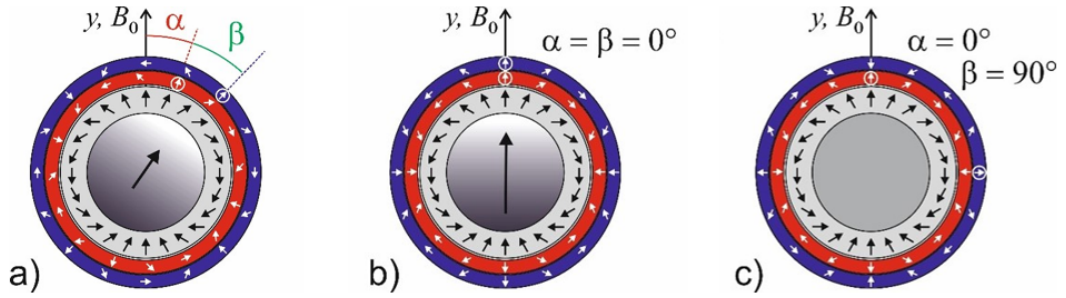
Zusammenfassend bedeutet dies, dass durch die Drehung des zweiten Quadrupols das Gradientenfeld von 0 bis  $2G$  skaliert werden kann, denn es gilt

$$|\vec{G}| = G\sqrt{(2 + 2 \cos(2\beta))} = 2G|\cos(\beta)|. \quad (3.24)$$

Gilt weiterhin  $G_{Q1} = G_{Q2} = G$  und ist das statische Feld  $B_0$  hoch genug, dass die Magnetisierung der Partikel in Sättigung  $M_{sat}$  gerät und wird  $\beta=0^\circ$  gewählt, dann vereinfacht sich der Ausdruck für die magnetische Kraft zu

$$\begin{aligned} \vec{F}_{mag}(x, y) = & \frac{2\rho VM_{sat}G}{\sqrt{B_0^2 + 4G^2(x^2 + y^2) + 4B_0G(x \sin(2\alpha) + y \cos(2\alpha))}} \\ & \times \begin{pmatrix} (2Gx + B_0 \sin(2\alpha)) \\ (2Gy + B_0 \cos(2\alpha)) \end{pmatrix} \end{aligned} \quad (3.25)$$

Das Prinzip der Feldskalierung durch die Drehung der Quadrupole wird in Abbildung 3.10 schematisch dargestellt.



**Abbildung 3.10:** **a:** Magnetsystem aus einem Halbachdipol (innerer Ring, grau) und zwei äußeren Quadrupolen (rot, blau). Das  $B_0$ -Feld zeigt in Richtung der  $y$ -Achse. Die Drehung beider Quadrupole relativ zur  $y$ -Achse wird durch den Winkel  $\alpha$  beschrieben und der Winkel  $\beta$  gibt die Drehung beider Quadrupole relativ zueinander an. Durch die Einstellung der Winkel wird das Gradientenfeld gedreht und zusätzlich skaliert. Sind die Quadrupole parallel zum Dipolfeld gestellt, sodass  $\alpha = \beta = 0^\circ$  wie in **b** gezeigt und die Gradienten so gewählt, dass  $G_{Q1} = G_{Q2}$ , wird der Gradient verdoppelt und bei  $\alpha = 0^\circ$  und  $\beta = 90^\circ$  wie in **c**, summiert sich das Magnetfeld zu Null auf.

### 3.3 Geschwindigkeit eines sphärischen Partikels in einem Medium

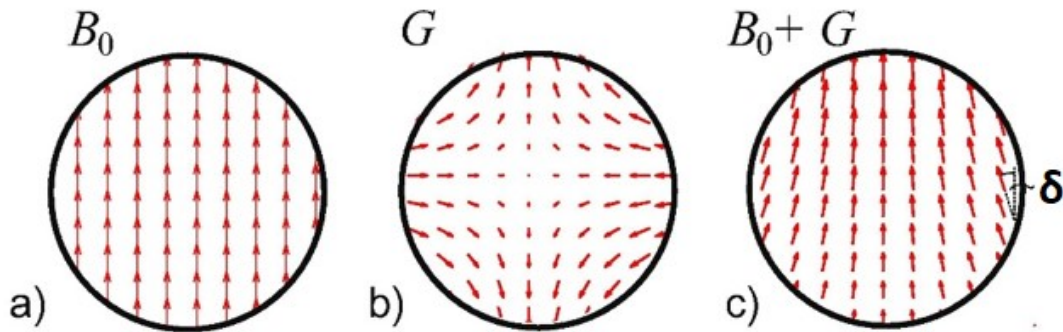
Befindet sich ein kugelförmiges Partikel in einem Medium der dynamischen Viskosität  $\eta$ , so muss die magnetische Kraft stärker als die der Stoke'schen Reibungskraft  $\vec{F}_R = 6\pi\eta r_p \vec{v}$  sein. Dabei ist  $r_p$  der hydrodynamische Radius des Partikels. Die Geschwindigkeit  $\vec{v}$  des Partikels kann somit aus dem Verhältnis

$$\vec{F}_{mag} = \vec{F}_R \quad (3.26)$$

abgeschätzt werden. Für das Transportsystem mit den vereinfacht angenommen Bedingungen  $G_1 = G_2 = G$  und  $\alpha = \beta = 0$  ist die Geschwindigkeit für ein sphärisches Partikel gegeben durch

$$\vec{v} = \frac{4\rho r_p^2 M_{sat} G}{9\eta \sqrt{(B_0^2 + 4G^2(x^2 + y^2) + 4B_0 G y)}} \begin{pmatrix} 2Gx \\ 2Gy + B_0 \end{pmatrix}. \quad (3.27)$$

Anhand dieser Formel hat der Radius der Partikel den größten Einfluss, da dieser quadratisch eingeht, während die restlichen Parameter linear beitragen.



**Abbildung 3.11:** Skizzierte Darstellung des resultierenden Verzerrungswinkels  $\delta$  am Randbereich einer Probe. Die Verzerrung entsteht dadurch, dass ein Quadrupolfeld zwei Gradientenrichtungen ( $\pm G$ ) besitzt. **a:** Ein homogenes Magnetfeld  $B_0$ , welches in einer Richtung verläuft. **b:** Das Gradientenfeld  $G$  eines Quadrupols, dessen Stärke radial anwächst. **c:** Durch die Überlagerung der beiden Felder, wird ein Gradientenfeld entlang des  $B_0$ -Feldes erzeugt, wenn  $B_0 \gg rG$  gilt. Am Rand der Probe (größer  $r$ ) kann es aber zu Abweichungen der Vorzugsrichtung kommen, mit einem Verzerrungswinkel  $\delta$ .

### 3.4 Konkmitierende Gradienten

Das Magnetfeld eines Quadrupols weist, wie oben bereits erwähnt, zwei Feldkomponenten ( $B_x$  und  $B_y$ ) auf, eine parallel und eine senkrecht zum  $B_0$ -Feld. Die Funktionsweise eines MagGuiding Systems beruht darauf, dass das  $B_0$ -Feld stärker als das Quadrupolfeld ist, weshalb die Komponente parallel zum  $B_0$ -Feld den Hauptanteil zum resultierenden Gradientenfeld und damit auch zur Kraft liefert.

Da die Stärke des Magnetfeldes eines Quadrupols mit dem Radius anwächst, kann es zu sogenannten *konkmitierenden*, also zu unerwünschten Begleitgradienten, aufgrund der zusätzlichen Feldkomponente, im Falle des Transportsystemes  $B_x$ , führen. Eine schematische Darstellung für die Überlagerung eines homogenen Feldes  $B_0$  und einem Gradientenfeldes eines Quadrupols  $G$  ist in Abbildung 3.11 gezeigt. Wird dabei ein Bereich mit einem Radius  $r$  betrachtet, so kommt es am Rand des zu betrachtenden Gebietes, zu einer Verzerrung der Feldrichtung, mit einem Verzerrungswinkel  $\delta$ . Diese Situation ist aber aus der Niederfeld MRT bekannt, für die Yablonsky et al. [68] einen kritischen Radius  $R_C = \frac{B_0}{G}$  berechnet hat. Im Falle der Bildgebung, gibt der Radius an, ab welchem Verhältnis von  $B_0$  zu  $G$ , das Magnetfeld so verzerrt wird, dass die Strukturen in einem MR-Bild gebogen erscheinen. Eine Abschätzung, welcher Verzerrungswinkel  $\delta_{max}$

bei einem festen  $B_0$  durch die Wahl der Gradientenstärke  $G$  entsteht, kann über die Gleichung

$$G = \frac{B_0}{|r|} \sqrt{1 - \cos^2 \delta_{max}} \quad (3.28)$$

gewonnen werden. Diese Abweichung wird dabei an der Position  $r$  berechnet, die den Radius zum Mittelpunkt angibt. Zusätzlich wird auch deutlich, dass eine absolute Winkelgenauigkeit von  $\delta_{max} = 0^\circ$  einen Gradienten von  $G = 0$  T/m impliziert. Dies wiederum bedeutet, dass sobald eine Überlagerung der Felder stattfindet, es immer eine Verzerrung geben wird.

Für den Bau des Magnetic Guiding Systems bedeutet dies folglich, dass für eine feste homogene Feldstärke ein Kompromiss zwischen maximaler Gradientenstärke und resultierender Winkelgenauigkeit, insbesondere bei großen Radien geschlossen werden muss. Da das vorgeschlagene Magnetsystem ein statisches  $B_0$ -Feld und in ihrer Richtung veränderliche Gradienten erzeugt, kann dieses Transportsystem ebenso zur Bildgebung eingesetzt werden.

## 3.5 Anwendung zur MR-Bildgebung

Ein substanzielles Forschungsgebiet ist die Verbindung von Diagnose und Therapie (Theranostik), womit eine personalisierte Behandlung der Patienten ermöglicht werden soll. Ist durch das Transportsystem eine genaue Steuerung und Bildgebung magnetischer Partikel möglich, kann dies eine weitere bedeutsame Grundlage für theranostische Verfahren sein.

Wie in Kapitel 2.2 erläutert, benötigt man für eine orts aufgelöste NMR (MRT) ein starkes, homogenes Feld und zusätzlich einen räumlich variablen Gradienten. Beides wird durch das MagGuider-System zur Verfügung gestellt.

Um dieses Magnetsystem als MR-Scanner verwenden zu können, muss ein Spektrometer und eine HF-Spule (Anregungs- und Detektionsspule) hinzugefügt werden, d.h. ein solches Gerät für MR-Bildgebung zu erweitern, ist technisch nicht sehr aufwendig.

Da die Sensitivität eines NMR/MRT-Versuches mit  $B_0^{7/4}$  [69] skaliert, ist ein hohes  $B_0$ -Feld von hoher Wichtigkeit. Mit einem Halbach-Dipol können typischerweise Magnetfeldstärken von  $B_0=0,1$  bis 1,0 T erreicht werden, was für die Bildgebung ausreichend stark ist. Die korrespondierende Larmorfrequenz für Protonen ( $\gamma=42,576$  MHz) läge dann im Bereich von  $\omega_0=4,2$  bis 42,5 MHz.

Eine HF-Spule, bzw. das MR-Experiment besitzen eine limitierende, maximale Band-



breite  $\Delta\omega$  (typischerweise 250 kHz), sodass der benötigte Bildgebungsgradient,  $G_I$ , für die Datenakquisition, bei einer Ausdehnung der abzubildenden Probe  $\Delta R$ , mit Hilfe der Gleichung  $G_I = \frac{\Delta\omega}{\gamma\Delta R}$  berechnet werden kann. Sind zwei Halbach-Quadrupole vorhanden, kann der Gradient skaliert und somit die Stärke des Bildgebungsgradienten  $G_I$  eingestellt werden. Da der Halbach-Quadrupol zusätzlich drehbar ist, können MR-Signale zu unterschiedlichen Winkeln  $\theta$  aufgenommen werden und mit Hilfe der inversen Radontransformation aus Abschnitt 2.3, ein zweidimensionales Bild rekonstruiert werden.

### 3.6 Dreidimensionale Kontrolle

Die bisherigen theoretischen Betrachtungen der Gradienten und somit auch der Kraft, beschränkten sich auf eine zweidimensionale Ebene des Halbachzylinders. Ein idealer Halbachzylinder ist unendlich lang und besitzt somit in der dritten Dimension, entlang des Zylinders, ein durchgängig homogenes Feld. Wird dieser jedoch gekürzt, können unerwünschte Inhomogenitäten und Feldgradienten entlang der Zylinderachse entstehen. Um dies zu vermeiden, können durch analytische Berechnungen ein optimaler Abstand, zwischen zwei einzelnen NMR-Mandhalas bestimmt werden. Dadurch wird auch in der dritten Dimension ein homogenes Feldmaximum erzeugt, indem keine Kräfte wirken und die Partikel gehalten werden können. Auch die Form, Größe und Remanenzen der Magnete beeinflussen das Feldmaximum, was dadurch wiederum verbessert werden kann. Gleichungen, die zu solch einer Optimierung benötigt werden, sind im Anhang C zu finden.

Da das Feldmaximum auf einen festen Bereich eingeschränkt ist, können, wie bei einem klinischen MR-Scanner, Schnittbilder der Probe erzeugt werden, da nur eine Schicht entlang dieser Dimension durch das resonante HF-Feld angeregt werden kann. Das Konzept erlaubt somit auch ein tomographisches MR-Verfahren in Körperregionen, wohin die Partikel automatisch gezogen werden.

### 3.7 Zusammenfassung und Abschätzung benötigter Größenordnungen

Dieser Abschnitt gewährt einen kurzen Überblick der theoretisch vorhergesagten Funktionsweisen des Magnetic Guide Systems, die in diesem Kapitel erläutert wurden. Anhand der gegebenen Gleichungen, können Größenordnungen für das Verhältnis von Magnetfeld

und Gradienten abgeschätzt und Annahmen zur Bewegung der Partikel gefolgert werden.

1. Im einfachsten Fall besteht das Magnetsystem aus einem Halbach-Dipol und einem Halbach-Quadrupol. Ist das homogene Feld  $B_0$  des Dipols stärker als das Feld des Quadrupols, kann ein linearer Gradient erzeugt werden, der zu einer linearen magnetischen Kraft auf die Partikel führt. Die Richtung der Kraft wird dabei durch den Drehwinkel  $\alpha$  des Quadrupols vorgegeben, wobei sich die Kraft mit dem doppelten Winkel  $2\alpha$  ändert.
2. In der Weiterentwicklung, wird ein zweiter Quadrupol hinzugenommen, der zu einer Skalierung des Gradientenfeldes von  $G = 0$  bis  $2G$  genutzt werden kann. Somit lässt sich die Kraftstärke einstellen und sogar komplett ausschalten.
3. Die Homogenität des Feldes entlang des Zylinders kann durch eine geeignete, geometrische Wahl der Magnete und durch die genaue Positionierung der NMR-Mandhalas optimiert werden.
4. Aufgrund dessen, dass ein Quadrupolfeld aus zwei Komponenten ( $\pm G$ ) besteht, kann es zu einer Verzerrung der Feldrichtung am Rand einer Probe kommen. Die Abschätzung, wie das Verhältnis von  $B_0$  zu  $G$  sein muss, kann durch den Verzerrungswinkel  $\delta_{max}$  berechnet werden.
5. Ein Magnetsystem aus einem Halbach-Dipol und zwei Halbach-Quadrupolen kann unter der Hinzunahme eines Spektrometers und einer HF-Spule als MR-Scanner und damit zur Bildgebung magnetischer Partikel verwendet werden.

Bisher wurde hauptsächlich die Gradientenstärke für den Bau des Transportsystemes und die Erzeugung ausgewiesener Gradienten diskutiert, aus der die Bedingung  $B_0 \gg G_{ij}r$  hervorgeht. Die Gradientenstärke bestimmt aber auch die magnetische Kraft auf Partikel mit einer genügend hohen Geschwindigkeit zu bewegen.

Deshalb stellt sich die Frage, wie hoch muss eigentlich der Gradient sein, um ein einzelnes Nanopartikel<sup>2</sup> mit einer Geschwindigkeit von beispielsweise  $v=0,5$  mm/s durch ein Medium der Viskosität  $\eta=1,0$  Pa·s zu bewegen.

Um eine Vorstellung über die Größenbereiche zu gewinnen, wird die Gleichung 3.27 genutzt. Dazu wird eine Sphäre ( $V = \frac{4}{3} \cdot \pi \cdot r^3$ ) eines Durchmessers von  $d=50$  nm, einer

---

<sup>2</sup>Die im Folgenden angegebenen Werte wurden aus einem technischen Datenblatt der Firma *micromod Partikeltechnologie GmbH* entnommen. Das technische Datenblatt bezieht sich dabei auf Eisenoxidpartikel mit dem Produktnamen *nanomag-D-spio*.

Dichte von  $\rho=1400 \text{ kg/m}^3$  und einer Sättigungsmagnetisierung (hierbei erfolgt wiederum die Annahme, dass das  $B_0$ -Feld hoch genug ist, um die Magnetisierung in Sättigung zu bringen) von  $M_S=69 \text{ Am}^2/\text{kg}$  angenommen und führt nach Gleichung

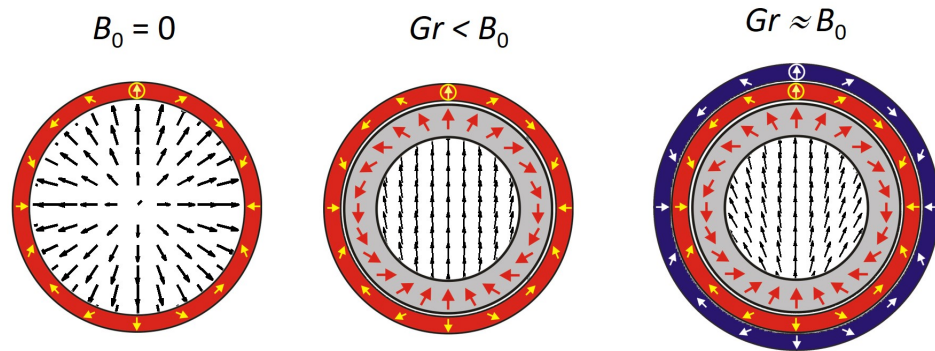
$$G = \frac{9v\eta}{2\rho M_{sat} r^2}$$

zu einem Gradienten im Bereich von  $10^7 \text{ T/m}$ , die technisch nicht realisierbar sind. Ein Mikropartikel ( $r_{nano} \cdot 10^3$ ) mit den selben Eigenschaften, bräuchte laut dieser Gleichung, nur noch einen Gradienten in Höhe von  $10^1 \text{ T/m}$ .

Jedoch gibt es biomedizinische Anwendungen, beispielsweise magnetische Separation, bei denen Partikel, bzw. Ferrofluide (in einer Flüssigkeit kolloidal suspendierte Nanopartikel) durch einfache Stabmagnete, die Gradienten der Höhe 1-5 T/m in einem Volumen von 15-50 ml erzeugen, bewegt werden können. Zum Beispiel weisen superparamagnetische Partikel, die mit Proteinen oder Polymeren gebunden werden und dadurch mikro-große Objekte formen, Geschwindigkeiten von  $v = \pm 0,08 \mu\text{m/s}$  auf ([30] S. 591-593) auf. Dieses Beispiel zeigt wiederum, dass eine große Anzahl von Partikeln (die magnetischen Momente summieren sich auf) mit kleinen Gradienten durchaus bewegt werden können, weshalb ein System mit Gradienten dieser Größenordnung angestrebt wird.

Wird für die Konstruktion des vorgestellten Magnetsystems Gradienten der Größenordnung 1-5 T/m angestrebt, muss zusätzlich Punkt 4. in der oberen Liste beachtet werden. Ein schematisches Beispiel, wie sich Kraft aufgrund des Größenverhältnisses von  $Gr$  und  $B_0$  ändern kann, ist in Abbildung 3.12 gezeigt. Aus Gleichung 3.28 kann die Stärke des homogenen Feldes  $B_0$  in Abhängigkeit eines festen Gradienten und des maximalen Verzerrungswinkels  $\delta_{max}$  bestimmt werden. D.h. bei einem Gradienten von  $G=2,0 \text{ T/m}$  wird ein homogenes Feld von  $B_0=5,0 \text{ T}$  für  $\delta_{max}=1^\circ$  bei einem Abstand von  $r=5,0 \text{ cm}$  benötigt. Für einen maximalen Winkel von  $\delta=5^\circ$  am selben Ort jedoch nur noch  $B_0=1,0 \text{ T}$  und für  $\delta_{max}=10^\circ$  nur noch ein Feld von  $B_0=0,5 \text{ T}$ .

Um Magnetfelder dieser Größenordnungen mit NMR-Mandhalas erzeugen zu können, werden zum Einen starke Magnete benötigt und zum Anderen ein aufwendiges Konstruktionsgerüst, um die einzelnen Zylinder aufzubauen. Aus diesem Grund wurde zunächst für eine *proof-of-principle* Demonstration ein einfaches Magnetsystem aus einem Halbach-Dipol und einem Quadrupol aus schon vorhandenen Magneten aufgebaut, um



**Abbildung 3.12:** Schematische Darstellung der ortsabhängigen, magnetischen Kraft aufgrund des Größenverhältnisses von Quadrupolfeld zu Dipolfeld (vergleiche Gl. 3.28). **a:** Kraftwirkung in einem Quadrupolring (rot) ohne einen zusätzlichen Halbach-Dipols,  $B_0=0$ T. Das Kraftfeld steigt radial an. **b:** Durch die Hinzunahme eines Dipol Ringes (grau) kommt es zu einer Überlagerung der Felder nach Gleichung 3.16. Ist das Quadrupolfeld  $Gr$  kleiner als das homogene Feld  $B_0$  kommt es zu einem linearen Verlauf der Kraft entlang des homogenen Feldes und die radiale Steigerung des Quadrupolfeldes führt zu nur einer geringen Feldverzerrung am Rand, d.h. zu einer geringen Abweichung der Kraftwirkung. **c:** Wird ein zweiter Quadrupol (blau) hinzugefügt, steigt die Stärke des Quadrupolfeldes. Ist das Gradientenfeld dabei ähnlich groß zum homogenen Feld  $Gr \approx B_0$ , sorgt der radiale Verlauf für eine Feldverzerrung in der gesamten Ebene und damit auch für eine Verzerrung der Kraftrichtung.

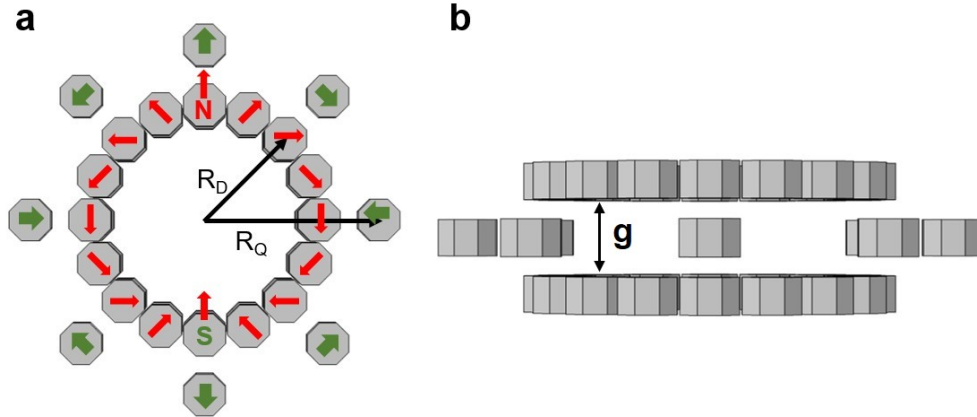
damit die theoretische Gleichung 3.19 nachzuprüfen. Dieses Magnetsystem wird im kommenden Kapitel 4 beschrieben. Im anschließenden Kapitel 5 wird ein Transportsystem aus einem Halbach-Dipol und zwei Halbach-Quadrupolen vorgestellt, welcher auch zum Testen der Bildgebung verwendet wird.

# 4

## Proof-of-Principle: Kombination eines Halbach-Dipol und eines Halbach-Quadrupols

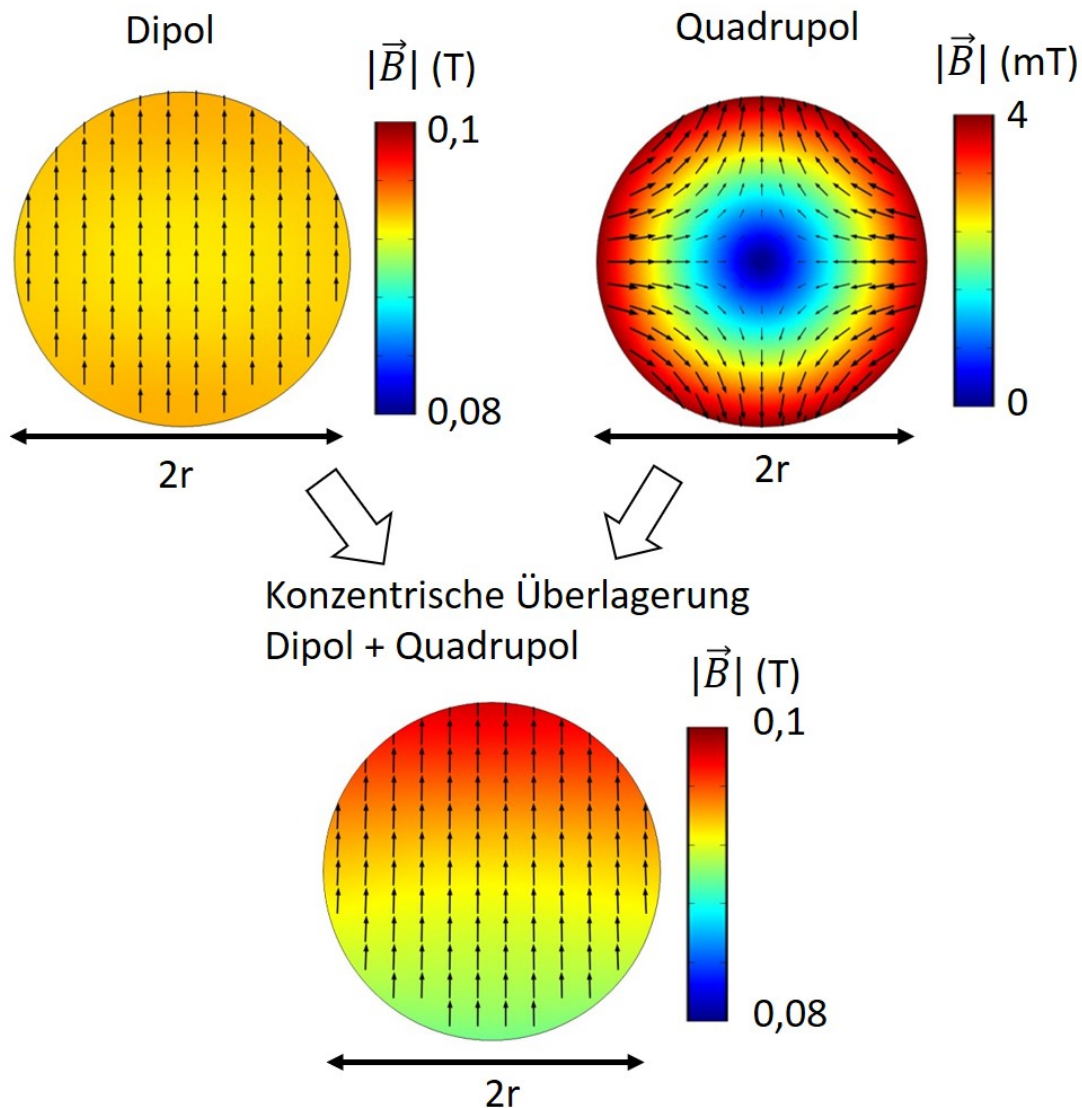
Zur Verifizierung der Gleichung 3.19 aus Abschnitt 3.2, wird ein einfaches Demonstrationsmodell, bestehend aus einem Halbach-Dipol und einem Halbach-Quadrupol konstruiert. Dieser Aufbau ermöglicht eine erste prinzipielle Kontrolle, dass die Gleichungen, die zur Beschreibung der Partikelbewegung dienen, korrekt sind (proof-of-principle). Um aufwendige Konstruktionen und lange Herstellungs- und Lieferzeiten der Magnete zu vermeiden, werden für dieses Gerät vorhandene Magnete verwendet, weshalb der Aufbau auf insgesamt 40 Magnete limitiert ist. Diese oktogonalen Permanentmagnete bestehen aus Nickel überzogenen Neodym-Eisen-Bor (NdFeB), besitzen eine Seitenlänge von  $d=13,0$  mm, eine Höhe von  $h=19,5$  mm und sind mit einer Remanenz von  $B_{\text{rem}}=1,398$  T radial polarisiert (Grad 46 MGOe von AR.ON GmbH in Mülheim a.d.R., Deutschland). Mit Hilfe der Gleichungen aus Anhang 7.1 konnte die Geometrie der einzelnen NMR-Mandhalas konfiguriert werden. Ein Mandhala-Ring des Halbach-Dipols besteht demnach aus 16 Magneten, welche auf einem Radius von  $R_D=84,7$  mm und einem Winkel  $\theta=22,5^\circ$  zueinander angeordnet werden (siehe Abbildung 4.1). Zur Homogenisierung des Magnetfeldes entlang der Achse des Dipol-Zylinders, werden zwei NMR-Mandhalas in einem Abstand von  $g=41,0$  mm zueinander angeordnet. Die Magnete des Quadrupols werden auf einem Schwerpunktsradius von  $R_Q=130,7$  mm erstellt, der Positionswinkel  $\theta$  wird aber auf  $\theta=45^\circ$  geändert, sodass der Quadrupolring aus nur acht Magneten besteht.

Mit der Modellierungssoftware COMSOL Multiphysics<sup>®</sup> konnten dann die Magnet- und Gradientenfelder der Halbach-Zylinder simuliert werden. Da die magnetische Kraft proportional zu dem angelegten Gradientenfeld ist,  $\vec{F}_{\text{mag}} \propto G$ , gibt die Simulation auch einen Orientierungswert über die Stärke und Richtung der erzeugten Kraft wieder. Die

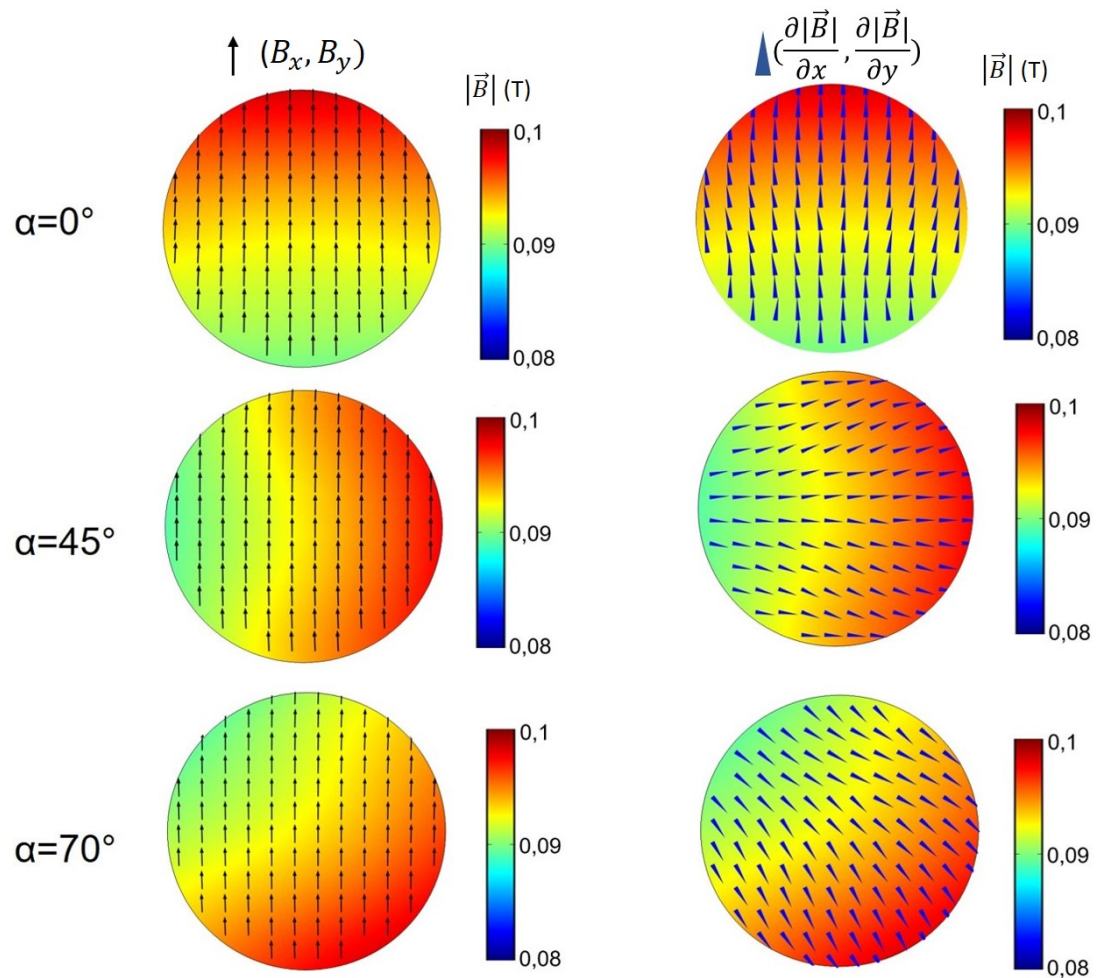


**Abbildung 4.1:** Skizzierte Darstellung des Demonstrationsmodells, bestehend aus einem Halbach-Dipol (innere Magnete) und einem Halbach-Quadrupol (äußere Magnete). **a:** (Axiale Aufsicht) Der Halbach-Dipol besteht aus zwei Mandhala-Ringen mit jeweils 16 oktagonalen NdFeB Permanentmagneten und einem Radius von  $R_D=84,7$  mm. Die Magnetisierung dreht sich um jeweils  $\phi = (p+1)\theta = 45^\circ$  (rote Pfeile,  $p=1$  und  $\theta=360^\circ/16=22,5^\circ$ ). Die beiden Pole des Halbach-Dipols sind mit N (Nord) und S (Süd) markiert. Der Halbach-Quadrupol besteht aus nur einem Ring mit acht derselben Magnete und einem Radius von  $R_Q=130,7$  mm. Die Magnetisierung des Quadrupols dreht sich mit  $\phi = (p+1)\theta = 135^\circ$  (grüne Pfeile,  $p=2$  und  $\theta=45^\circ$ ). **b:** Seitliche Abbildung des Systems. Die beiden Ringe des Dipols sind mit einem Abstand von  $g=41,0$  mm von einander getrennt, während der Quadrupol nur aus einem Ring besteht.

Simulationsergebnisse dieser Geometrie zeigt Abbildung 4.2. Dargestellt sind die Richtung und Stärke der Magnetfelder in der zentralen Ebene des Aufbaus mit einem Radius von  $r=25,0$  mm. Die Falschfarbendarstellung entspricht dabei dem Betragswert  $|\vec{B}|$  und die Pfeile zeigen die Richtung des Feldvektors  $\vec{B}$ . Der Halbach-Dipol erzeugt ein im Wesentlichen homogenes Magnetfeld, da für die Feldkomponenten  $B_y \gg B_x$  gilt. Das Magnetfeld nimmt im Zentrum der Ebene einen Wert von  $B_0=0,093$  T an und weist einen leichten Anstieg zum Rand entlang der  $y$ -Achse auf. Die Simulation des Quadrupolfeldes zeigt den erwarteten radialen Feldverlauf mit einem Anstieg auf bis zu  $B_{max}=4,1$  mT. Da das Magnetfeld des Halbach-Quadrupols wesentlich kleiner als das dipolare Feld ist, womit die Bedingung  $B_0 \gg G \cdot r$  erfüllt ist, entsteht durch die Überlagerung beider Halbach-Magnete ein linearer Verlauf mit einem konstanten Gradienten von  $G=0,2$  T/m entlang des homogenen Feldes. Die Simulation liefert auch keine wesentlichen Winkelabweichungen am Rande der betrachteten Ebene (vergleiche Gl. 3.28).



**Abbildung 4.2:** Feldsimulationen der Modellierungssoftware COMSOL Multiphysics<sup>®</sup> in der zentralen Ebene mit einem Radius von  $r=25,0$  mm. In der ersten Zeile sind die Magnetfeldsimulationen des Halbach-Dipols und die des Halbach-Quadrupols und in der unteren Zeile deren konzentrische Überlagerung (Dipol und Quadrupol, vergleiche Abbildung 4.1). Die Falschfarbendarstellung gibt den Betrag der Feldstärke  $|\vec{B}|$  wieder und die schwarzen Pfeile zeigen die Richtung des Feldvektors  $\vec{B}$ . Die Simulation des Dipolfeldes zeigt die dominierende Feldrichtung entlang der  $y$ -Achse ( $B_y \gg B_x$ ), weshalb das Feld im Wesentlichen als homogen angenommen wird. Das Feld im Zentrum der Ebene nimmt einen Betrag von  $|\vec{B}| = B_0 = 0,093$  T an und steigt leicht entlang der  $y$ -Achse zum Rand hin an. Das Magnetfeld des Quadrupols ist zwei Größenordnungen kleiner als das Magnetfeld des Dipols. Da somit die Bedingung  $B_0 \gg G \cdot r$  erfüllt ist, entsteht durch die konzentrische Überlagerung beider Halbach-Magnete (untere Zeile) ein linearer Feldanstieg entlang des dipolaren Feldes mit einem konstanten Gradienten von  $G=0,2$  T/m.



**Abbildung 4.3:** Feldsimulationen der Modellierungssoftware COMSOL Multiphysics® in der zentralen Ebene in einem Ausschnitt mit dem Radius  $r=25,0\text{ mm}$ . Zu sehen ist die Änderung der Richtung des Feldverlaufs in Abhängigkeit des Drehwinkels  $\alpha$  relativ zu den Feldlinien des homogenen Feldes. Die Falschfarbendarstellung zeigt die Stärke der Flussdichte  $B$  für  $\alpha=0^\circ$  (erste Zeile),  $\alpha=45^\circ$  (zweite Zeile) und  $\alpha=70^\circ$  (dritte Zeile). Die schwarzen Pfeile in den Bildern der ersten Spalte stellen die Feldlinien der Feldkomponenten ( $B_x$  und  $B_y$ ) dar. Die blauen Kegel in den Abbildungen der zweiten Spalte verlaufen entlang der Feldänderung  $\frac{\partial|B|}{\partial x}$  und  $\frac{\partial|B|}{\partial y}$ . Eine wesentliche Eigenschaft dieses System ist, dass das homogene Magnetfeld  $B_0$  in seiner Richtung unverändert bleibt. Die Richtung des lineare Feldverlaufs variiert aber je nach Drehwinkel des Quadrupols. Wird der Quadrupol um den Winkel  $\alpha$  gedreht, ist auch zu erkennen, dass das Gradientenfeld mit  $2\alpha$  dreht.

In Abbildung (4.3) ist zusätzlich die Änderung des Magnetfeldes in Abhängigkeit des Winkels  $\alpha$  gezeigt. Auch hierbei gibt die Farbskala den Betrag des resultierenden Feldes,

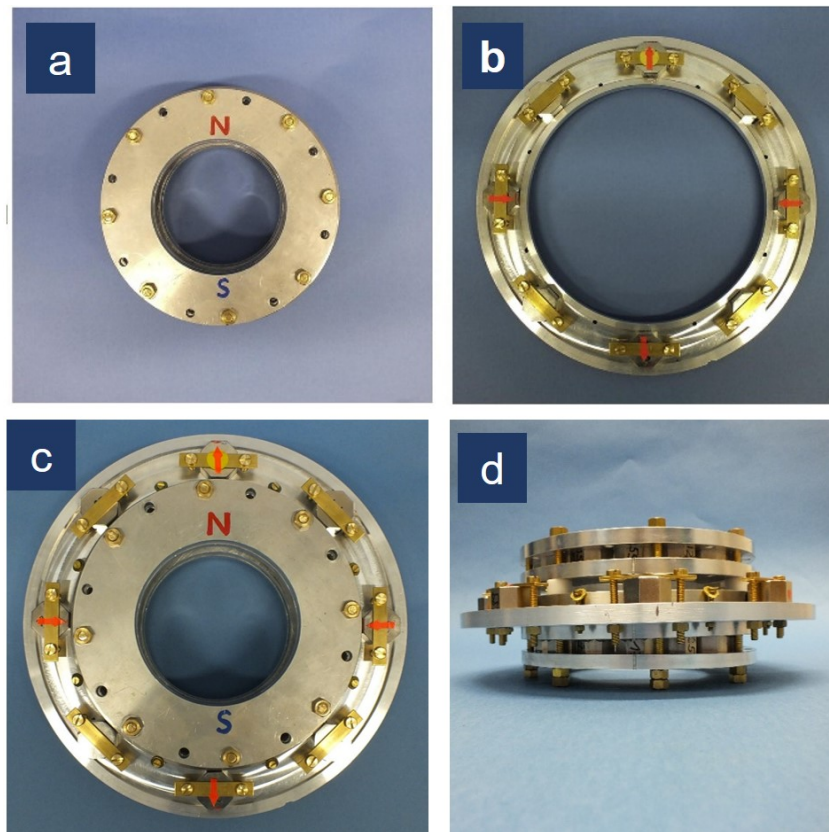


die Pfeile die Komponenten ( $B_x$  und  $B_y$ ) des Halbach-Dipols und die Kegel die partiellen Ableitungen des Feldbetrages  $|\vec{B}|$  wieder. Befinden sich beide Halbach-Zylinder so zu einander, dass  $\alpha=0^\circ$  (vergleiche Skizze in Abbildung 4.1), zeigt sowohl das homogene Feld  $B_0$ , welches nur aus der Komponente  $B_y$  besteht, als auch der Gradient in dieselbe Richtung. Wird der Quadrupol um einen Winkel  $\alpha$  gedreht (in der Abbildung  $\alpha=45^\circ$  und  $\alpha=70^\circ$ ), bleibt die Richtung des homogenen Feldes erhalten, der Gradient wird aber um den doppelten Winkel ( $2\alpha$ ) gedreht. Folglich ändert sich auch die Krafrichtung dementsprechend, wie in der Theorie (siehe Abschnitt 3.2) anhand der Formel 3.19 diskutiert wurde.

## 4.1 Experimenteller Aufbau

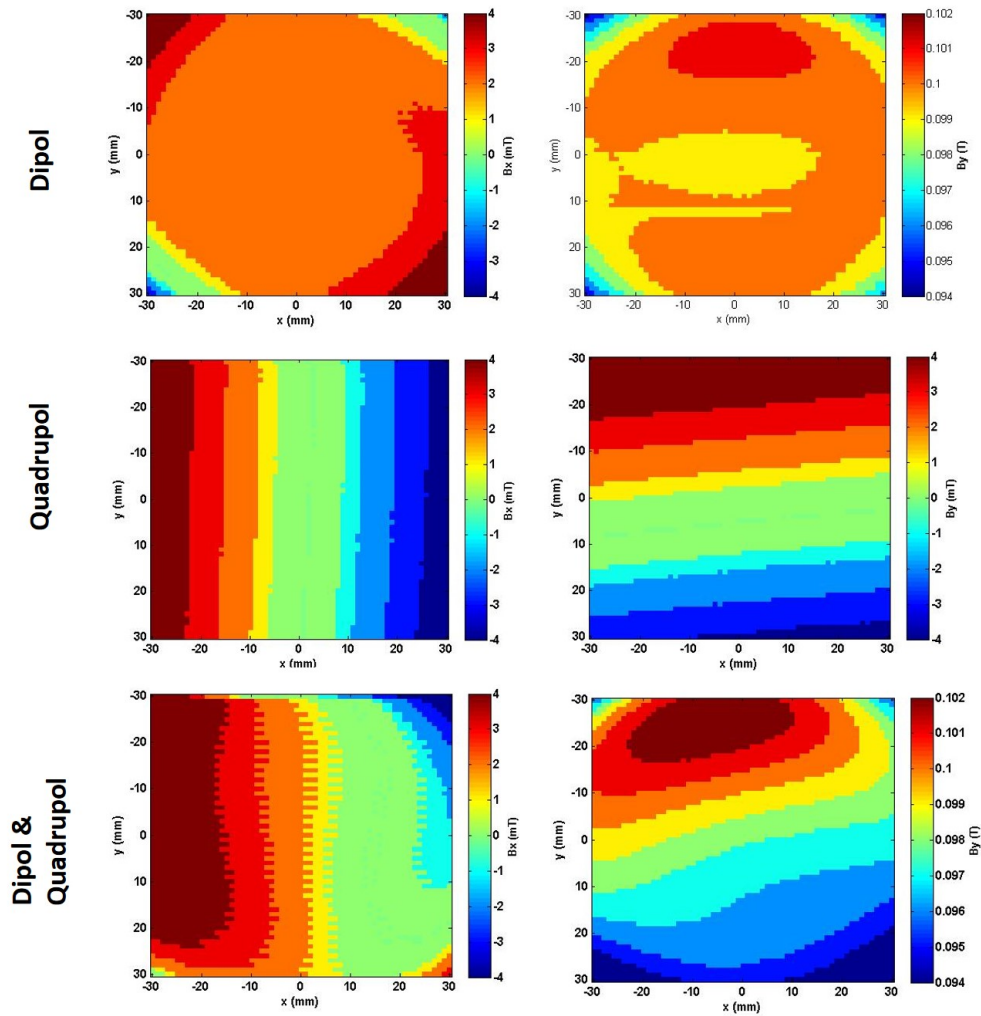
Die Konstruktion der Halbach-Magnete erfolgt mit Hilfe von Aluminiumringen, in welche, auf die Magnetform passende Einkerbungen, gefräst werden (NMR-Mandhalas). Diese Einkerbungen werden gleichzeitig um den passenden Winkel  $\phi$  gedreht, sodass die Magnetisierungsrichtungen der Dipol- und Quadrupolmagnete passend eingeklebt werden können. Die Magnete des Halbach-Dipols werden zwischen zwei solcher Aluminiumringe geklebt. Dies verhindert, dass die Magnete bei der Zusammenführung beider NMR-Mandhalas aus den Einkerbungen gedrückt werden. Zusätzlich werden die Mandhala-Ringe mit Gewindestangen in Position gehalten (siehe Abbildung 4.4). Der Dipolzylinder besitzt eine innere Öffnung mit einem Durchmesser von  $d=100$  mm und eine Höhe von  $h=100$  mm. Die acht Magnete des Quadrupols werden in einen weiteren Aluminiumring eingespannt, mit Messingbügeln fixiert und zwischen den Schichten des Dipols auf Polymerspulen (hergestellt aus Polyoxymethylen) so angebracht, dass dieser sich frei rotieren lässt. Der Gesamtaufbau hat eine Gesamtmasse von ca. 9,5 kg und die manuelle Drehung kann nahezu kräftefrei durchgeführt werden.

Die Feldkomponenten  $B_x$  und  $B_y$  des Halbach-Dipols, des Halbach-Quadrupols und des Gesamtsystems wurden mit einer steuerbaren Hall-Sonde (Lake Shore 425 Gaussmeter) in der zentralen Ebene  $60 \times 60$  mm<sup>2</sup> in 1 mm Schritten vermessen und die Ergebnisse in Abbildung 4.5 zusammengestellt. Der Vergleich beider Komponenten, sowohl beim Dipol, als auch beim Führungssystem zeigen, dass die  $B_x$ -Komponente zwei Größenordnungen kleiner, als die  $B_y$ -Komponente ist. Dies entspricht auch den Erwartungen, da ein idealer Halbach-Dipol ein homogenes Feld, entlang seiner Pole (hier y-Richtung) erzeugt. Die  $B_y$ -Komponente des Dipols ist weitestgehend konstant (gelb in der Farbskala) mit einem Mittelwert von  $B_y=0,099 \pm 0,001$  T ( $B_0 \approx 0,1$  T).



**Abbildung 4.4:** **a:** Axiale Sicht auf den Dipolzylinder. Zur Orientierung wurden die beiden Pole mit N (Nordpol) und S (Südpol) markiert. **b:** Axiale Sicht auf den Quadrupolring. In diesem Aluminiumring wurden acht Magnete mit einem Messingbügel fixiert und die vier Pole mit einem roten Pfeil markiert. **c:** Axiale Sicht auf den Gesamtaufbaus und **d:** Seitliche Ansicht des Gesamtaufbaus. Der Quadrupolring ist zwischen den Dipolschichten befestigt und frei drehbar. Die Magnete des Dipols sind zwischen zwei Aluminiumringen befestigt.

Die zweite Spalte zeigt die beiden Feldkomponenten des Quadrupolringes. Beide Felder verlaufen annähernd orthogonal zueinander und befinden sich in der Größenordnung von  $10^{-3}$  T. Das letzte Bild in Abbildung 4.5 zeigt die resultierende  $B_y$ -Komponente und damit das Magnetfeld der konzentrischen Anordnung beider Zylinder. Entlang der  $y$ -Achse und damit entlang des homogenen Feldes, ist ein linearer Anstieg zu erkennen. Dieser Anstieg ist nicht über die gesamte Messfläche gleichmäßig, sondern weist ein Maximum im positiven Wertebereich der  $y$ -Achse auf. Anhand der Feldwerte kann ein mittlerer Gradient mit Hilfe linearer Fits entlang der  $y$ -Richtung zu  $G = 0,13 \pm 0,02$  T/m berechnet werden.



**Abbildung 4.5:** Vermessung der Magnetfelder des Halbach-Dipols (erste Zeile), des Quadrupolringes (zweite Zeile) und der Zusammensetzung beider Halbachmagnete (dritte Zeile). In der linken Spalte ist die  $B_x$ -Komponente gezeigt, die beim Dipol und des Gesamtsystems ca. zwei Größenordnungen kleiner als die  $B_y$ -Komponente ist. Der Halbach-Dipol liefert in weitreichenden Bereichen der Messebene ein homogenes Feld von  $B_0=0,1$  T (der mittlere Wert beträgt  $\bar{B}_y = 0,099 \pm 0,001$  T). Die gemessenen Feldwerte stimmen somit gut mit der Simulation überein. Die beiden Feldkomponenten  $B_x$  und  $B_y$  des Quadrupolringes verlaufen annähernd orthogonal zu einander und befinden sich in der Größenordnung von  $10^{-3}$  T. Das überlagerte Magnetfeld (dritte Zeile) zeigt einen linearen Anstieg entlang des homogenen Feldes, wobei dieser nicht in der gesamten Ebene gleichmäßig verläuft, sondern ein lokales Maximum aufweist. Über einen eingeschränkten Bereich von ca.  $(40 \times 60)$  mm<sup>2</sup> konnte ein Gradient von  $G = 0,13 \pm 0,02$  T/m entlang der  $y$ -Achse berechnet werden. Aus der Simulation wurde ein maximaler Gradient von  $0,2$  T/m bestimmt, was auch wiederum gut mit der Feldmessung übereinstimmt.

Damit stimmen die Werte, sowohl für das homogene Feld, als auch für den resultierenden Gradienten, gut mit den Simulationen überein.

## 4.2 Einfluss überlagerter Magnetfelder auf magnetische Partikel

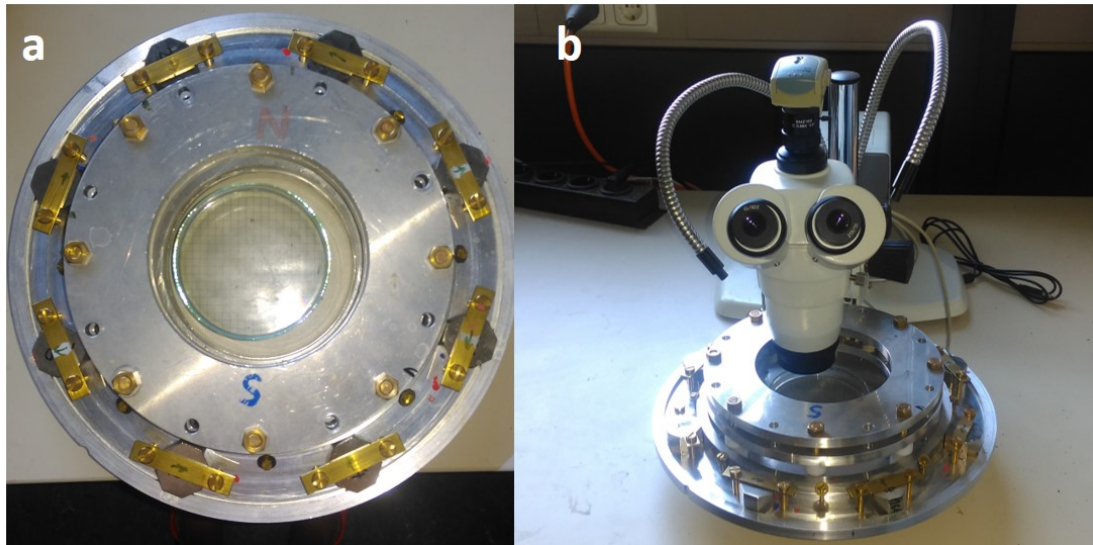
Sowohl die Simulationen als auch die Messung der Magnetfelder bestätigen den theoretisch erwarteten linearen Feldverlauf. Laut den theoretischen Vorhersagen wird dadurch eine magnetische Kraft, die proportional zur erzeugten Gradientenstärke ist, generiert, deren Richtung durch die Drehung des Quadrupols geändert werden kann. Um das Verhalten und die resultierende Kraftwirkung auf magnetische Partikel in einem solchen Magnetsystem zu überprüfen, werden kommerziell erworbene Partikel der Firma micro-mod Partikeltechnologie GmbH (Rostock, Deutschland) verwendet.

Diese besitzen eine sphärische Form mit einem Durchmesser von  $30\ \mu\text{m}$ <sup>1</sup>, einer Dichte von  $\rho=1300\ \text{kg}/\text{m}^3$  und einer Magnetisierung pro Masse von  $M=4,3\ \text{Am}^2/\text{kg}$  (bei einem Magnetfeld von  $B=0,1\ \text{T}$ ). Die Partikel werden in einer Petrischale eines Durchmessers von  $D=96\ \text{mm}$ , zentral zwischen beide Dipol-Scheiben platziert (siehe Abbildung 4.6a). Als Trägerflüssigkeit wird deionisiertes Wasser und Dodecan (CAS-Nr. 112-40-3) verwendet. Da das Dodecan ( $\rho_{\text{dodecan}}=0,75\ \text{g}/\text{cm}^{-3}$ ) sich praktisch nicht in Wasser löst, konnten die Partikel nicht auf den Boden der Petrischale absinken, sondern blieben an der Grenzschicht haften.

Aufgrund der geringen Höhe von 100 mm des Magnetsystems, konnte dieses Gerät unter ein Lichtmikroskop (Motic SMZ-168, Wetzlar, Deutschland) gestellt und die verwendeten Mikrometer-Partikel im generierten Magnetfeld beobachtet werden (siehe Abbildung 4.6 b). Die Bildaufnahmen der Partikelkonfiguration erfolgten mit einer integrierten CCD-Kamera (moticam 1000, motic, Wetzlar, Deutschland) im Lichtmikroskop. Wie zu Beginn des Kapitels 3.2 beschrieben, werden die magnetischen Partikel entlang des homogenes Feldes  $B_0$  orientiert und aufmagnetisiert. Die dadurch entstehenden Mikromagnete ordnen sich aufgrund von Dipol-Dipol Wechselwirkung zu Ketten an, wie in Abbildung 4.7 a schematisch dargestellt. Ist eine bestimmte Länge einer solchen Konfiguration erreicht, ordnen sich weitere einzelne Partikel oder kleinere Kettenformationen in die Zwischenräume der magnetischen Ketten an (siehe Abbildung 4.7 b). Solch eine skizzierte Ausbildung von Kettenstrukturen erfolgt auch in diesem Demonstrationssystem, wie die Abbildung 4.8 zeigt. Die  $30\ \mu\text{m}$  großen Partikel richten sich parallel zum

---

<sup>1</sup>Die Firma gibt zusätzlich in ihrem technischen Datenblatt eine Größenbereich von  $20\text{-}50\ \mu\text{m}$  an.

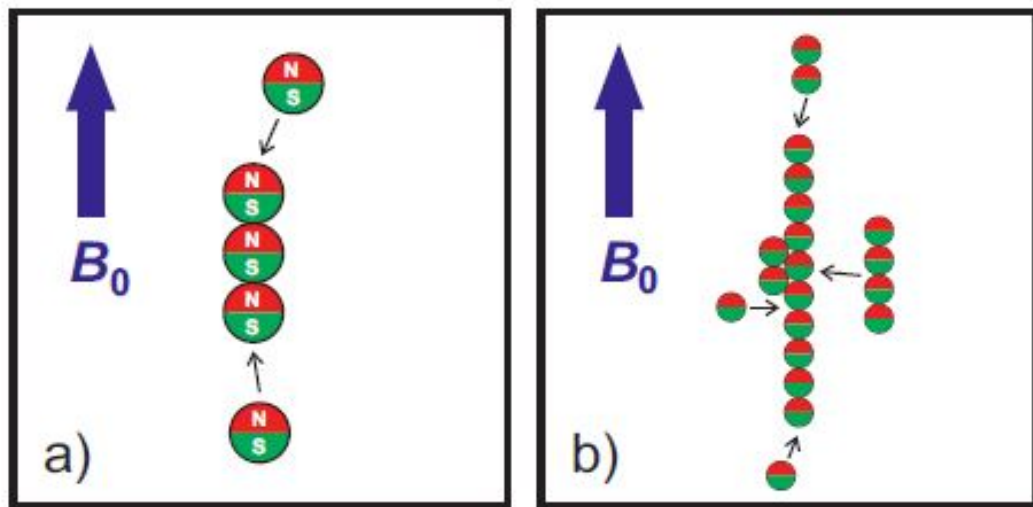


**Abbildung 4.6:** a: Eine Petrischale, mit einem Durchmesser von  $D=96,0$  mm, wurde mit dionisiertem Wasser und Dodecan befüllt und in das Zentrum des Prototypen 1 platziert. Nachträglich konnte eine Partikelsuspension hineingegen werden, welche an der Grenzschicht von Wasser zu Dodecan haften blieb. Somit konnten die Partikel durch die Drehung des Quadrupols frei geführt werden. b: Da das Gesamtsystem nur eine Höhe von ca. 10 cm aufweist, konnte ein Lichtmikroskop genutzt werden, um die Partikelformation zu überprüfen.

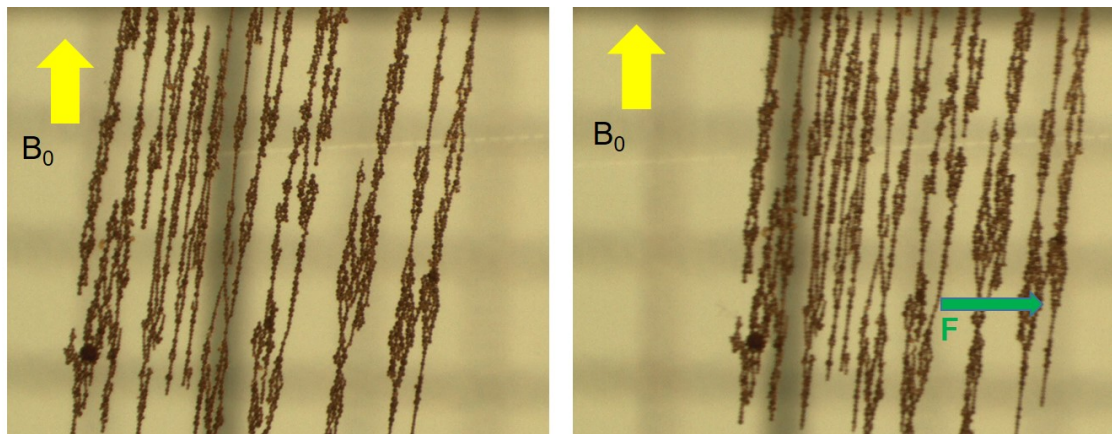
homogenen Feld in mehreren Ketten, die jeweils durch die umgebende Flüssigkeit getrennt sind, aus. Die Gesamtheit dieser Ketten wird im folgenden als Aggregat oder „Flotille“ bezeichnet. Das linke Bild in Abbildung 4.8 zeigt ein solches Aggregat im Führungssystem, bei dem der Halbach-Dipol und der Halbach-Quadrupol einen Winkel von  $\alpha=0^\circ$  einschließt. Wird der Quadrupol anschließend um den Winkel  $\alpha=45^\circ$  gedreht, wirkt eine magnetische Kraft senkrecht zu dieser Anordnung und das gesamte Aggregat bewegt sich entlang dieser Krafrichtung. Das rechte Bild in Abbildung 4.8 zeigt eine Standaufnahme dieser Bewegung. Da sich nur die Krafrichtung und nicht die Richtung des homogenen Feldes ändert, bleibt die Orientierung der Partikel erhalten.

Um die Bewegung der Partikel unter Kontrolle des Quadrupols im gesamten Volumen zu erfassen, wurde eine digitale Videokamera (Fujifilm FinePix HS30EXR) verwendet, da das Sichtfeld des Mikroskopes beschränkt ist. Die Abbildung 4.9 zeigt eine Bildsequenz zu sechs unterschiedlichen Zeitpunkten, in denen der Quadrupol um jeweils  $\alpha = 45^\circ$  gedreht wurde. Die eingezeichneten Pfeile zeigen die Richtung des dipolaren  $B_0$ -Feldes (grün), die resultierende Kraft (blau) und die Position des Quadrupolrings (rot). Die Drehung des Quadrupols führt zu einer Bewegung des Aggregats in einem Rechteck

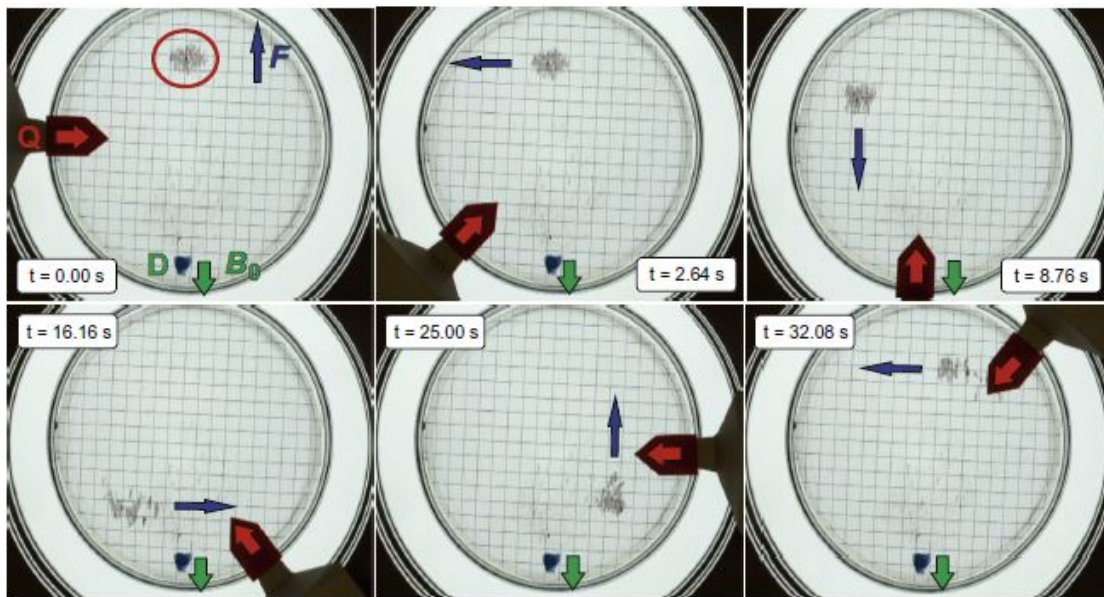




**Abbildung 4.7:** Schematische Darstellung der Partikelanordnung zu einer Kette. a: Aufgrund des homogenen Feldes  $B_0$  (blauer Pfeil) werden die Partikel entlang dieses Feldes orientiert. Aufgrund der Dipol-Dipol-Wechselwirkung ziehen sich die Partikel wie Magnete an und bilden Ketten entlang des Feldes. b: Ist eine bestimmte Anzahl  $n$  von Partikeln erreicht, werden die Zwischenräume in den Ketten durch weitere Partikel besetzt.



**Abbildung 4.8:** Darstellung der Ausrichtung magnetischer Partikel mit einem Durchmesser von  $30\mu\text{m}$  in dem vorgestellten Magnetsystem. Die Aufzeichnung erfolgte mit einer im Lichtmikroskop integrierten CCD-Kamera. linkes Bild: Die magnetischen Partikel bilden aufgrund der Dipol-Dipol-Wechselwirkung lange Kettenformationen entlang des homogenen Feldes  $B_0$ . Die einzelnen Kettenstrukturen sind durch die Trägerflüssigkeit voneinander getrennt und bilden in der Summe ein Aggregat oder eine „Flottille“. rechtes Bild: Wirkt eine Kraft  $F$  senkrecht zum homogenen Feld, bewegt sich die Flottille entlang der Kraft, die Ausrichtung der Ketten ändert sich aber nur unwesentlich.



**Abbildung 4.9:** Bildsequenzen aus Videoaufzeichnungen der Bewegungstrajektorien von  $30\ \mu\text{m}$  Eisenoxidpartikeln unter der Kontrolle eines MagGuider-Systems aus einem Dipol und einem Quadrupol. Die Mikropartikel (im ersten Bild rot eingekreist) befinden sich in einer Petrischale (Durchmesser 96 mm, Höhe 20 mm) an der Grenzschicht von ionisiertem Wasser und Dodecan, wodurch sie nicht an den Boden der Schale absinken konnten und frei bewegbar bleiben. Zusätzlich ist die Feldrichtung  $B_0$  mit einem grünen Pfeil und die resultierende Kraft mit einem blauen Pfeil eingezeichnet. Die Position des Quadrupols ist mit einem roten Pfeil markiert und zusätzlich wurde ein Zeitstempel eingefügt. Der Quadrupol wird jeweils in Inkrementen von  $45^\circ$  gedreht, wodurch sich die Kraft um  $90^\circ$  dreht und die Partikel sich somit in einem Rechteck bewegen. Deutlich zu sehen ist, dass die Partikel ein Aggregat bilden, welches sich annähernd gleichmäßig in der Ebene bewegt. Unter die Petrischale wurde Millimeterpapier gelegt, sodass die Strecke, welche die Partikel in einer bestimmten Zeit zurückgelegt haben, abgelesen werden konnte. Mit Hilfe des Zeitstempels konnte somit eine Geschwindigkeit des Aggregats von ca.  $v=5,2\pm 0,5$  mm/s ermittelt werden.

durch das Volumen, der Drehung des Quadrupols mit dem doppelten Winkel  $2\alpha$  folgend (vgl. Gleichung 3.19).

Um zusätzlich die Geschwindigkeit dieses Aggregats zu berechnen, wird unter die Petrischale Millimeterpapier befestigt, sodass anhand der Videoaufzeichnung zu einer festen Zeit die zurückgelegte Strecke zugeordnet werden konnte. Die Bewegung des Aggregats entlang des homogenen Feldes wurde in zehn Zeitabschnitte unterteilt und die mittlere Geschwindigkeit bestimmt. Die Flottille aus  $30\ \mu\text{m}$  Partikel bewegt sich in einem

homogenen Feld von  $B_0=0,1\text{ T}$  und einem Gradienten von  $G=0,13\text{ T/m}$  mit einer Geschwindigkeit von

$$\bar{v} = 5,2 \pm 0,5\text{ mm/s.}$$

Mit dieser Messung, wurde nicht nur die aufgestellte magnetische Kraftformel in Abhängigkeit des Drehwinkels  $\alpha$  verifiziert, sondern auch gezeigt, dass ein Gradient  $G < 1\text{ T/m}$  ausreicht um Partikel auf einer Strecke von 96 mm gleichförmig und kontrolliert zu bewegen.

Um zu überprüfen, welche Partikel sich mit dieser erzeugten Gradientenstärke führen lassen, wurden die Geschwindigkeiten weiterer kommerzieller Partikel mit variierenden Durchmessern (Mikrometer bis Nanometer) berechnet. Zusätzlich wurden  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$ -Partikel (Durchmesser 75 nm) einer chemischen Arbeitsgruppe der Universität Mainz (AK Tremel) im Demonstrationsmodell getestet.

Detaillierte Informationen zu den verwendeten Partikeln und zur Berechnung der Geschwindigkeiten sind in Anhang 7.2 und 7.3 zu finden (die Versuchsdurchführung blieb dieselbe). Da in der Literatur oftmals die magnetische Kraft auf ein einzelnes Partikel diskutiert wird, ist in Tabelle 4.1, zusätzlich zu den experimentell bestimmten Geschwindigkeiten  $v_{exp}$ , auch die berechnete Geschwindigkeit  $v_p$  eines einzelnen Partikels angegeben. Die Berechnung erfolgte nach der Gleichung 3.27, wobei ein Gradient von  $G=0,13\text{ T/m}$  und eine sphärische Form der Partikel angenommen wurde. Die Werte für die Sättigungsmagnetisierung  $M_{sat}$  und Dichte  $\rho$  sind aus dem technischen Datenblatt der Firma micromod entnommen wurden (die Werte befinden sich auch in Tabelle 4.1). Da es sich jedoch nur um Demonstrationsversuche handelt, wurde keine Konzentrationen der Partikel bestimmt. Dies wird in Kapitel 5.7 nachgeholt. Vergleicht man zunächst die berechneten Geschwindigkeiten  $v_p$  miteinander, so erkennt man anhand der Größenordnung, dass die Geschwindigkeiten vor allem von den Radien der Partikel abhängig sind. Dies würde sich (mit der angenommenen Gleichung) auch nicht ändern, wenn nicht nur ein einzelnes Partikel, sondern eine zum Experiment vergleichbare Anzahl  $n$  von Partikel gewählt wird. Die Diskrepanzen der gemessenen Geschwindigkeiten  $v_{exp}$  lassen sich jedoch auf nicht nur die Größe zurück zu führen. Beispielsweise weist das kommerzielle Produkt SPIO 50 nm eine mittlere Geschwindigkeit von  $\bar{v}_{exp} = 0,06 \pm 0,02\text{ mm/s}$  während die Cobalt-Eisen-Oxid Partikel sich mit einer Geschwindigkeit von  $\bar{v}_{exp} = 14,0 \pm 2,0\text{ mm/s}$  bewegen.

Eine mögliche Erklärung für solch hohe Geschwindigkeiten, wäre die Ausbildung der erwähnten Aggregate. Während die Suspension der SPIO-Partikel sich im Gefäß aus-



**Tabelle 4.1:** Auflistung der verwendeten Partikel, ihrer Größe und Eigenschaften. Anhand der Gleichung 3.27 wurde die Geschwindigkeit eines Partikels in einem Gradientenfeld der Stärke  $G=0,13$  T/m berechnet. Dabei wurde die Viskosität von Dodecan  $\eta=1,5$  mPs genutzt. Für eine Fehlerangabe der Geschwindigkeit, konnte nur der varrierende Größenbereich für die Partikel angenommen werden, da zu allen weiteren Größen keine Fehlerangabe existiert. Die gemessenen Geschwindigkeiten wurden anhand von Videoaufzeichnungen bestimmt.

Partikelname und Durchmesser	$M_{sat}$ (Am <sup>2</sup> /kg)	$\rho$ (kg/m <sup>3</sup> )	$v_p$ (mm/s)	$v_{exp}$ (mm/s)
nanomag®-D-spio 50 nm	69	1400	$(1,2\pm 2,5)10^{-9}$ *	$0,06 \pm 0,02$
nanomag®-D 130 nm	75	2500	$(1,5 \cdot 10^{-8})$ **	$0,44 \pm 0,02$
micromer®-M 3 $\mu$ m	6,6	1100	$(3,6 \cdot 10^{-7})$ **	$0,1 \pm 0,07$
PLA-M 30 $\mu$ m	6,6	1300	$(4,2 \pm 2,8)10^{-5}$	$5,2 \pm 0,5$
CoFe <sub>2</sub> O <sub>4</sub> 75 nm	65	5300	$(1,0 \pm 0,7)10^{-8}$	$14,0 \pm 2,0$

\* Die Größe des Fehlerbereiches resultiert aus dem Variationsbereich des Durchmessers der Partikel, angegeben durch *micromod*.

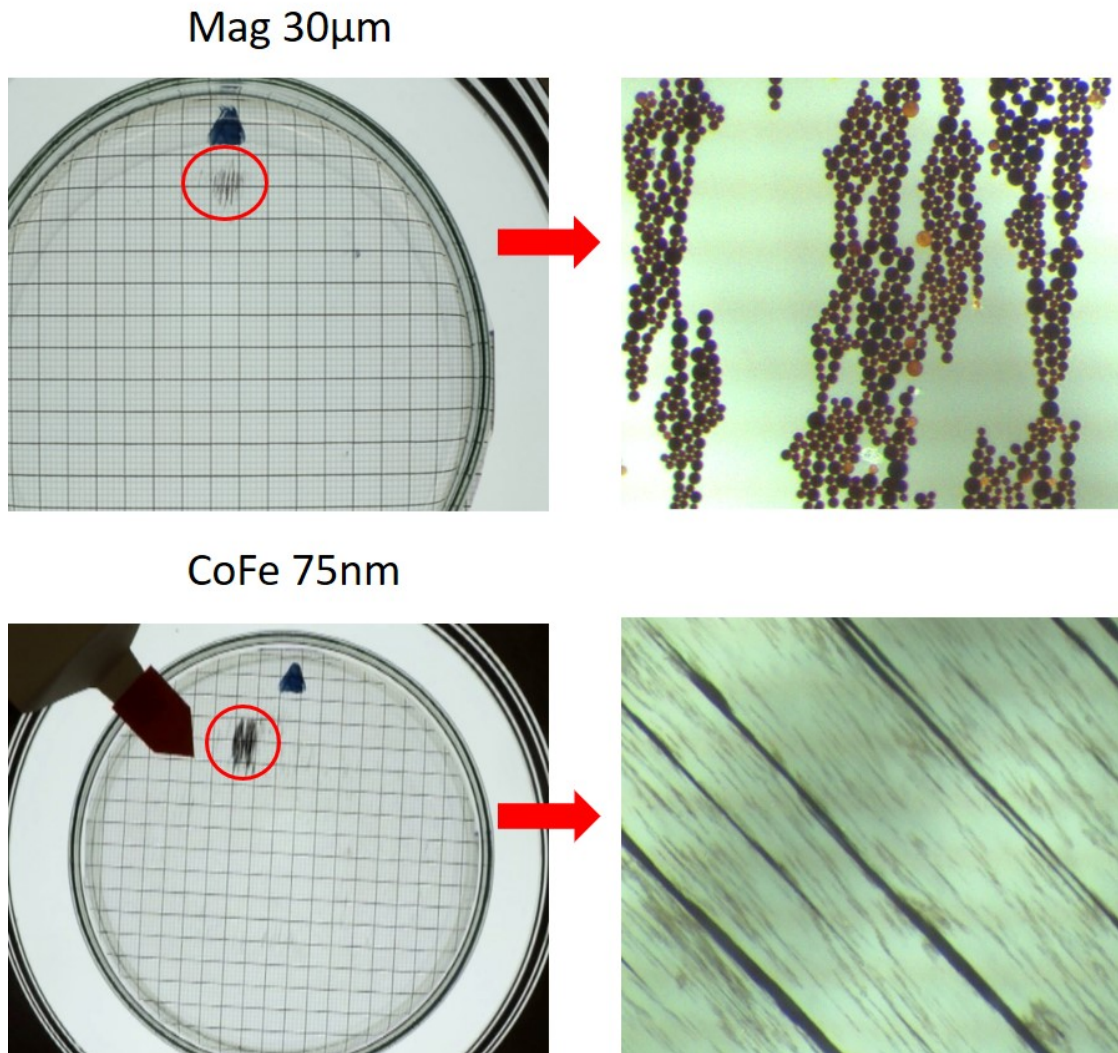
\*\* Es wurde kein Größenbereich von der Firma angegeben.

breitete, bildeten die CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>-Partikel eine Art Spähne und formten eine Flottille, wie in Abbildung 4.10 gezeigt. Welche Eigenschaften für die Ausbildung solcher Flottillen verantwortlich ist, wurde nicht untersucht. Im späteren Kapitel 5.7 wird jedoch ein weiteres Mal darauf eingegangen.

Zusammenfassend wurden folgende Resultate erzielt: Anhand eines einfachen Führungssystems konnten die analytische Gleichungen für die magnetische Kraft verifiziert werden. Durch vergleichende Versuche an verschiedenen Partikeln wurde allerdings ein unterschiedliches Verhalten als in der Literatur üblichen Gleichungen 3.27 festgestellt. Aufgrund dieses Verhalten konnte gezeigt werden, dass die Geschwindigkeiten nicht alleine vom Partikeldurchmesser abhängig sind, sondern auch stark von ihrem hydrodynamischen Verhalten in der Trägerflüssigkeit beeinflusst werden.

#### 4.2.1 Geschwindigkeitsbetrachtung einer festen Anzahl magnetischer Partikel

Wie in der oberen Abbildung 4.10 gezeigt, können die verwendeten 30  $\mu$ m großen Partikel unter einem Lichtmikroskop aufgelöst werden. Deshalb wurden diese Partikel dazu genutzt um die Geschwindigkeit in Abhängigkeit einer festen Anzahl zu berechnen. Wie



**Abbildung 4.10:** Partikelformation von 30 $\mu$ m Eisenoxid (oberes Bild) und 75 nm Cobalt-Eisen Partikel (unteres Bild) im einfachen Führungssystem. Obere Zeile: Im linken Bild ist das ausgebildete Aggregat der 30 $\mu$ m Partikel in einer Petrischale gezeigt. Unter einem Lichtmikroskop (rechtes Bild) erkennt man die Anordnung einzelner sphärischer Partikel. Diese ordnen sich entlang des homogenen Feldes in kettenförmige Strukturen an. Zusätzliche werden auch Zwischenräume durch Partikel befüllt, allerdings bleiben „fertig ausgebildete“ Kettenstrukturen durch die Trägerflüssigkeit getrennt. Untere Zeile: Ausbildung des Aggregats der 75 nm Cobalt-Eisen Partikel. Im linken Bild ist das vollständige Aggregat in einer Petrischale dargestellt. Im rechten Bild ist eine Aufnahme unter dem Lichtmikroskop zu erkennen. Zwar können einzelne Partikel nicht aufgelöst werden, jedoch sieht man die Orientierung der Partikel entlang des homogenen Feldes und die deshalb ausgebildeten Ketten.

auch im oberen Versuchsaufbau wurde dazu eine Petrischale mit deionisiertem Wasser befüllt (auf Dodecan wurde verzichtet) und auf Millimeterpapier zentral im Magnetsystem platziert. Eine Pipettenspitze wurde in die Partikellösung getaucht und anschließend über die Wasseroberfläche der Petrischale gestreift, damit eine geringe Anzahl von Partikel an der Grenzfläche Wasser zu Luft haften bleiben. Mit einem Lichtmikroskop wurde ein Bild aufgezeichnet, sodass in der späteren Auswertung, die Partikel gezählt werden konnten. Anschließend wurde das Okular und Objektiv zur Seite gedreht und mit einer Videokamera die Bewegungsstrecke über mehrere Zentimeter verfolgt. Die korrespondierenden Geschwindigkeiten konnten, wie im vorherigen Abschnitt beschrieben, anschließend berechnet werden. Um darauffolgend die Partikelanzahl zu verringern, konnten Partikel mit einer Kanüle separiert werden. Mit der sich dadurch neu ergebenden Anzahl, wurde das beschriebene Messprozedere wiederholt.

In Abbildung 4.11 ist die berechnete Geschwindigkeit in Abhängigkeit der Partikelanzahl  $n$  graphisch dargestellt. Dabei wurde zwischen der Bewegung parallel  $v_{\parallel}$  und senkrecht  $v_{\perp}$  zum homogenen Feld unterschieden. Die Geschwindigkeiten senkrecht zum  $B_0$ -Feld weisen kleinere Werte auf, da in diese Richtung der hydrodynamische Widerstand der Partikelketten, aufgrund ihrer Ausrichtung im Feld, größer ist. In beiden Fällen steigt die Geschwindigkeit mit steigender Partikelanzahl.

Eine theoretische Beschreibung dieser Abhängigkeit kann mit Hilfe der Gleichungen aus [70] getroffen werden<sup>2</sup>. Dabei wird eine solche Partikelkette als ein Sphäroid mit den Halbachsen  $a$  und  $b$  angenommen, wobei gilt  $b \gg a$ . Damit ist  $b$  entlang des homogenen Feldes gerichtet. Befindet sich dieses Sphäroid in einer Flüssigkeit der Viskosität  $\eta$  und es wirkt eine Kraft  $f$ , so gilt für die Geschwindigkeiten parallel  $u_{\parallel}$  und senkrecht  $u_{\perp}$

$$u_{\parallel} = \frac{f[\ln(2b/a) - 1/2]}{4\pi\eta b} \quad (4.1)$$

und

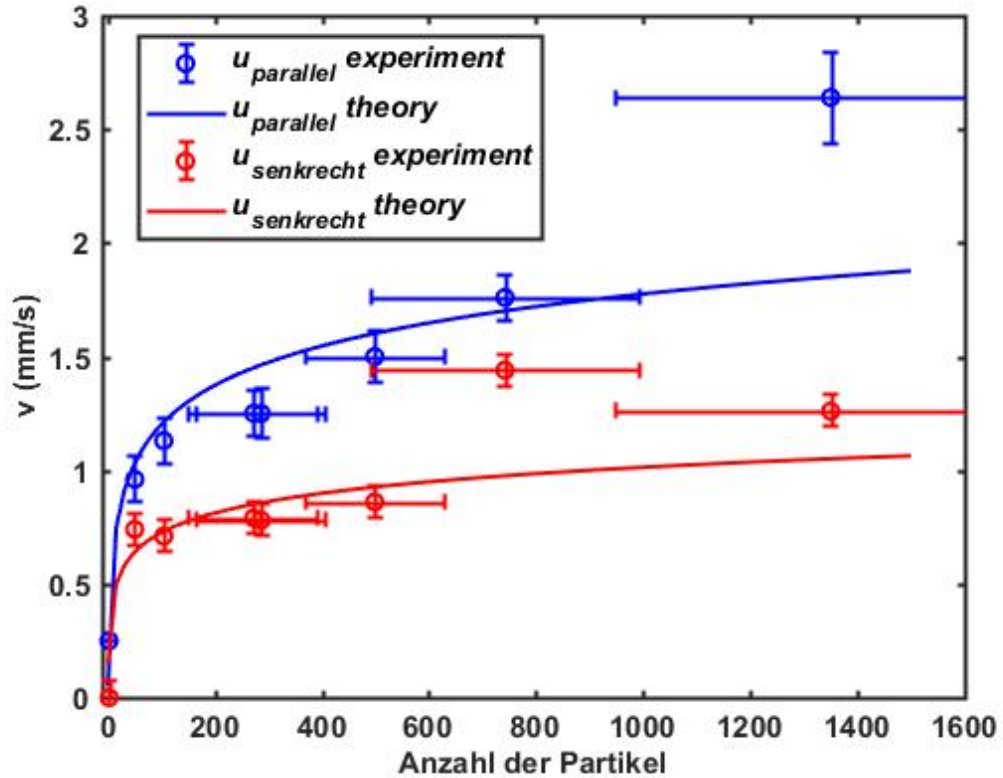
$$u_{\perp} = \frac{F_{mag}[\ln(2b/a) + 1/2]}{8\pi\eta a}. \quad (4.2)$$

Werden sphärische Partikel der Anzahl  $n$  angenommen, so gilt

$$b = n \cdot a \quad \text{und} \quad f = n \cdot F_{mag}, \quad (4.3)$$

---

<sup>2</sup>Die theoretischen Gleichungen und die Fitanpassung wurde im Rahmen einer bevorstehenden Veröffentlichung in Kooperation mit Olga I. Vonogradova, Evgeny S. Asmolov, Frederike Schmid und Peter Blümler erarbeitet



**Abbildung 4.11:** Anpassung der Gleichungen aus 4.4 und 4.5 an die experimentellen Daten. Die blau gekennzeichneten Punkte und Linien beschreiben die Geschwindigkeit parallel und die rot gekennzeichneten Werte und Linie die Geschwindigkeit senkrecht zum homogenen Feld. Der logarithmische Verlauf gibt eine gute Abschätzung über die Messwerte in ihrem Fehlerbereich. Die Geschwindigkeitswerte der hohen Partikelanzahl weicht jedoch von der theoretischen Kurve ab.

wobei  $a$  dem Radius der Partikel entspricht und  $F_{mag}$  die magnetische Kraft auf ein einzelnes Partikel aus Gleichung 3.13 angibt. Wird dieser Ausdruck und die Gleichungen 4.3 in die Gleichungen der Geschwindigkeiten 4.2 und 4.1 eingesetzt, so folgt

$$u_{\parallel} = \frac{a^2 \cdot \rho \cdot M_{sat} \cdot G \cdot [\ln(2n) - 1/2]}{3\eta} \quad (4.4)$$

und

$$u_{\perp} = \frac{a^2 \cdot \rho \cdot M_{sat} \cdot G \cdot [\ln(2n) + 1/2]}{6\eta}. \quad (4.5)$$

Diese theoretischen Gleichungen werden in Abbildung 4.11 an die experimentellen Daten angepasst. Der logarithmische Verlauf gibt eine gute Abschätzung der Geschwindigkeiten

**Tabelle 4.2:** Aus der Messung der Geschwindigkeiten in Abhängigkeit der Gesamtanzahl  $n$  von Partikeln, wurde auch die Anzahl der gebildeten Ketten mit der jeweiligen Partikelanzahl  $N_i$  bestimmt.

$n$	Anzahl Ketten $i$	$N_i$
1350±330	4	$N_1 = 450 \pm 100$
		$N_2 = 400 \pm 100$
		$N_3 = 350 \pm 80$
		$N_4 = 150 \pm 50$
742±250	2	$N_1 = 230 \pm 50$
		$N_2 = 512 \pm 200$
499±130	3	$N_1 = 181 \pm 50$
		$N_2 = 191 \pm 50$
		$N_3 = 127 \pm 30$
287±120	3	$N_1 = 102 \pm 50$
		$N_2 = 105 \pm 50$
		$N_3 = 80 \pm 20$
273± 120	2	$N_1 = 123 \pm 50$
		$N_2 = 150 \pm 70$
105 ±30	1	$N = 105 \pm 30$
51±1	1	$N = 51 \pm 1$
3	1	$N = 3$

bei kleineren Partikelanzahlen wieder. Für eine große Partikelanzahl bedeutet dies, dass die Geschwindigkeit höher werdender Konzentrationen nicht wesentlich ansteigen wird. Allerdings weicht der letzte Wert beider Geschwindigkeiten (und der vorletzte Wert der senkrechten Geschwindigkeit) deutlich von dem theoretischen Verlauf ab. In den theoretischen Gleichungen wird angenommen, dass egal welche Anzahl der Partikel  $n$  betrachtet wird, sich immer nur eine Kette der Länge  $b = n \cdot a$  bildet. Dies ist in der Realität jedoch nicht der Fall, wie schon in Abbildung 4.8 gezeigt. Beispielsweise bildet die höchste gemessene Partikelanzahl von  $n=1350$  vier parallel zu einander liegenden Ketten, aus jeweils  $N_1 = 450 \pm 100$ ,  $N_2 = 400 \pm 100$ ,  $N_3 = 350 \pm 80$  und  $N_4 = 150 \pm 50$  Partikeln aus. Die Tabelle 4.2 gibt eine Auflistung der Gesamtanzahl  $n$  von Partikeln, der entstehenden Anzahl von Ketten  $i$  und wieviele Partikel  $N_i$  in einer Kette enthalten war, an. Anhand dieser Tabelle sieht man, dass bei einer Gesamtanzahl von  $n < 500$  die einzelnen Ketten aus annähernd gleicher Partikelanzahl  $N_i$  bestehen. Die Effekte sind jedoch bisher nur exemplarisch untersucht, da nicht genügend Statistik vorhanden ist.



# 5

## Magnetisches Führungssystem: Ausarbeitung und Überprüfung eines ersten Prototyps

Nachdem im vorherigen Kapitel die Funktionsfähigkeit des einfachsten magnetischen Transportsystems (bestehend aus einem Halbach-Dipol und einem Halbach-Quadrupol) überprüft wurde, soll nun ein vollständiges magnetisches Führungssystem, bestehend aus einem Halbach-Dipol und zwei Halbach-Quadrupolen, die alle relativ zueinander verdrehbar sind, demonstriert und diskutiert werden. Aus dieser relativen Drehung, folgen weitere Anwendungsmöglichkeiten, die in diesem Kapitel in einem ersten vollständig aufgebauten Führungssystem getestet werden. Diese Anwendungen schließen die Bewegung der Partikel mit einem frei gewählten Gradienten (folglich einer frei gewählten Kraft), das Anhalten der Partikel an einem gewünschten Zielort und die Verwendbarkeit des Gerätes zur Bildgebung ein.

Da bei diesem Aufbau mehr Anforderungen zu beachten sind als im Demonstrationsmodell, folgt eine Auflistung der Konstruktions- und Messschritte, welche zu einem besseren Überblick des Kapitels dienen sollen.

1. Zur Abschätzung der Größe benötigter Magnete, werden Simulationen durchgeführt, sodass die Stärke und Homogenität der erzeugten Magnetfelder abgeschätzt werden kann.
2. Anhand der Simulationsergebnisse können Magnete einer bestimmten Größe und Form erworben werden.
3. Um die Magnete zu einzelnen Halbach-Zylindern zusammenzuführen, wird eine Konstruktionszeichnung der Mandhala-Ringe und des Aluminiumgerüsts erstellt.

4. Sind alle Komponenten des Systemes (Magnete, Aluminiumringe, Gerüst und Drehlager) vorhanden, erfolgt der experimentelle Aufbau.
5. Ist der Aufbau des Magnetsystems erfolgt, wird das Gerät anhand von Beurteilungen des Magnetfeldes (Feldmessung mit einer Hall-Sonde und stichprobenartige NMR-Analyse) charakterisiert. Anschließend werden erste MR-Bilder an einer einfachen Wasserprobe rekonstruiert.
6. Im letzten Abschnitt dieses Kapitels wird die magnetische Führung nanodimensionierter Partikel untersucht und die Abhängigkeit der Geschwindigkeiten von Partikelanzahl und der angelegten Gradientenstärke diskutiert.

## 5.1 Simulationen zur Berechnung der Feldstärken

Die Zielgrößen der Magnetfelder für diesen zweiten Prototypen sind ein homogenes Dipolfeld mit einer Magnetfeldstärke von  $B_0 \geq 0,1 \text{ T}$  und ein konstanter Gradienten von  $G \geq 1,0 \text{ T/m}$ . Um eine erste Abschätzung der Größe der dafür benötigten Magnete zu erhalten, werden die Gleichungen zur Berechnung der Magnetfelder von NMR-Mandhalas aus Anhang 7.1 genutzt. Die Stärke der Magnetfelder ist abhängig von der Anzahl (Größe), Stärke und Form einzelner Magnete, sowie den Radien und deren Anordnung. Sind erste geometrische Abschätzungen gewonnen, werden mit Hilfe der Software COMSOL Multiphysics<sup>®</sup> die Halbach-Zylinder modelliert.

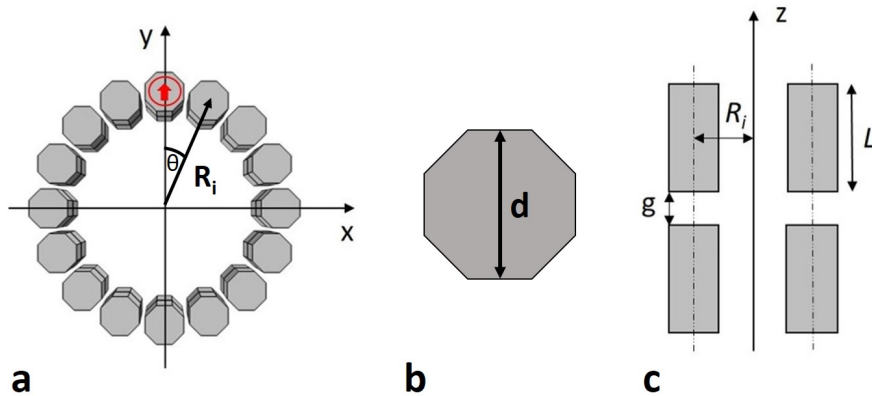
In Abbildung 5.1 ist die Wahl des Koordinatensystems (siehe auch Kapitel 3.2) und die verwendeten Abkürzungen gezeigt. Der Halbach-Dipol besteht aus zwei Magnetschichten, die zur Homogenisierung des Magnetfeldes entlang der  $z$ -Achse, in einem Abstand von  $g=10,2 \text{ mm}$ , angeordnet werden. Beide Schichten bestehen aus 16 oktogonalen Magneten, die auf einem Radius von  $R_D=75 \text{ mm}$  und einem relativen Winkel von  $\theta = 22,5^\circ$  zueinander in der  $xy$ -Ebene angeordnet werden (vgl. 5.1 a). Diese Magnete besitzen einen Durchmesser von  $d=28,0 \text{ mm}$  und eine Länge von  $L_D=75,0 \text{ mm}$  (vgl. Abbildung 5.1 b und c). Die Magnetisierung der einzelnen Magnete wird um jeweils  $45^\circ$  (siehe Abschnitt 3.1) gedreht. Die Skizze der Anordnung der Magnete zu einem Halbach-Dipol und ihre Magnetisierungsrichtungen sind in Abbildung 5.2a gezeigt.

Beide Halbach-Quadrupole werden aus einer Schicht à 32 rechteckigen<sup>1</sup> Magneten modelliert. Der innere Quadrupol-Turm besitzt dabei kleinere Magnete mit einer Seiten-

---

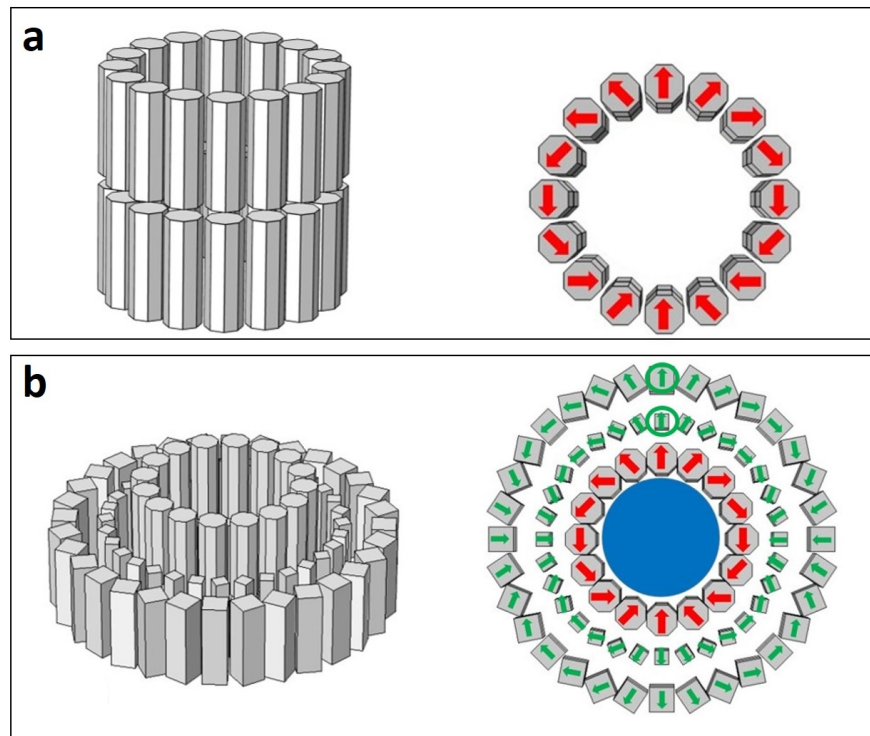
<sup>1</sup>Für die Quadrupole werden rechteckige Magnete gewählt, da diese kostengünstiger sind. Es wird angenommen, dass die erzeugte Homogenität für das Gradientenfeld ausreicht.





**Abbildung 5.1:** Skizze des verwendeten Koordinatensystems und der Abkürzungen beispielhaft am Halbach-Dipol gezeigt. **a:** Innerhalb der  $xy$ -Ebene befinden sich die zu einem NMR-Mandhala angeordneten Magnete, wobei der Koordinatenursprung sich zentral im Turm befindet. Die  $z$ -Achse verläuft entlang der Höhe aller Türme.  $R_i$  ist der Abstandsradius vom Zentrum des Turmes zum Mittelpunkt und  $\theta$  der Positionswinkel. **b:** Definition des Durchmessers  $d$  eines oktagonalen Magneten. **c:** Die Länge der Magnete wird mit  $L_i$  abgekürzt. Der Index  $i$  bezieht sich auf die Magnete des Halbach-Dipols ( $D$ ), des inneren Halbach-Quadrupols  $Q1$  und des äußeren Halbach-Quadrupols  $Q2$ . Der Halbach-Dipol besteht zusätzlich aus zwei Magnetschichten, welche mit dem Abstand  $g=10,2$  mm von einander getrennt sind.

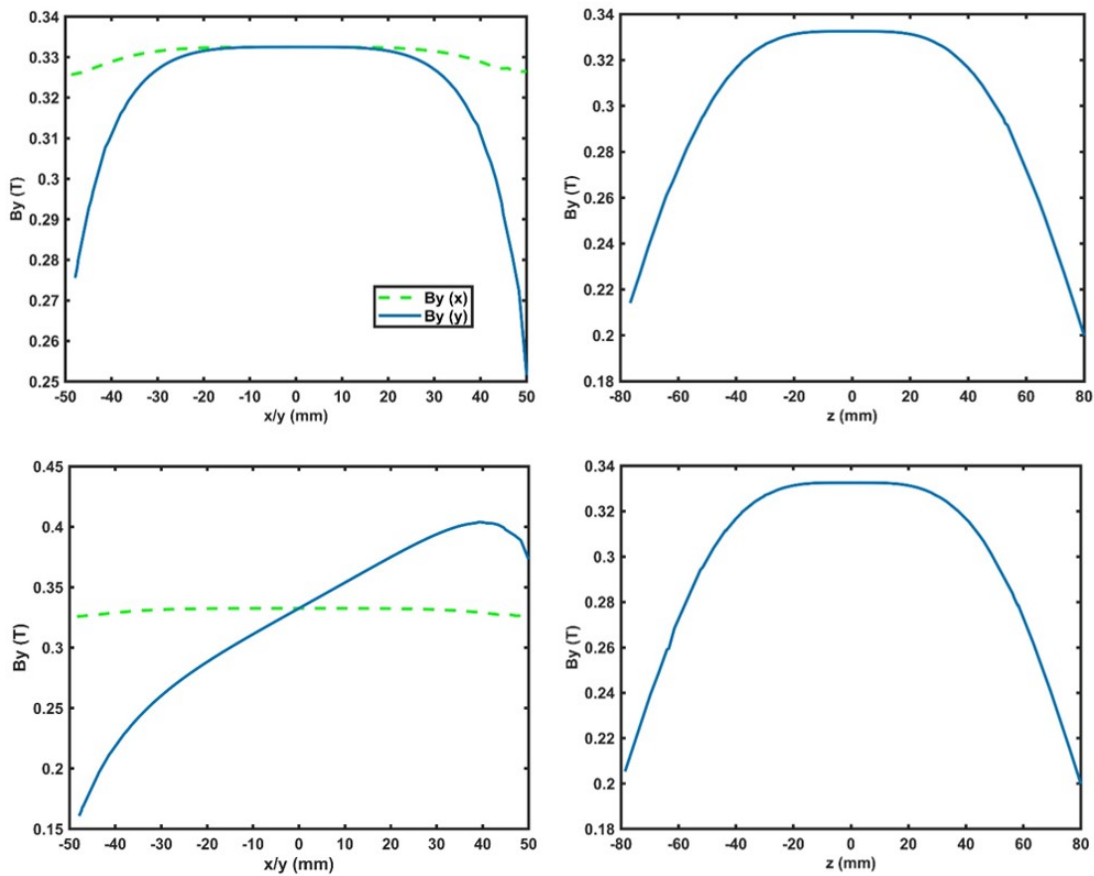
länge von  $a_{Q1}=13,0$  mm und einer Höhe von  $L_{Q1}=81,0$  mm. Die Seitenlängen der Magnete des äußeren Quadrupols betragen  $a_{Q2}=23,0$  mm aber betragen dieselbe Höhe von  $L_{Q2}=81,0$  mm. Der Unterschied der Größen rührt daher, dass beide Quadrupole ein identisches Magnetfeld im Zentrum generieren sollen, das Magnetfeld aber von dem Radius des Zylinders abhängig ist (je kleiner der Radius, desto stärker das Magnetfeld). Die Platzierung der inneren Magnete erfolgt auf einem Radius von  $R_{Q1}=110,75$  mm und die der äußeren Magnete auf einem Radius von  $R_{Q2}=150,0$  mm in der  $xy$ -Ebene. Für beide Quadrupole wird der Winkel  $\theta$  zu  $11,25^\circ$  gewählt. Für den Drehwinkel der Magnetisierungsrichtung einzelner Magnete gilt somit  $\phi = (p + 1)\theta = 3\theta = 33,75^\circ$ . In Abbildung 5.2b ist die Anordnung aller Magnete zu einem Führungssystem, bestehend aus einem Halbach-Dipol und zwei Halbach-Quadrupolen gezeigt. Zusätzlich sind auch alle Magnetisierungsrichtungen der einzelnen Magnete dargestellt. Zur Berechnung der  $B$ -Felder wird für alle Magnete dieselbe Remanenz von  $B_{rem}=1,45$  T angenommen. Zur besseren Übersicht wird die Simulation des Magnetfeldes nur eindimensional in Abbildung 5.3 dargestellt. Die obere Grafik gibt dabei den Feldverlauf der  $B_y$ -Komponente in der  $xy$ -Ebene (links) und der  $z$ -Ebene (rechts) des Halbach-Dipols wieder. Sowohl entlang der  $x$ -Achse (grün gestrichelte Linie), als auch entlang der  $y$ -Achse (blaue Linie) weist das



**Abbildung 5.2:** Geometrie und Anordnung von Permanentmagneten zu einem magnetischen Führungssystem - Magnetic Guide System. **a:** Anordnung zweier Schichten à 16 oktagonaler Magnete (Durchmesser  $d=28,0$  mm, Länge  $L_D=75,0$  mm) zum Halbach-Dipol. Diese werden in einem Radius von  $R_D=75$  mm und einem relativen Winkel von  $\theta = 22,5^\circ$  zueinander platziert. Die Magnetisierungsrichtung (rote Pfeile) dreht sich folglich um  $\phi = (p + 1)\theta = 2\theta = 45^\circ$ . **b:** Vollständiges magnetisches Führungssystem aus einem Halbach-Dipol und zwei Halbach-Quadrupolen. Diese bestehen jeweils aus einer Schicht à 32 rechteckigen Magneten. Die inneren Magnete (Durchmesser  $a_{Q1}=13,0$  mm, Länge  $L_{Q1}=81,0$  mm) werden in einem Radius von  $R_{Q1}=110,755$  mm und einem relativen Winkel  $\theta=11,25^\circ$  und die äußeren Magnete (Durchmesser  $a_{Q2}=23,0$  mm und  $L_{Q2} = L_{Q1}$ ) mit einem Radius von  $R_{Q2}=150,0$  mm und demselben Winkel angeordnet. Beide Quadrupol-Zylinder werden zentral um den Halbach-Zylinder gesetzt. Die Magnetisierungsrichtung (grün) ändert sich um  $\phi = (p+1)\theta = 3\theta = 33,75^\circ$ . Um die Winkelposition der Quadrupole zu markieren, ist der Magnetisierungspfeil entlang der  $y$ -Achse eingekreist und definiert die Winkelposition  $\alpha = \beta = 0^\circ$ . Der Winkel  $\alpha$  gibt die Drehung beider Quadrupole relativ zum Dipol und der Winkel  $\beta$  die Drehung der Quadrupole relativ zueinander an (siehe Kapitel 3.2, Abbildung 3.10).

Feld auf einem Intervall von  $[-20, 20]$  mm einen konstanten Wert von  $B_0=0,33$  T auf<sup>2</sup>. Dieser abgeschätzte Wert gibt somit einen Hinweis auf die zu erwartende Feldstärke im späteren experimentellen Aufbau.

<sup>2</sup>Da es sich bei diesem Wert um eine Abschätzung aus einer eindimensionalen Simulation handelt, wurde auf einen Fehler verzichtet



**Abbildung 5.3:** Eindimensionale Magnetfeldsimulationen der Modellierungssoftware COMSOL Multiphysics<sup>®</sup>. Gezeigt ist der eindimensionale Verlauf der  $B_y$ -Komponente entlang der zentralen  $x$ -,  $y$ - und  $z$ -Achse. Die  $z$ -Achse ist entlang der Höhe des Turmes definiert, die  $y$ -Achse entlang der beiden Pole des Halbachdipols und die  $x$ -Achse senkrecht dazu (siehe Abbildung 5.1). Die zwei linken Grafiken stellen den  $B_y$ -Verlauf entlang der  $x$ -Achse (gestrichelte, grüne Linie) und der  $y$ -Achse (durchgezogene, blaue Linie) für einen Dipolurm (obere Abbildung) und das Gesamtsystem mit beiden Quadrupolen (untere Abbildung) dar. Im Dipolurm besitzt die  $B_y$ -Komponente in beide Richtungen über eine Strecke von ca. 60 mm den selben Betrag von 0,33 T. Wird dieses Feld mit dem Quadrupolfeld überlagert, entsteht eine Steigung entlang der  $y$ -Achse, während entlang der  $x$ -Achse die Feldkomponente annähernd unverändert bleibt. Die Steigerung entspricht dem Gradienten des Gesamtsystems und weist entlang dieser Dimension den Wert von  $G=2,0$  T/m. In einem Bereich von 60 mm entlang der  $z$ -Achse zeigt ein homogenes Feldplateau deutlich erkennbar, welches durch die zusätzlichen Quadrupole nicht geändert wird.

Entlang der gesamten  $x$ -Achse bleibt dieser Wert annähernd konstant, während entlang der  $y$ -Achse das Magnetfeld am Rand stark abfällt. Der Feldverlauf entlang der  $z$ -Achse weist das gewünschte Feldplateau im Zentrum des Turmes auf. Auch hier fällt das Ma-

**Tabelle 5.1:** Größenordnungen einzelner Magnete zur Verwendung der Modellierung des Halbach-Dipols und der Halbach-Quadrupole. Die Abkürzungen stehen dabei für  $B_{\text{rem}}$  die Remanenz,  $R_i$  für den Radius zum Magnetzentrum,  $d$  und  $a_i$  für den Durchmesser der Magnete,  $L_i$  für die Höhe und  $g$  für den Spalt im Halbach-Dipol (vgl. Abbildung 5.1). Diese Geometrien liefern ein homogenes Magnetfeld von  $B_0=0,33\text{ T}$  und einen variablen Gradienten von  $G=0$  bis  $2,0\text{ T/m}$ .

Dipol	Quadrupol 1	Quadrupol 2
$B_{\text{rem}}=1,45\text{ T}$	$B_{\text{rem}}=1,45\text{ T}$	$B_{\text{rem}}=1,45\text{ T}$
$R_{\text{D}}=75,0\text{ mm}$	$R_{\text{Q1}}=110,755\text{ mm}$	$R_{\text{Q2}}=150,0\text{ mm}$
$d=28,0\text{ mm}$	$a_{\text{Q1}}=13,0\text{ mm}$	$a_{\text{Q2}}=23,0\text{ mm}$
$L_{\text{D}}=75,0\text{ mm}$	$L_{\text{Q1}}=81,0\text{ mm}$	$L_{\text{Q2}}=81,0\text{ mm}$
$g=10,2\text{ mm}$	-	-

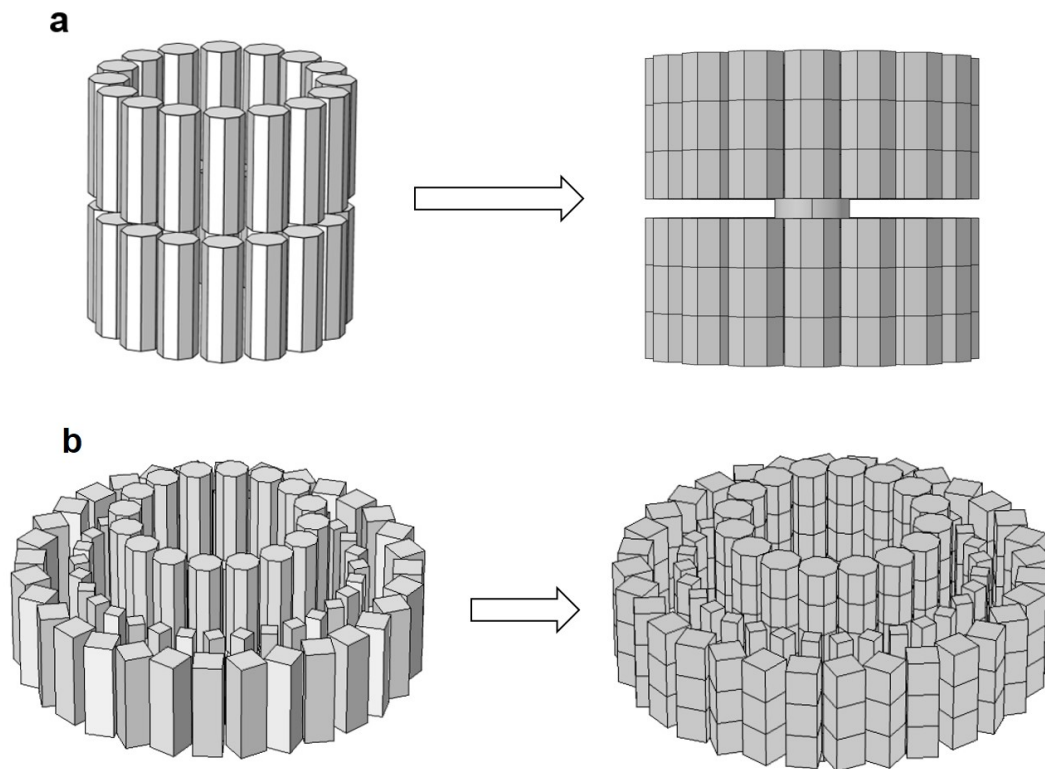
gnetfeld zu den beiden Rändern des Turmes hin ab.

Die untere Grafik zeigt die Änderung dieser Feldkomponente entlang derselben Richtungen durch die Hinzunahme beider Halbach-Quadrupole. Die Überlagerung der Felder beeinflusst (wie theoretisch vorhergesagt) den Feldverlauf der  $B_y$ -Komponente entlang der  $x$ - und  $z$ -Achse nur unwesentlich. Der Gradient wird nur entlang der  $y$ -Achse erzeugt und hat einen maximalen Betrag von  $G_{\text{max}}=2,0\text{ T/m}$ . Alle Abmessungen der Magnete und die in der Simulation generierten Feldstärken befinden sich zusätzlich in Tabelle 5.1.

## 5.2 Magnete

Die Simulationen im vorhergehenden Abschnitt wurden mit Magnethöhen von 75 mm bis 80 mm durchgeführt. Jedoch wäre eine manuelle Bestückung der NMR-Mandhalas mit solch großen Magneten aufgrund der starken Anziehungskräfte nicht möglich, weshalb auch eine Diskretisierung der Magnethöhe erfolgt.

Für diesen Prototypen wurden Nickel beschichtete Neodym-Eisen-Bor (NdFeB) Magnete der Firma *Bunting Magnetics Europe Ltd.* erworben. Die Höhe der Dipol-Magnete beträgt  $l_{\text{D}}=25,0\text{ mm}$  und die der Quadrupol-Magnete  $l_{\text{Q}}=27,0\text{ mm}$ . Um die aus den Simulationen geforderte Gesamthöhe von  $L_{\text{D}}=75\text{ mm}$  bzw.  $L_{\text{Q}}=81\text{ mm}$  zu erreichen, werden deshalb, wie in Skizze 5.4 gezeigt, drei solcher Magnetringe direkt aufeinander platziert. Laut Angabe des Herstellers besitzen die Magnete eine Güte von N52, was einer Remanenz von  $B_{\text{rem}}=1,43\text{ T}$  entspricht. Da die Remanenz der einzelnen Magnete jedoch variieren kann, werden diese vor dem Einbau in die Halbachkonstruktion mit einer Hall-



**Abbildung 5.4:** Skizze zur Diskretisierung der Halbach Magnete. **a:** Darstellung der Magnete des Halbach-Dipols. In der Simulation wurden zwei Schichten mit Magneten der Länge  $l=75,0$  mm verwendet. Im experimentellen Aufbau werden Magnete einer Höhe von  $25,0$  mm verwendet, sodass drei Magnetringe direkt aufeinander platziert werden, wie im rechten Bild gezeigt. **b:** Diese Diskretisierung erfolgt auch für die Quadrupolringe, da die Magnete für das Experiment nur  $27,0$  mm hoch sind. Werden auch in diesem Fall drei Schichten kombiniert, wird die gewünschte Höhe aus der Simulation von  $L_Q=81,0$  mm erreicht.

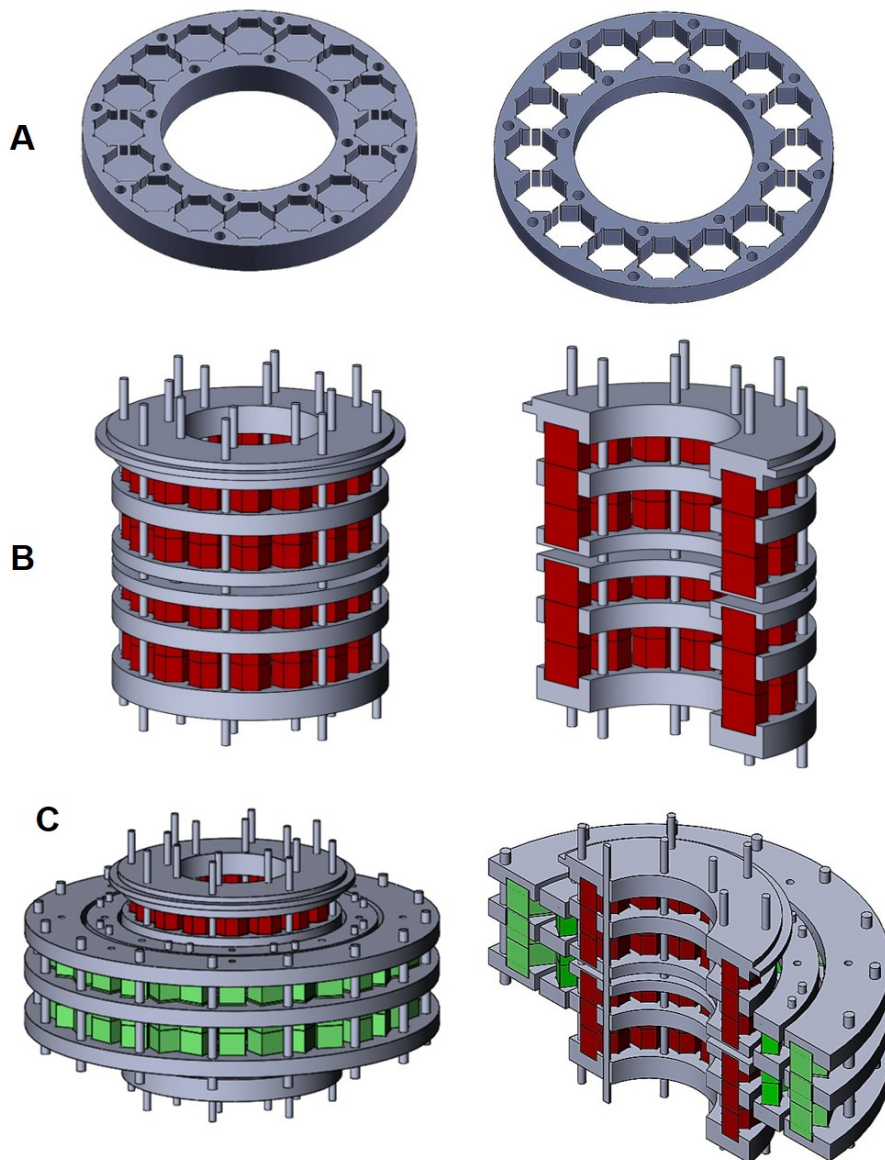
Sonde in einem definierten Abstand vermessen und tabelliert. Durch diese individuelle Bestimmung der Magnetisierung kann die Position der Magnete in einem Ring mit Hilfe eines Algorithmus (geschrieben für die Software *Matlab Mathworks* [66]) so bestimmt werden, dass das resultierende Feld eine homogene Verteilung mit einem minimalen Variationskoeffizienten  $\frac{\Delta B_0}{B_0}$  aufweist.

### 5.3 Konstruktion

Alle Konstruktionsskizzen der notwendigen Komponenten des Führungssystems wurden mit dem 3D-CAD-Programm SolidWorks erstellt. Die Hauptkomponenten bilden dabei zunächst Aluminiumringe mit vorgefrästen „Taschen“. Während des Zusammenbaus werden die Magnete in diese Taschen eingeklebt, wobei darauf zu achten ist, dass die Magnetisierungsrichtung um den richtigen Winkel  $\phi$  gedreht wird (vgl. Abschnitt 5). D.h. für den Halbach-Dipol muss die Magnetisierung der Magnete um jeweils  $45^\circ$  und für die Halbach-Quadrupole um  $33,75^\circ$  weiter gedreht werden. Dies gewährleistet, dass das entsprechende Magnetfeld (Dipol- und Quadrupolfeld) erzeugt werden. In Abbildung 5.5 A sind solche Aluminiumringe beispielhaft für den Halbach-Dipol dargestellt.

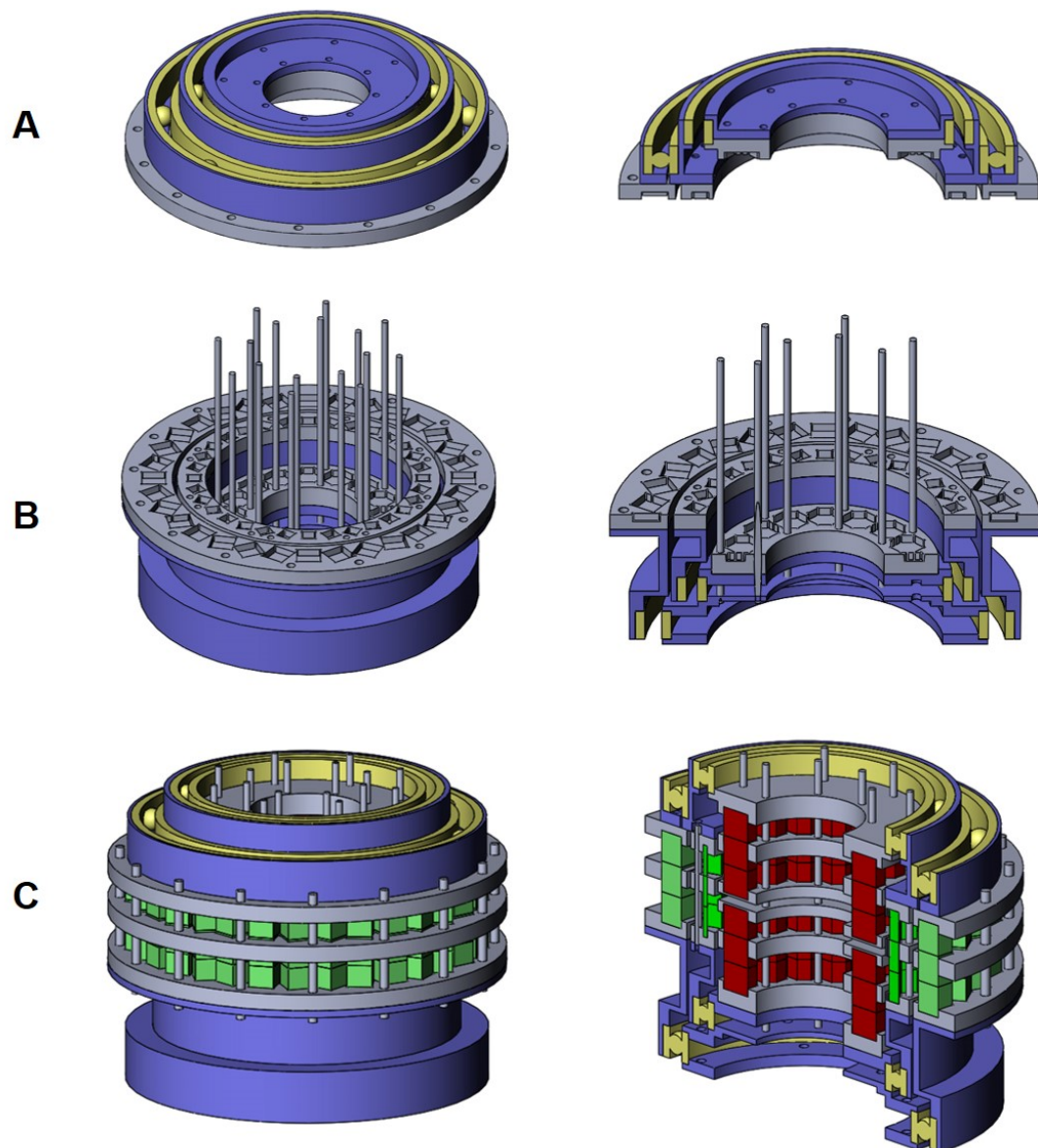
Da drei Magnetschichten (NMR-Mandhalas) direkt aufeinander platziert werden (vgl. Abbildung 5.4), können nur Magnete in den oberen und unteren Aluminiumringen in Taschen eingeklebt werden (linkes Bild der Skizze 5.5 A). Die mittlere Magnetschicht benötigt eine Halterung, welche die Magnete zwar zu einem Mandhala zusammenhält, diese jedoch nur an den Seiten einklemmt, sodass die Magnete auf der oberen und unteren Seite frei bleiben (linkes Bild der Skizze 5.5 A).

Die Ringe des Dipols besitzen einen Innendurchmesser von  $d_{D,i}=102,0$  mm und einen Außendurchmesser von  $d_{D,a}=192,0$  mm. Die Durchmesser der Ringe des inneren Quadrupols betragen  $D_{Q1,i}=200,0$  mm und  $D_{Q1,a}=255,0$  mm und die des äußeren  $D_{Q2,i}=264,5$  mm und  $D_{Q2,a}=362,0$  mm. Die Zusammensetzung der Zylinder ist in der Skizze 5.5 B und C abgebildet. Der Dipolturm hat eine Gesamthöhe von  $H_D=186,2$  mm und beide Quadrupole jeweils eine Höhe von  $H_Q=97,0$  mm. Da die Quadrupoltürme eine geringere Höhe als der Dipolturm aufweisen, müssen beide Zylinder durch ein Gerüst so angehoben werden, dass deren zentrale Feldebene auch der zentralen Ebene des Dipol-Zylinders entspricht. Zudem müssen beide Quadrupoltürme drehbar gelagert sein, wozu zusätzliche Rillenkugellager der Firma ERWE Rheinwerkzeug GmbH erworben wurden. Da die Durchmesser der Drehlager nicht den Durchmessern der Ringe entsprechen (der Innendurchmesser den Kugellager beträgt ca. 250,0 mm und der Außendurchmesser ca. 320,0 mm), wird ein geometrisch komplexes Aluminiumgerüst konstruiert. Dieses Gerüst besteht aus mehreren Komponenten die jeweils von oben (Abbildung 5.6 A blaue markiert) und unten (Abbildung 5.6 B, blau markiert) an die Halbachmagnete verschraubt werden. Durch diese Zusatzplatten können zum einen die Quadrupoltürme angehoben und zum anderen die Kugellager (in der Abbildung 5.6 gelb darstellt) verpresst werden. Des Weiteren können durch zusätzliche Bohrlöcher Gewindestangen in den Aluminiumplatten befestigt werden,



**Abbildung 5.5:** Konstruktionsskizze erstellt mit Solidworks. **A** Beispielhafte Darstellung der Aluminiumringe mit vorgefrästen Taschen (links) und einen Ring mit einer durchgehenden Öffnung (rechts). **B:** Seitliche Ansicht und Querschnitt des Dipolturms, bestehend aus zwei Schichten à drei aufeinander befestigten Magnetringen. Die Aluminiumringe und Gewindestangen sind in grau dargestellt und die einzelnen Magnete in rot. Die zwei Dipolschichten werden so zu einander platziert, dass zwischen den Magneten des dritten und vierten Ringes ein Abstand von  $g=10,2$  mm eingehalten wird. Der gesamte Dipolurm besitzt dann eine Höhe von  $H=186,2$  mm, einen Innendurchmesser von  $d_i=102$  mm und einen Außendurchmesser von  $d_a=192,0$  mm, wobei der oberste Ring einen Vorsprung von 11,5 mm zur Verpressung der Drehlager besitzt. **C:** Seitliche Ansicht und Querschnitt des Führungssystems. Beide Quadrupole bestehen aus einer Schicht mit jeweils drei Magnetringen, die auf dieselbe Weise wie die Dipolringe, befestigt werden. Die rechteckigen Magnete des Quadrupols sind in grün abgebildet. Die Höhe beider Quadrupoltürme beträgt  $H_Q=97,0$  mm.





**Abbildung 5.6:** Konstruktionsskizze, erstellt mit SolidWorks. In **A** sind die Aluminiumhalterung (blau), welche auf den oberen Bereich der Halbach-Magnete befestigt wird, gezeigt. Die Drehlager (gelb) werden zwischen diese Aluminiumplatten verpresst, welche wiederum an die Mandhala-Ringe (grau) mit Hilfe von Gewindestangen befestigt werden können. In **B** ist das Prinzip für den unteren Bereich der Türme gezeigt, wobei Gewindestangen (grau) eingefügt sind. Zusätzlich sind die Halterungen im unteren Bereich so konstruiert, dass die aufgesetzten Quadrupole zentral um den Dipolturm gehoben werden. Die unterste Skizze **C** zeigt die finale Gesamtkonstruktion mit allen Halbachzylindern und dem zugehörigen Aluminiumgerüst. Im Inneren befindet sich der Halbach-Dipol (rote Magnete) und nach Außen hin die beiden Halbach-Quadrupole (grüne Magnete).

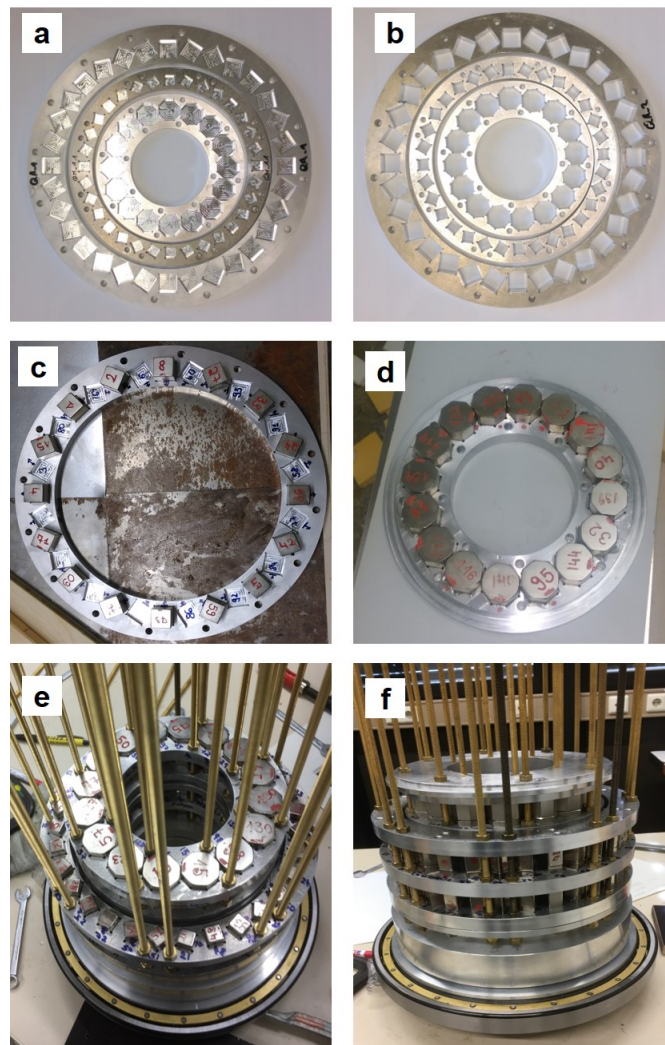


die für eine genaue Positionierung und Halterung der einzelnen NMR-Mandhalas sorgen. Der Dipolurm wird starr auf der unteren Halterung befestigt. Der NMR-Probenkopf (zur Bildgebung) kann dabei durch eine Öffnung in den Dipolurm hineingefahren werden. Die Konstruktion wurde so angelegt, dass zu die Quadrupole zunächst manuell gesteuert werden können. Jedoch ist eine nachträgliche Erweiterung einer maschinellen Steuerung vorgesehen.

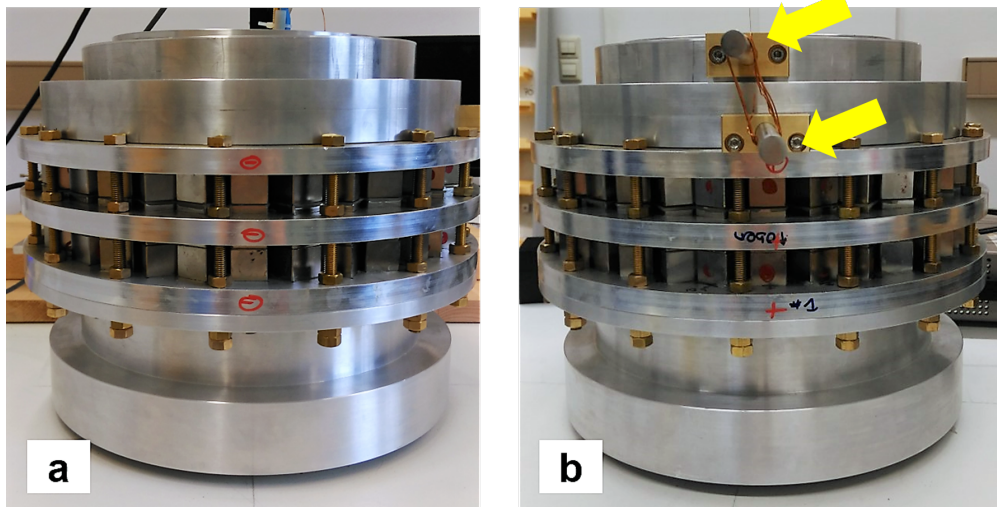
## 5.4 Experimenteller Aufbau

Der erste Schritt der Montage ist die Bestückung der Aluminiumringe (siehe Abbildung 5.7 a,b,c und d). Zunächst wird dabei nur jede zweite Tasche befüllt, wie beispielhaft am Quadrupolring 5.7 c gezeigt. Zur Befestigung der restlichen Magnete in die Taschen, wurde eine Knippexzange benutzt, sodass der magnetische Fluss umgeleitet und dadurch die Anziehungskräfte zwischen den Magneten verringert wird. Um die mittlere Magnetschicht in den Ringen zu befestigen, wurden die Öffnungswände mit Kleber bestrichen und die Magnete hindurch gleiten gelassen. Da dadurch der Kleber auf die unteren Flächen der Magnete gezogen wird und die Gefahr bestünde, dass die Magnete an der Auflagefläche haften bleiben, wurde Teflonfolie untergelegt, sodass die bestückten offenen Ringe einfach von der Auflagefläche entnommen werden konnten. Im zweiten Schritt wurden die einzelnen Ringe zu den Halbachtürmen zusammengesetzt (siehe Abbildung 5.7 e und f). Dabei wurde als erstes der Halbach-Dipol gefertigt, danach der innere und als letztes der äußere Halbach-Quadrupol. Um die Magnetkräfte aller Ringe besser kontrollieren zu können, wurden Gewindestangen in die unteren Gerüstplatten angebracht, sodass die Ringe in der richtigen (Magnetisierungs-)Position aufeinander gestapelt werden konnten. Da in dieser Positionierung sich die Ringe stark abstoßen, konnten die einzelnen Ringe mit Muttern direkt aufeinander fixiert werden. Die Abbildung des gesamten Führungssystems ist in 5.8 a zu sehen. Dieser Aufbau hat eine Gesamthöhe von ca. 275 mm, einen Außendurchmesser von ca. 362 mm und ein Gesamtgewicht von ca. 100 kg.

Die Drehung beider Quadrupole um den Dipol herum erfolgt annähernd kräftefrei. Ein wesentliches Problem stellt allerdings die Drehung beider Quadrupol-Türme relativ zueinander dar. Als Grund hierfür wird die grobe Diskretisierung durch Magnete mit quadratischen Stirnflächen vermutet. Dadurch ergibt sich ein sehr unregelmäßiges Magnetisierungsmuster, welches stark von der idealen Zylindergestalt abweicht, da „Magnetspitzen“ hinein- bzw. herausragen (siehe [40]). Da im Halbach-Dipol oktogonale Magnete



**Abbildung 5.7:** Aufnahmen der Zwischenschritte während des experimentellen Aufbaus. **a:** Aluminiumringe mit vorgefrästen Taschen, für den unteren und oberen Bereich der einzelnen Magnetschichten aller Halbach-Türme. **b:** Aluminiumringe mit durchgehenden Öffnungen, um die mittleren Magnete zu einem NMR-Mandhala zu befestigen. **c:** Zwischenritt bei der Bestückung eines Aluminiumringes des äußersten Quadrupolringes. Im ersten Schritt wurde nur jeder zweite Magnet eingeklebt, um die Anziehungskräfte der Magnete gering zu halten. **d:** Ein vollständig bestückter Aluminiumring, beispielhaft ein Ring des Halbach-Dipols dargestellt. **e:** Aufnahme während des Zusammensetzens der einzelnen Ringe. In der Mitte befindet sich der Halbach-Dipol (oktagonale Magnete), wobei der oberste Dipol-Ring nicht befestigt ist. Außen befinden sich die ersten zwei Ring-schichten des inneren Quadrupols. Desweiteren sind die Gewindestangen zur Führung und Positionierung der Ringe zu sehen. **f:** Seitliche Ansicht des Halbach-Dipols und des inneren Halbach-Quadrupols, wobei der Halbach-Dipol im oberen Bereich noch herausragt. Der Halbach-Quadrupol ist durch die untere Aluminiumhalterung angehoben. Das innere Drehlager befindet sich innerhalb dieser Halterung. Zu sehen ist jedoch das äußere Drehlager, welches für den äußeren Quadrupol benötigt wird.

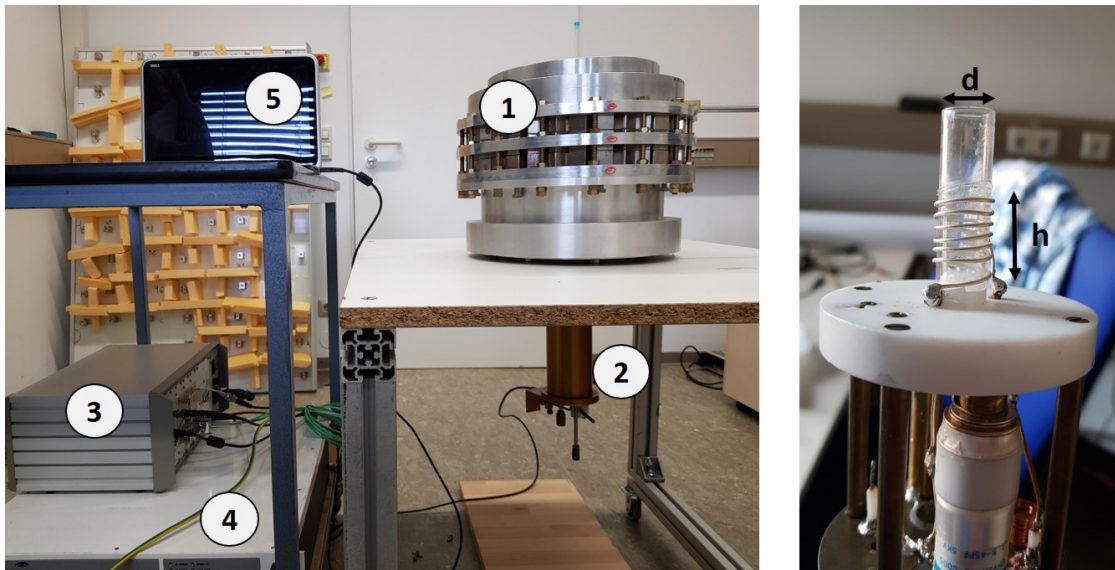


**Abbildung 5.8:** Finaler Gesamtaufbau des ersten vollständigen Führungssystems. **a:** Seitliche Ansicht des Aufbaus. Erkennbar bleiben nur noch die Magnete des äußersten Quadrupols. Die restlichen Halbachtürme und Drehlager sind durch die zusätzlichen Aluminiumplatten verdeckt. **b:** Provisorische Halterung (gelbe Pfeile), um die Quadrupoltürme gegeneinander zu verdrehen und einen festen Winkel einzustellen. In dieser Position beträgt der Winkel  $\beta = 87,6 \pm 1^\circ$ .

verwendet wurden, ist die Ausprägung der Spitzen geringer, als bei rechteckigen Magneten. Dies ist vermutlich ein wesentlicher Grund dafür, dass eine Drehung um den Halbach-Dipol kräftefrei erfolgt, während die Drehung des inneren oder äußeren Quadrupols alleine, manuell erschwert ist. Um die Quadrupole trotzdem auf unterschiedliche Winkelpositionen bringen zu können, wurde auf die oberen zwei Kugellager verzichtet und stattdessen Hebel angebracht. Diese sind in Abbildung 5.8 mit gelben Pfeilen markiert. Dadurch konnten die Quadrupole manuell gegeneinander verdreht werden und provisorisch bei einer bestimmten Winkelposition gehalten werden.

#### 5.4.1 Zusätzliche Komponenten für die MR-Bildgebung

Wie in Kapitel 3.5 diskutiert, stellt dieses System die notwendigen Voraussetzungen zur Verfügung, um orts aufgelöste NMR-Signale zu erhalten. Durch den Halbach-Dipol wird ein starkes, homogenes Magnetfeld erzeugt, welches durch die Halbach-Quadrupole mit einem räumlich variablen Gradienten überlagert wird. Der Gesamtaufbau zur Verwendung des Führungssystems zur Bildgebung ist in Abbildung 5.9 zu sehen. Das MagGuider-System (1) befindet sich auf einem transportablen Tisch, in dem sich ein Borloch befindet, sodass die MR-Spule (2) innerhalb des Magnetsystems befestigt werden kann.



**Abbildung 5.9:** Aufbau zur Verwendung des Führungssystems zur MR-Bildgebung. Linkes Bild: (1): Magnetisches Führungssystem, (2) NMR-Probenkopf, (3) NMR-Spektrometer KEA2 der Firma MAGRITEK, (4) HF-Verstärker, (5) Steuerung der Pulssequenzen durch einen herkömmlichen Laptop der Firma HP. Rechtes Bild: MR-Spule aus versilbertem Kupferdraht mit einer Höhe von  $h=20,0\text{ mm}$  und einem Durchmesser von  $d=15,0\text{ mm}$ .

Diese wird über ein Kabel an einem kommerziellen Spektrometer KEA2 der Firma MAGRITEK verbunden. Das Spektrometer ist zusätzlich an einen HF-Verstärker (4) angeschlossen. Die Pulssequenzen zur Bildaufnahme werden über einen Laptop der Firma HP (5) gesteuert.

Als Detektions- und Anregungsspule dient ein schon vorhandener NMR-Probenkopf, dessen Spule durch eine Zylinderspule aus versilbertem Kupferdraht (Abbildung 5.9 rechtes Bild), mit einer Höhe von  $h = 20\text{ mm}$  und einem Durchmesser von  $d = 15,0\text{ mm}$ , ausgetauscht wurde. Desweiteren wurden die elektronischen Komponenten so geändert, dass die HF-Spule auf eine Frequenz von  $f=13,86\text{ MHz}$  mit einem Abstimmbereich von  $3\text{ MHz}$  eingestellt werden konnte. Die Bandbreite der Frequenz beträgt  $\Delta f=360\text{ kHz}$ , was einer Güte von  $Q = \frac{f}{\Delta f}=38,5$  entspricht.

## 5.5 Charakterisierung des Magnetsystems

In diesem Abschnitt werden zunächst die generierten Magnetfelder des Halbach-Dipols, der Quadrupolringe und des Gesamtaufbaus bei unterschiedlichen Winkleinstellungen  $\alpha$  und  $\beta$  vermessen. Diese dienen zur Überprüfung der in Kapitel 3.2 erstellten Theorie. Dazu wurden folgende Einstellungen gewählt: (1)  $\alpha = \beta = 0^\circ$ , maximaler Gradient entlang des Dipolfeldes; (2)  $\alpha = 90^\circ$  und  $\beta = 0^\circ$ , maximaler Gradient gedreht um  $2\alpha$  relativ zum Dipolfeld; (3)  $\alpha = 0^\circ$  und  $\beta = 90^\circ$ , theoretische Kompensation der Quadrupolfelder.

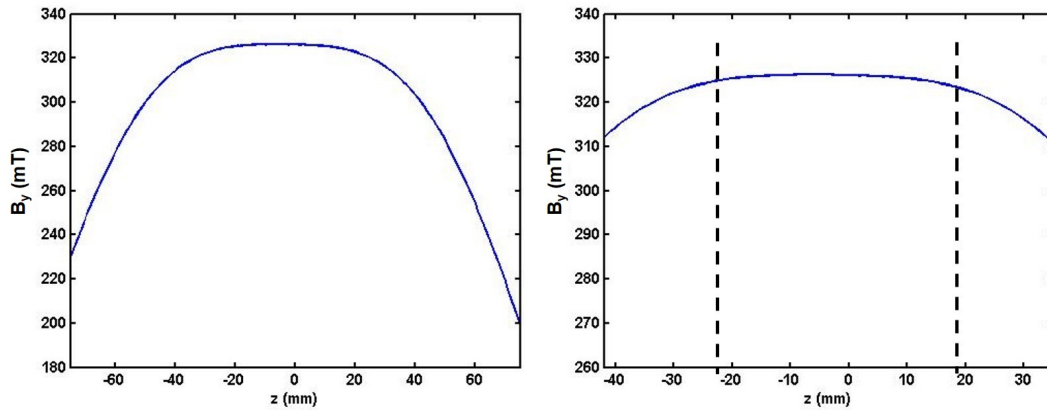
Zusätzlich sollen dabei auch zum einen die erzeugten Feldstärken (sowohl Dipol-Feld, als auch die Gradientenfelder) und zum anderen die jeweilige Homogenität der Felder ermittelt werden. Dazu wurden die Feldmessungen mit einem steuerbaren Messtisch mit einer integrierten Hall Sonde von Lake Shore (Model 425 Gaussmeter) durchgeführt und die Messdaten anschließend mit der Software MatLab Mathworks ausgewertet.

Das in (3) vermessene resultierende Magnetfeld sollte nach der Theorie unabhängig von der Wahl des Winkels  $\alpha$  sein. Um dies zu überprüfen, konnte die Hall-Sonde aufgrund der begrenzten Auflösung nicht eingesetzt werden. Deshalb wurde die Homogenität des resultierenden Feldes bei  $\beta = 90^\circ$  unter verschiedenen Winkeln  $\alpha$  anhand von NMR-Messungen analysiert.

Der Benefit dieses Magnetsystems ist die zusätzliche Skalierbarkeit des Gradientenfeldes durch die relative Drehung der Quadrupole zueinander. Dadurch kann ein sehr schwacher Gradient ( $\beta$  nahe bei  $90^\circ$ ) eingestellt werden, weshalb MR-Bildgebung mit diesem Gerät ermöglicht wird. Die Charakterisierung des Gerätes wird mit einer ersten MR-Messung zur Bildrekonstruktion abgeschlossen.

### 5.5.1 Magnetfeldmessung des Halbach-Dipols

Wie in Abschnitt 3.2 erläutert, ist darauf zu achten, dass entlang der axialen Dimension ( $z$ ) ein Plateau entsteht, indem keine Kräfte auf die Partikel wirken und somit diese im Zentrum des Turmes gehalten werden. In Abbildung 5.10 ist eine eindimensionale Feldmessung der  $B_y$ -Komponente entlang der  $z$ -Achse auf einer Weglänge von 150 mm dargestellt. Die Betrachtung dieser Messstrecke weist ein eindeutiges Feldmaximum im Zentrum des Halbach-Dipols auf. Der maximale Wert beträgt  $B_{\max}=326,2\text{ mT}$  und schwankt auf einer Intervallstrecke von  $[-22, 18]\text{ mm}$  um 0,8%. Die Simulation im vorangegangenen Abschnitt lieferte einen maximalen Wert von  $330,2\text{ mT}$  auf der gleichen



**Abbildung 5.10:** Eindimensionaler Feldverlauf der  $B_y$ -Komponente entlang der axialen Achse ( $z$ ) im Dipolturn. Linkes Bild: Der Feldverlauf ist auf einer Länge von 150 mm vermessen worden und weist ein deutliches Plateau im Zentrum des Dipol-Turmes auf. Sowohl im unteren, als auch oberen Bereich fällt das Magnetfeld rapide ab. Rechtes Bild: Auf einem Streckenintervall von  $[-22, 18]$  mm variiert das Magnetfeld um den maximalen Wert von  $B_{\max}=326,2$  mT um 0,8%.

Streckenlänge und zeigt damit eine gute Übereinstimmung des Messwertes.

Um die Homogenität im Zentrum des Turmes zu überprüfen, werden dreidimensionale Feldmessungen in einem Volumen von  $40 \times 40 \times 20$  mm<sup>3</sup> (Schrittweite 1 mm) durchgeführt und in Abbildung 5.11 gezeigt. Dargestellt ist (a) das verwendete Koordinatensystem, (b) das vermessene Gesamtvolumen, (c) die Schnittebenen bei  $x=0$  und  $z=0$  mm und (d) die  $xz$ -Ebene bei  $y=0$  mm. Die Falschfarbendarstellung gibt die Feldstärke (von blau zu gelb aufsteigend) in Tesla an. Die Minimal- und Maximalwerte der Magnetfeldstärke betragen im abgebildeten Messvolumen  $B_{y,\min} = 323,6$  mT und  $B_{y,\max} = 328,8$  mT und liefern eine Frequenzverteilung von  $\Delta f=220,7$  kHz. Der Mittelwert des dipolaren Feldes ( $B_y$ ) beträgt

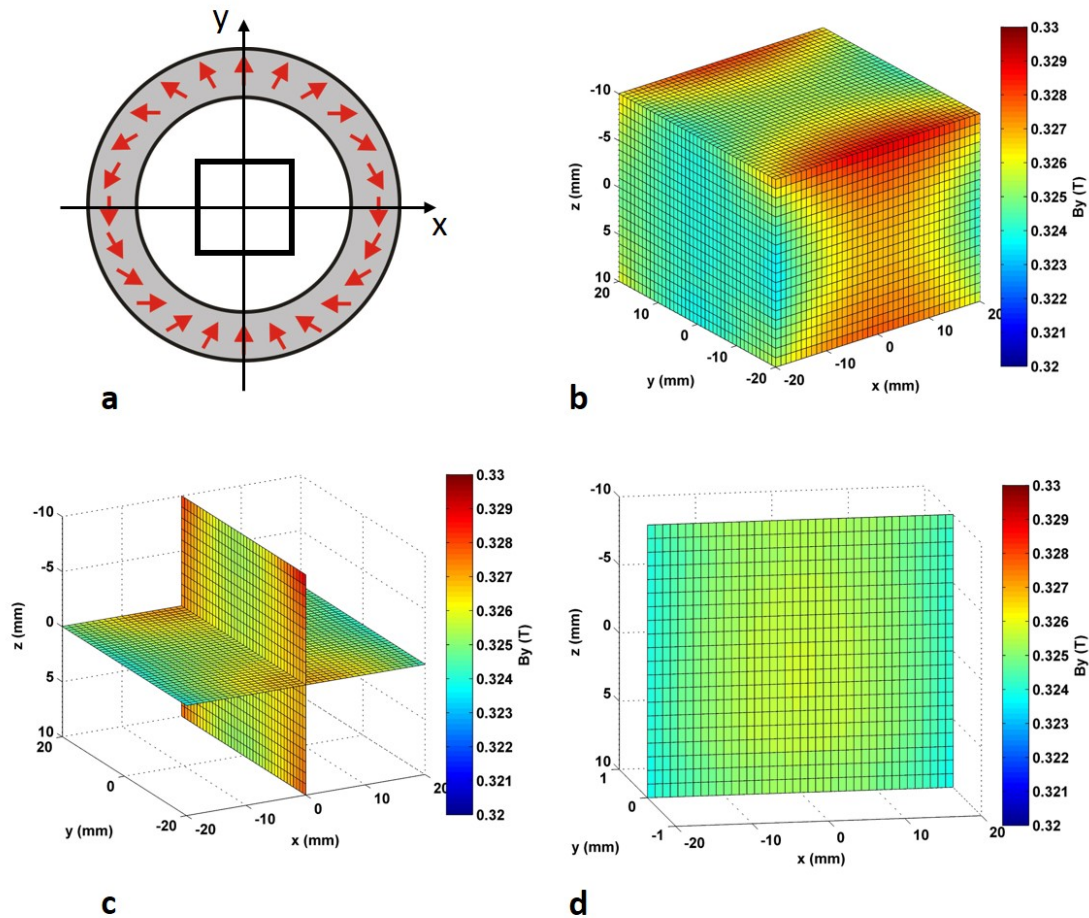
$$\bar{B}_y = 325,6 \pm 0,8 \text{ mT.}$$

Berechnet man das Verhältnis der Standardabweichung  $\sigma_B$  zum Mittelwert  $\bar{B}_y$  (Variationskoeffizient), liefert dies einen Wert von

$$\frac{\sigma_B}{\bar{B}_y} = 0,25\%.^3$$

<sup>3</sup>Da dieses Verhältnis dimensionslos ist, lässt der Variationskoeffizient, aufgrund der Gleichung  $f = \gamma \cdot B$ , direkt auf die Variation der Larmorfrequenz im Gesamtvolumen schließen.





**Abbildung 5.11:** Magnetfeldmessung der  $B_y$ -Komponente des Halbach-Dipols in einem Volumen von  $40 \times 40 \times 20 \text{ mm}^3$ . **a** Skizze des Halbach-Dipols (grauer Ring, rote Magnetisierungs Pfeile) im verwendeten Koordinatensystem. Die  $y$ -Achse läuft entlang beider Pole (rote Pfeile parallel zur Achse). Das schwarz umrandete Rechteck gibt den Messbereich wieder. Gezeigt ist die Feldmessung im gesamten Volumen (**b**), zwei Schnittebenen bei  $x = 0$  und  $z = 0 \text{ mm}$  (**c**) und die  $xz$ -Ebene bei  $y = 0 \text{ mm}$  (**d**). Die Farbskala gibt den Wertebereich des Feldes in Tesla wieder und läuft von  $B_{y,min} = 0,323 \text{ T}$  bis  $B_{y,max} = 0,328 \text{ T}$ . Das Magnetfeld steigt dabei entlang der  $y$ -Achse zum Rand hin an, während es entlang der  $x$ -Achse zum Rand hin abnimmt. Die Feldverteilung in der  $xz$ -Ebene ist weitgehend konstant. Im gesamten Volumen beträgt das mittlere Feld  $\bar{B}_y = 325,6 \pm 0,8 \text{ T}$  und die Feldvariation in  $\sigma_B/\bar{B}_y = 0,25\%$ , wobei  $\sigma_B$  die Standardabweichung des Mittelwertes  $\bar{B}_y$  angibt. Der Variationskoeffizient innerhalb der  $z$ -Ebene kann zu  $\sigma_{B(z)}/\bar{B}_y(z) = 0,17\%$  bestimmt werden.

Ist zum Mittelwert  $\bar{B}_y$  die korrespondierende Larmorfrequenz  $\bar{f}$ , muss die Bandbreite der MR-Spule 0,25% des Wertes  $\bar{f}$  betragen, um 68,27% des angegebenen Volumens anzuregen. Bei einer Larmorfrequenz von  $\bar{f}=13,86$  MHz beträgt die benötigte Bandbreite damit nur noch  $\Delta\bar{f}=34,65$  kHz.

Innerhalb der abgebildeten  $xz$ -Ebene, beträgt der Variationskoeffizient

$$\frac{\sigma_{\bar{B}_y(z)}}{\bar{B}_y(z)} = 0,17\%.$$

und sollte sich im späteren Gesamtaufbau, trotz zusätzlicher Halbach-Quadrupole nicht ändern. Zur Überprüfung der Feldbereiche, die den größten Einfluss auf die Homogenität des Messvolumens nehmen, wurde mit der Software MatLab Mathworks das rechteckige Volumen auf ein Zylindervolumen eingeschränkt, das in Höhe  $H$  und Radius  $R$  variiert wurde. Die Ergebnisse befinden sich in Tabelle 5.2. Vergleicht man die Werte der Feldverteilung  $\sigma_B/\bar{B}_y$  bei unterschiedlicher Höhe  $H$ , aber mit jeweils gleichem Radius  $R$ , wird keine signifikante Steigerung der Homogenität beobachtet. Jedoch zeigt die Einschränkung des Radius von 20 mm auf 10 mm, dass die Homogenität um den Faktor drei erhöht werden kann. Dies zeigt, dass vor allem die Werte des Randbereiches die Feldverteilung beeinflussen. Dies wiederum kann beispielsweise durch das Einbringen von zusätzlichen Eisenplättchen (Shim) verbessert werden.

**Tabelle 5.2:** Feldverteilung der Komponente  $B_y$  im aufgebauten Halbach-Dipol auf einem eingeschränkten Zylindervolumen der Höhe  $H$  und dem Radius  $R$ . Angegeben ist der jeweilige Maximal- und Minimalwert  $B_{y,max}$  und  $B_{y,min}$ , sowie der Mittelwert  $\bar{B}_y$  und die Feldverteilung  $\frac{\sigma_B}{\bar{B}_y}$  mit  $\sigma_B$  der Standardabweichung des Mittelwertes  $\bar{B}_y$ .

<b>H=20 mm</b>	$R$ (mm)	$B_{y,min}$ (mT)	$B_{y,max}$ (mT)	$\bar{B}_y$ (mT)	$\frac{\sigma_B}{\bar{B}_y}$
	20,0	323,7	328,8	325,7	0,24%
	15,0	324,4	327,6	325,5	0,15%
	10,0	324,8	326,5	325,6	0,08%
<b>H=14 mm</b>	$R$ (mm)	$B_{y,max}$ (mT)	$B_{y,min}$ (mT)	$\bar{B}_y$ (mT)	$\frac{\sigma_B}{\bar{B}_y}$
	20,0	323,7	327,7	325,7	0,23%
	15,0	324,5	326,9	325,7	0,14%
	10,0	325,0	326,3	325,6	0,07%



### 5.5.2 Magnetfelder der Halbach-Quadrupole

Zwar kann der zusammengesetzte Quadrupol nicht getrennt vom Dipol vermessen werden, da er um ihn herum aufgebaut wird. Allerdings lässt sich am Computer das Feld der einzeln vermessenen Quadrupolringe überlagern. Das Ergebnis befindet sich in Abbildung 5.12 Das vermessene Gesamtvolumen wurde auf  $20 \times 20 \times 10 \text{ mm}^3$  eingeschränkt. Die Schrittweite beträgt weiterhin 1 mm. In den oberen Abbildungen sind die jeweils orthogonal verlaufenden Komponenten  $B_x$  und  $B_y$  des inneren Quadrupols und in der unteren Abbildung die des äußeren Quadrupols gezeigt.

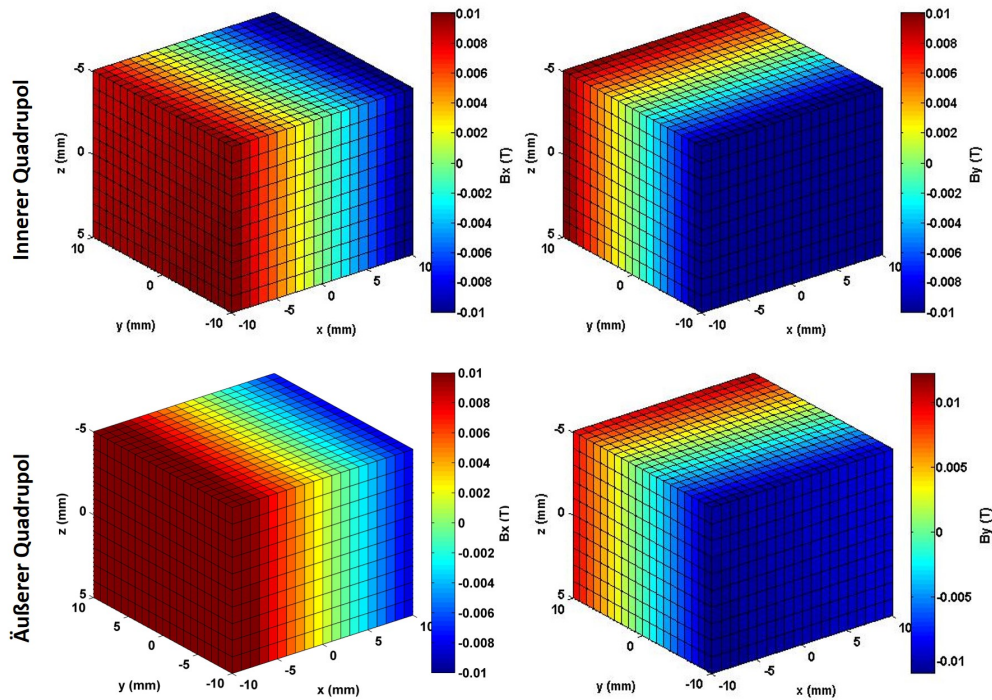
Zur Bestimmung der Gradientenstärke (des linearen Feldverlaufes) wird ein linearer Fit entlang der Spalten (bzw. Zeilen) innerhalb der  $xy$ -Ebene angelegt und die Steigung bestimmt. Dies wird in jeder Schicht entlang der  $z$ -Achse im gesamten Messvolumen wiederholt. Aus allen berechneten Fitwerten der Feldsteigung wird ein Mittelwert und die Standardabweichung für die Feldänderungen  $G_x = \frac{\Delta B_x}{\Delta x}$  und  $G_y = \frac{\Delta B_y}{\Delta y}$  gebildet. Die Werte betragen für den inneren Quadrupol ( $i$ )

$$\bar{G}_{x,i} = -1,06 \pm 0,02 \text{ T/m} \quad \text{und} \quad \bar{G}_{y,i} = 1,06 \pm 0,02 \text{ T/m.}$$

und für den äußeren Quadrupol ( $a$ )

$$\bar{G}_{x,a} = -1,04 \pm 0,01 \text{ T/m} \quad \text{und} \quad \bar{G}_{y,a} = 1,05 \pm 0,01 \text{ T/m.}$$

Aufgrund der annähernd gleichen Feldwerte der inneren und äußeren Quadrupolringe, lässt sich vermuten, dass bei einer coaxialen Stellung der Ringe die Summe der Felder den doppelten Gradienten von 2,1 T/m liefern. Werden die Ringe jedoch um  $90^\circ$  zu einander verdreht, können sich die Felder kompensieren.



**Abbildung 5.12:** Feldmessung der  $B_x$  und  $B_y$ -Komponente der Quadrupolringe. Obere Abbildung: Feldmessungen des inneren Quadrupols,  $B_x$  im linken Bild und  $B_y$  im rechten Bild. Beide Feldkomponenten verlaufen orthogonal zu einander und weisen eine Steigung von  $\bar{G}_{x,i} = -1,06 \pm 0,02 \text{ T/m}$  und  $\bar{G}_{y,i} = 1,06 \pm 0,02 \text{ T/m}$  auf. Untere Abbildung: Feldmessung der orthogonal zu einander verlaufenen Feldkomponenten  $B_x$  (links) und  $B_y$  (rechts)  $\bar{G}_{x,a} = -1,04 \pm 0,01 \text{ T/m}$   $\bar{G}_{y,a} = 1,05 \pm 0,01 \text{ T/m}$ .

### 5.5.3 Magnetfeldmessungen des vollständigen Führungssystems

Um das resultierende Magnetfeld des vollständigen Führungssystems mit den theoretischen Vorhersagen aus Kapitel 3.2 zu vergleichen, werden Magnetfeldmessungen bei drei unterschiedlichen Winkeleinstellungen durchgeführt. Das Messvolumen wird auf  $50 \times 50 \times 40 \text{ mm}^3$  erweitert. Um die Messzeit aber gering zu halten, wird die Schrittweite auf 3 mm erhöht.

Die erste Messung erfolgt bei der Winkeleinstellung von  $\alpha = \beta = 0^\circ$  und ist in Abbildung 5.13 gezeigt. Laut theoretischer Vorhersagen verläuft das Gradientenfeld in dieser Ausrichtung entlang des homogenen Feldes und weist laut Simulation einen Gradienten von ca. 2 T/m auf. In Abbildung 5.13 **a** ist das Koordinatensystem und das Messvolumen gezeigt, in **b** das vermessene Gesamtvolumen, in **c** die  $xy$ - und  $yz$ -Ebenen bei  $x = 0$  und  $z = 0 \text{ mm}$  und in **d** die  $xz$ -Ebene bei  $y=0 \text{ mm}$ . Sowohl im gesamten Volumen **b** als auch

innerhalb der Ebenen in  $\mathbf{c}$  ist ein linearer Verlauf des Magnetfeldes entlang der  $y$ -Achse erkennbar. Um die Stärke des resultierenden Gradienten (T/m) anzugeben, wird eine lineare Fitfunktion entlang der  $y$ -Achse für jeden  $x$ -Wert an die Feldwerte angepasst. Dies wird für jede Schicht entlang der  $z$ -Achse wiederholt. Der Mittelwert und die Standardabweichung der Steigungen gibt den mittleren Feldgradienten des Systems wieder und beträgt

$$\frac{\Delta B_y}{\Delta y} = \bar{G} = 2,08 \pm 0,02 \text{ T/m.}$$

Dieser Wert stimmt sowohl gut mit dem Simulationsergebnis überein, als auch mit der theoretischen Vorhersage, dass bei einem Winkel von  $\beta = 0^\circ$  die doppelte Gradientenstärke eines einzelnen Quadrupols erzeugt wird.

Die Homogenität entlang der  $xz$ -Ebene beträgt

$$\frac{\sigma_{\bar{B}_y(z)}}{\bar{B}_y(z)} = 0,18\%$$

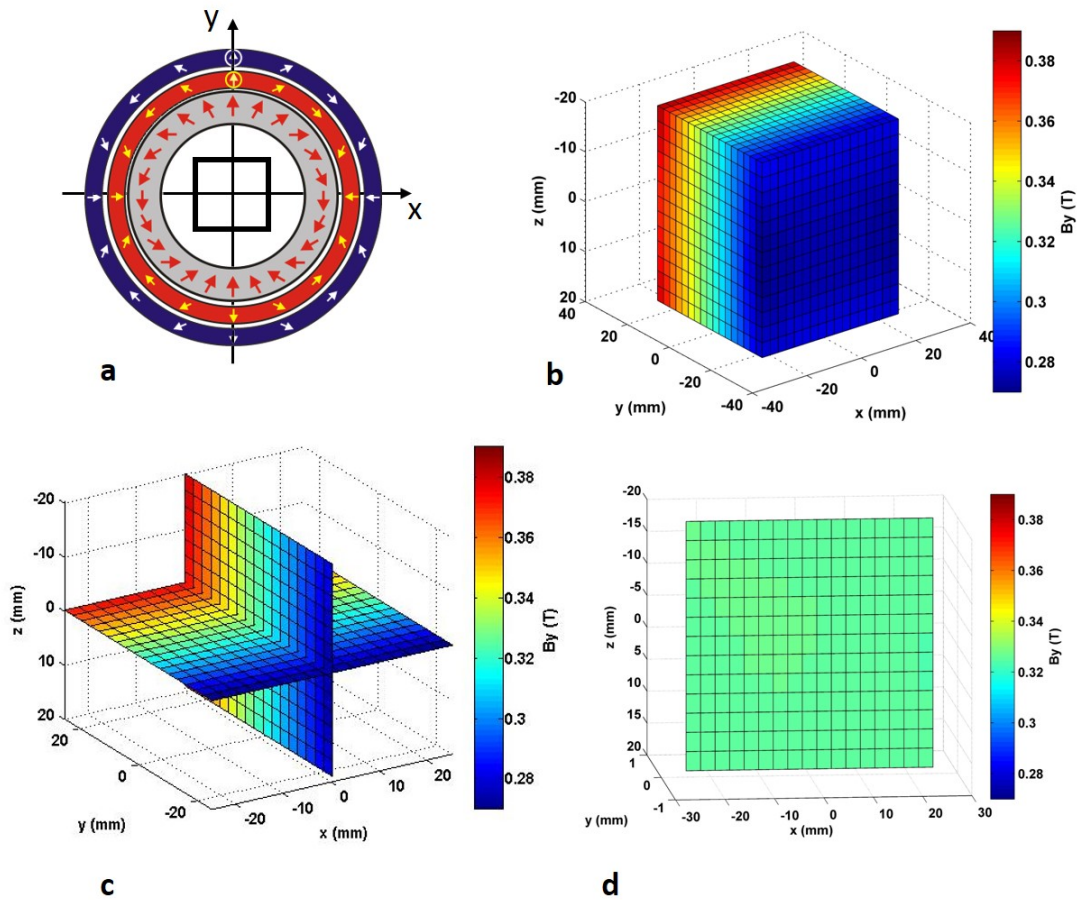
und weist somit, im Vergleich zum Halbach-Dipol, kaum eine Änderung auf. Folglich haben die Quadrupole bei dieser Winkeleinstellung einen nur unwesentlichen Einfluss auf die Feldverteilung entlang der axialen Dimension. Die zweite Messung in Abbildung 5.14 gibt den Feldverlauf bei einer Drehung beider Quadrupole um  $\alpha = 90^\circ$  wieder und bestätigt somit die theoretisch vorhergesagte Erwartung der Richtungsänderung des Gradienten. Ein Unterschied besteht jedoch in der Farbintensität und im Betrag der Feldänderung entlang der  $y$ -Achse. Die Gradientenstärke beträgt einen geringeren Wert von

$$\frac{\Delta B_y}{\Delta y} = -\bar{G} = -1,99 \pm 0,09 \text{ T/m,}$$

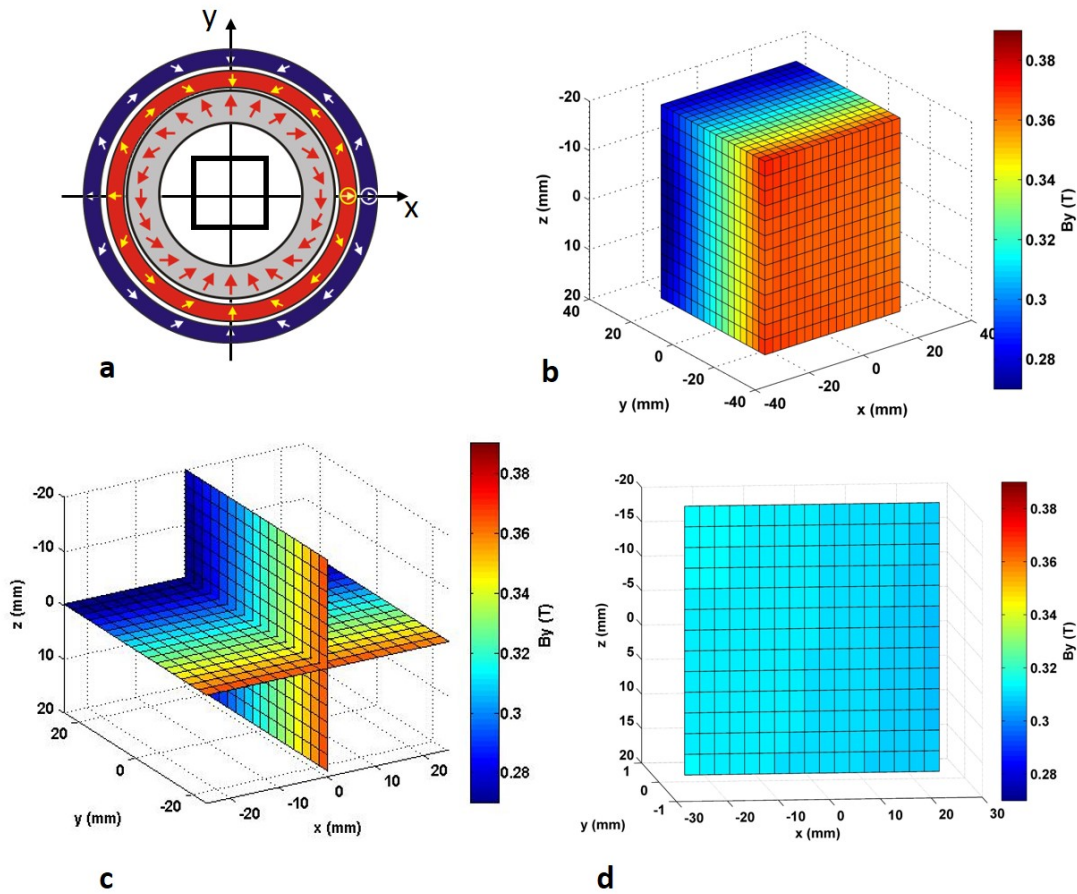
wobei sich das Vorzeichen auf die Änderung der Richtung bezieht. Resultiert die Diskrepanz zum vorherigen Wert alleine aus einer fehlerbehafteten Winkeleinstellung  $\alpha + \Delta\alpha$ , würde dies einem Winkelfehler von ca.  $\Delta\alpha = 8^\circ$  entsprechen. Diese Ungenauigkeit folgt aus dem bisherigen provisorischen Aufbau, da die Winkeleinstellung nur visuell erfolgte und die Position der Quadrupole nicht fixiert werden konnte. Dieser Winkelfehler ist auch in der  $xz$ -Ebene wiederzufinden, da auch in Abbildung 5.14  $\mathbf{d}$  ein linearer Feldverlauf zu erkennen ist. Dennoch weist der Variationskoeffizient

$$\frac{\sigma_{B_y(z)}}{B_y(z)} = 0,21\%$$

einen ähnlichen Wert wie vor der Drehung auf.

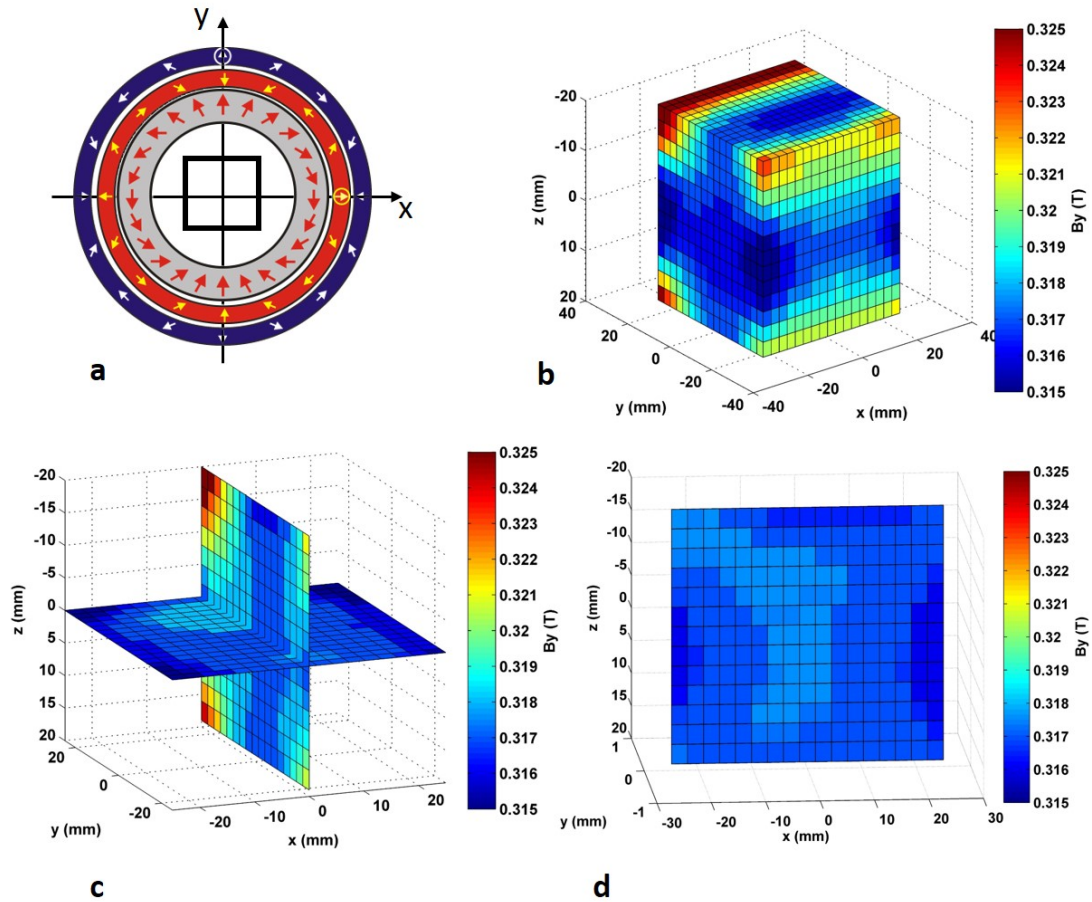


**Abbildung 5.13:** Magnetfeldmessung der  $B_y$ -Komponente des vollständigen Führungssystems in einem Volumen von  $50 \times 50 \times 40 \text{ mm}^3$  und einer Winkeleinstellung von  $\alpha = 0^\circ$  und  $\beta = 0^\circ$ . **a:** Skizze des Halbach-Dipols (grauer Ring), des inneren Quadrupols (roter Ring) und des äußeren Quadrupols (blauer Ring) im verwendeten Koordinatensystem. Die umkreisten Magnetisierungspfeile (gelb und weiß) der Quadrupole geben die Winkeleinstellung des Systems und das schwarz umrandete Rechteck den Messbereich wieder. **b:** Feldmessung im gesamten Volumen, **c:** zwei Schnittebenen bei  $x = z = 0 \text{ mm}$  und **d:**  $xz$ -Ebene bei  $y = 0 \text{ mm}$ . Die Falschfarbendarstellung stellt den Wertebereich des Feldes in Tesla von  $B_{y,min} = 0,28 \text{ T}$  bis  $B_{y,max} = 0,38 \text{ T}$  dar. Das Magnetfeld verläuft linear entlang der  $y$ -Achse und weist einen mittleren Gradienten von  $G = 2,09 \pm 0,02 \text{ T/m}$  auf. Innerhalb der  $xz$ -Ebene nimmt das Magnetfeld einen annähernd konstanten Wert an, mit einem Variationskoeffizienten von  $\sigma_{\bar{B}_y(z)}/\bar{B}_y(z) = 0,18\%$ .



**Abbildung 5.14:** Magnetfeldmessung der  $B_y$ -Komponente bei einer Drehung beider Quadrupole um den Winkel  $\alpha = 90^\circ$ . Das Messvolumen beträgt  $50 \times 50 \times 40 \text{ mm}^3$  mit einer Schrittweite von 3 mm. Die Farbskala ist in Tesla angegeben. **a:** Skizze des Halbach-Dipols (grauer Ring), des inneren Quadrupols (roter Ring) und des äußeren Quadrupols (blauer Ring) im verwendeten Koordinatensystem. Die umkreisten Magnetisierungspfeile (gelb und weiß) der Quadrupole geben die Winkeleinstellung des Systems und das schwarz umrandete Rechteck den Messbereich wieder. Gezeigt ist die Feldmessung im gesamten Volumen (**b**), zwei Schnittebenen bei  $x = 0$  und  $z = 0 \text{ mm}$  (**c**) und die  $xz$ -Ebene bei  $y=0 \text{ mm}$  (**d**). Durch die Drehung beider Quadrupole, dreht sich der Magnetfeldverlauf um den theoretisch vorhergesagten Winkel von  $\alpha = 180^\circ$ . Die Wertebereiche ändern sich auf  $B_{y,min} = 0,245 \text{ T}$  und  $B_{y,max} = 0,370 \text{ T}$  und der Mittelwert des Gradienten beträgt  $\bar{G} = -1,99 \pm 0,09 \text{ T/m}$ . Die Feldverteilung innerhalb der  $xz$ -Ebene ändert sich zu  $\sigma_{\bar{B}_y(z)}/B(z)_y = 0,21\%$ . Diese Diskrepanz im Vergleich zur Messung bei  $\alpha = 0^\circ$  kann aufgrund einer ungenauen Einstellung des Winkels  $\alpha$  herrühren, da dies nur manuell geschieht. Somit weist der Winkel einen Fehler  $\Delta\alpha = 8^\circ$  auf, was zu einem geringeren Gradienten entlang der  $y$ -Achse führt.





**Abbildung 5.15:** Magnetfeldmessung der  $B_y$ -Komponente bei einer Winkeleinstellung von  $\alpha=0^\circ$  und  $\beta=90^\circ$ . Das Messvolumen beträgt weiterhin  $50 \times 50 \times 40 \text{ mm}^3$  mit einer Schrittweite von 3 mm. **a** Skizze des Halbacht-Dipols (grauer Ring), des inneren Quadrupols (roter Ring) und des äußeren Quadrupols (blauer Ring) im verwendeten Koordinatensystem. Die umkreisten Magnetisierungspfeile (gelb und weiß) der Quadrupole geben die Winkeleinstellung des Systems und das schwarz umrandete Rechteck den Messbereich wieder. Gezeigt ist die Feldmessung im gesamten Volumen (**b**), zwei Schnittebenen bei  $x = 0$  und  $z = 0 \text{ mm}$  (**c**) und die  $xz$ -Ebene bei  $y=0 \text{ mm}$  (**d**). Sowohl in **b** als auch innerhalb der Schnittebenen ist der lineare Feldverlauf nicht mehr vorhanden und große Bereiche weisen einen relativ konstanten Wert auf. Die Feldwerte liegen im Bereich von  $B_{y,min}=0,315 \text{ T}$  und  $B_{y,max}=0,325 \text{ T}$ . Das mittlere Magnetfeld beträgt  $\bar{B}_y = 318,1 \pm 2,4 \text{ mT}$  und eine Feldvariation von  $\sigma_B/\bar{B}_y=0,21\%$ . Innerhalb der  $xz$ -Ebene beträgt die Feldverteilung  $\sigma_{B(z)}/B(z)_y=0,21\%$ .

Ein relativer Winkel von  $\beta=90^\circ$  liefert laut Gleichung 3.24 einen Gradienten von  $G = 0 \text{ T/m}$ , sodass theoretisch nur noch das Dipolfeld  $B_0$  übrig bleibt. Das gemessene Magnetfeld, bei einer Winkeleinstellung von  $\alpha = 0^\circ$  und  $\beta = 90^\circ$ , ist in Abbildung 5.15 dargestellt und weist keine lineare Änderung mehr auf. Die Farbskala dieser Darstellung wurde auf einen Wertebereich von  $0,315 \text{ T}$  bis  $0,325 \text{ T}$  geändert. Die Feldwerte variieren im gesamten Volumen von  $B_{y,min}=308,4 \text{ mT}$  bis  $B_{y,max}=331,0 \text{ mT}$ . Der Mittelwert des Feldes beträgt im gesamten Volumen

$$\bar{B}_y = 318,1 \pm 2,4 \text{ mT}$$

und die Feldverteilung

$$\frac{\sigma_B}{\bar{B}_y} = 0,75\%.$$

Innerhalb der  $xz$ -Ebene ändert sich der Variationskoeffizient

$$\frac{\sigma_{\bar{B}_y(z)}}{\bar{B}_y(z)} = 0,21\%$$

nicht.

Um die Feldverteilung dieses resultierenden Feldes mit der Feldverteilung des ursprünglichen Dipolfeldes aus Abschnitt 5.5.1 zu vergleichen, wird das rechteckige Volumen wieder auf ein Zylindervolumen eingeschränkt und die Feldwerte bestimmt. Da die Schrittweite dieser Messung  $3 \text{ mm}$  beträgt wurde die Höhe auf  $21 \text{ mm}$  und  $15 \text{ mm}$  festgelegt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5.3 eingetragen und zeigen, dass die Einschränkung sowohl in der Höhe als auch im Radius keinen wesentlichen Unterschied in der Feldverteilung aufweisen. Die Inhomogenitäten des vermessenen Feldes resultieren aus der Überlagerung des Dipolfeldes mit einem nichtkompensiertem Quadrupolfeld „NKQ“. Um zu überprüfen, wie dieses NKQ in Abhängigkeit des Drehwinkels  $\alpha$  die Homogenität beeinflusst, wird im nachfolgenden Abschnitt das NMR-Signal eines Wasserphantoms bei unterschiedlichen Winkeleinstellungen  $\alpha$  ( $\beta$  bleibt  $90^\circ$ ) untersucht.

**Tabelle 5.3:** Magnetfeldbetrachtung im magnetischen Transportsystem bei einer Winkeleinstellung von  $\beta = 90^\circ$  der Halbach-Quadrupole. Angegeben sind die Maximal- und Minimalwerte  $B_{y,max}$  und  $B_{y,min}$ , der Mittelwert  $\bar{B}_y$  und der Variationskoeffizient  $\frac{\sigma_{\bar{B}_y}}{\bar{B}_y}$  in einem eingeschränkten Zylindervolumen der Höhen  $H=21$  mm und  $H=15,0$  mm. Zusätzlich wird der Radius  $R$  um die Werte 20 mm, 15 mm und 10 mm variiert.

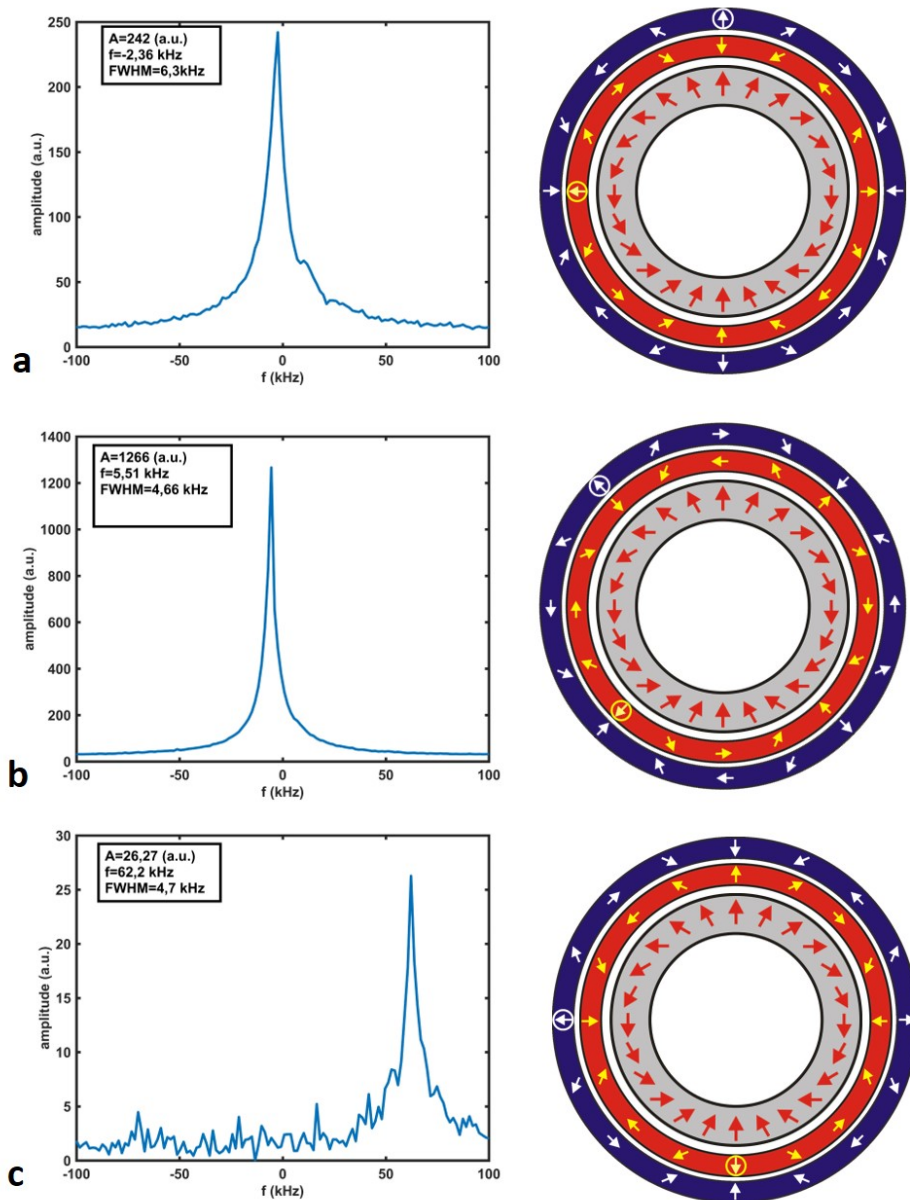
<b>H=21 mm</b>	$R$ (mm)	$B_{y,max}$ (mT)	$B_{y,min}$ (mT)	$\bar{B}_y$ (mT)	$\frac{\sigma_{\bar{B}_y}}{\bar{B}_y}$
	20,0	316,0	319,8	317,5	0,20%
	15,0	317,0	319,8	317,4	0,18%
	10,0	317,0	318,8	317,4	0,15%
<b>H=15 mm</b>	$R$ (mm)	$B_{max}$ (mT)	$B_{min}$ (mT)	$\bar{B}_y$ (mT)	$\frac{\sigma_B}{B_y}$
	20,0	316,0	319,0	317,4	0,17%
	15,0	317,0	319,0	317,4	0,16%
	10,0	317,0	318,0	317,3	0,14%

#### 5.5.4 NMR-Analyse der Feldhomogenität bei kompensiertem Quadrupolfeld unter verschiedenen Winkeln $\alpha$

Das NMR-Signal integriert die Feldverteilung über das Probenvolumen und ist deshalb ein direktes Maß für Betrag und Homogenität des Magnetfeldes. Ist ein fester Winkel  $\beta$  gewählt, sollten, laut theoretischen Vorhersagen, unterschiedliche Winkel  $\alpha$  keinen Einfluss auf die Homogenität bzw. das NMR-Signal haben. Da im vorherigen Abschnitt gezeigt wurde, dass ein nichtkompensiertes Quadrupolfeld (NKQ) erhalten bleibt, wird in diesem Abschnitt der Einfluss des NKQ anhand von NMR-Messungen bei den Winkeln  $\alpha = 0^\circ, 45^\circ$  und  $90^\circ$  überprüft.

Die Messungen wurden mit einem einfachen Wasserröhrchen mit einem Durchmesser von  $d=6$  mm durchgeführt. Die eingestrahlte Larmorfrequenz beträgt  $f=13,54$  MHz. Die Abbildung 5.16 zeigt die Signale, aufgenommen mit einer Abtastrate von  $5\mu s$ , was in einer Akquisitionsbandbreite von 200 kHz resultiert. Die Anzahl der gemessenen Punkte ist auf  $N=128$  festgelegt. Während der Signalaufnahme wurden 10 Messungen akkumuliert. Die unterschiedlichen Lorentzprofile in Abb. 5.16 **a**, **b** und **c** spiegeln eine deutliche Änderung des Magnetfeldes, trotz „ausgeschaltetem“ Gradienten, wieder. Das heißt die Feldverteilung ist nicht unabhängig von der Drehung der Quadrupole. Vergleicht man die Frequenzspektren in 5.16 miteinander, unterscheiden sich die Signale sowohl in ihrer Amplitude als auch in ihrer Breite. Ein Extrembeispiel stellt die Abbildung 5.16 **c** dar, da die Drehung eine zusätzliche Frequenzverschiebung verursacht.





**Abbildung 5.16:** Messung des NMR-Signals im resultierenden Magnetfeld bei einer Winkelstellung von  $\beta=90^\circ$  und variierendem Drehwinkel  $\alpha$ : **a**: NMR-Peak bei  $\alpha=0^\circ$ . Das Signal weist eine Amplitude von 242 (a.u.), bei einer Frequenz von  $f=-2,36$  kHz und einer Halbwertsbreite von  $\text{FWHM}=6,3$  kHz auf. **b**: NMR-Peak bei einer Drehung um  $\alpha=45^\circ$ . Die Amplitude wächst auf den Wert 1266 (a.u.) bei einer Frequenz von  $f = -5,512$  kHz an und die Halbwertsbreite beträgt  $\text{FWHM}=4,6$  kHz. Durch die Drehung beider Quadrupole summiert sich deren Restmagnetfeld mit dem Dipolfeld so auf, dass das lokale Magnetfeld über der Probe homogener wird. Die Drehung der Quadrupole um weitere  $45^\circ$  in **c** verschiebt das Signal auf eine Frequenz von  $f = 62,2$  kHz. D.h. das Magnetfeld ändert sich über der Probe um  $\Delta=1,59$  mT. Die Amplitude fällt dabei auf  $A=26,2$  (a.u.) ab, die Halbwertsbreite beträgt  $\text{FWHM}=4,7$  kHz.

Die sich dadurch ergebenden Flächeninhalte unterhalb der Frequenzspektren spiegeln dabei die angeregte Protonendichte wieder. Diese sollte natürlich gleich bleiben, sofern alle Wassermoleküle in der Probe angeregt und detektiert werden. Unterscheiden sich allerdings die Bandbreiten der angeregten Spins im Probavolumen und die der Anregungsspule, können nicht mehr alle Protonen angeregt werden und das Signal verschlechtert sich. Zusätzlich muss durch die starke Verschiebung des Signals (Abb.5.16c) auch die Dauer des eingestrahlten HF-Pulses berücksichtigt werden. Denn diese hat  $24 \mu\text{s}$  betragen, was einer Anregungsbandbreite von etwa  $50 \text{ kHz}$  entspricht. Somit werden dadurch weniger Protonen als in Abbildung **a** und **b** angeregt.

Zusammenfassend wird das angelegte Magnetfeld, trotz „ausgeschaltetem“ Gradienten, durch die Drehung der Quadrupole so verschlechtert, dass dies einen direkten, nicht vernachlässigbaren Einfluss auf das NMR-Signal hat. Dies wiederum führt zu der Frage, wie sich die Konstanz von schwachen Gradienten ( $\beta$  nahe  $90^\circ$ ) durch die Drehung der Quadrupole um den Winkel  $\alpha$  verändert. Denn um ein MR-Bild zu rekonstruieren, darf das Feld keine Änderung in seiner Linearität während der Drehung aufweisen.

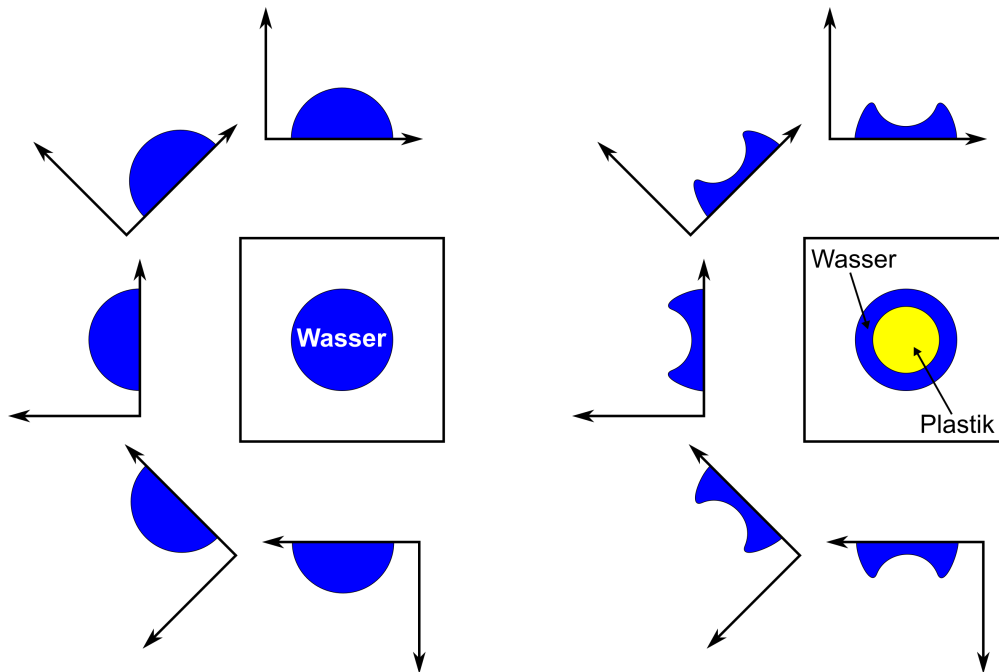
## 5.6 Rekonstruktion eines MR-Bildes

Um ein MR-Bild in einem solchen Führungssystem zu erzeugen, wird wie auch in der klinischen MRT ein Bildgebungsgradient  $G_1$  benötigt. Aufgrund dieses Gradienten erhält die Larmorfrequenz eine Ortsabhängigkeit  $\omega(r) = \gamma(B_0 + G \cdot r)$ . Das aufgenommene Frequenzspektrum einer MR-Probe entspricht damit einer örtlichen Projektion der Spindichte (vergleiche Abschnitt 2.2). Um ein zweidimensionales Bild zu erzeugen, werden Projektionen der Probe in einem Winkelintervall von  $\alpha = [0^\circ, 90^\circ]^4$  aufgenommen. Durch eine Rückprojektion (inverse Radontransformation) werden die ortsabhängigen Signalintensitäten bei jedem Winkel aufsummiert und ein MR-Bild erzeugt. Dieses Rekonstruktionsverfahren schließt jedoch ein, dass der Gradient in jeder Winkelposition dieselbe Stärke, bzw. Linearität besitzt, damit die exakte Ortsabhängigkeit berechnet werden kann.

Dieser Abschnitt zeigt eine erste Durchführung der Bildrekonstruktion bei einem Winkel  $\beta = 87,5 \pm 1^\circ$ , welcher laut Gleichung 3.24 eine konstante Gradientenstärke von  $G = 0,08 \text{ T/m}$  erzeugt. Da es sich um eine Testmessung handelt, wurden dieselben Sequenzparameter, sowie dieselbe MR-Probe ( $d=6 \text{ mm}$  NMR-Röhrchen) wie im Abschnitt

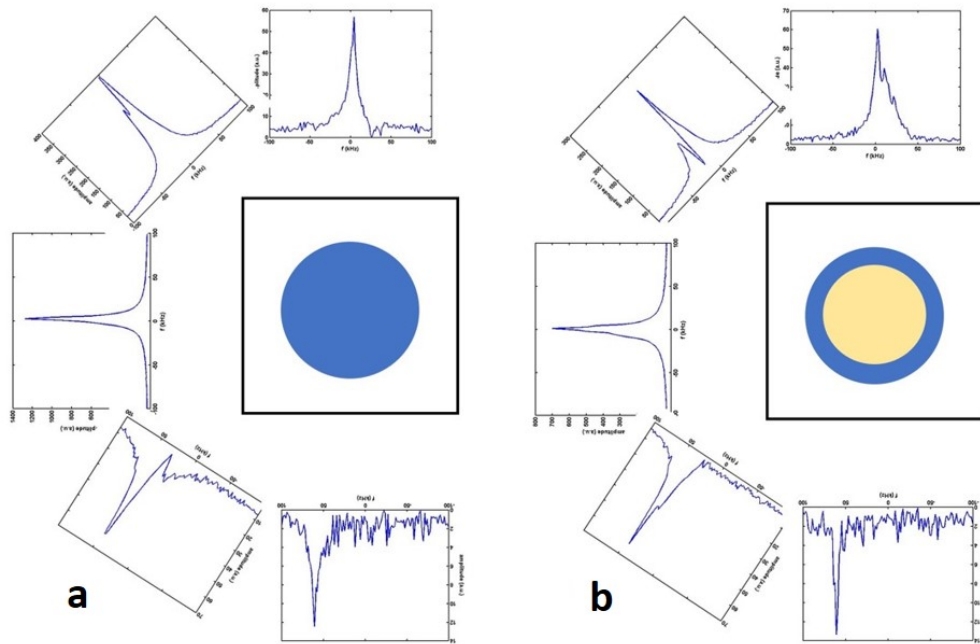
---

<sup>4</sup>Da der resultierende Gradient im Magnetsystem mit dem Winkel  $2\alpha$  dreht, werden Projektionen von  $0^\circ$  bis  $180^\circ$  aufgezeichnet



**Abbildung 5.17:** Skizze von Projektionen zwei radialsymmetrischen Proben bei den Winkeln  $\theta=2\alpha=0^\circ, 45^\circ, 90^\circ, 135^\circ$  und  $180^\circ$ . **a** Querschnitt eines NMR-Röhrchens, befüllt mit Wasser. Da die Probe eine Radialsymmetrie aufweist, sind die eindimensionalen Abbildung der Spindichte zu jedem Winkel identisch. **b**: Querschnitt eines Wasserröhrchens mit einer Plastikschraube. Auch diese Probe weist eine Radialsymmetrie auf, sodass die Projektionen zu jedem Winkel identisch sind. Da die Plastikschraube Wasser verdrängt, verringert sich die Signalintensität im Zentrum der Projektion.

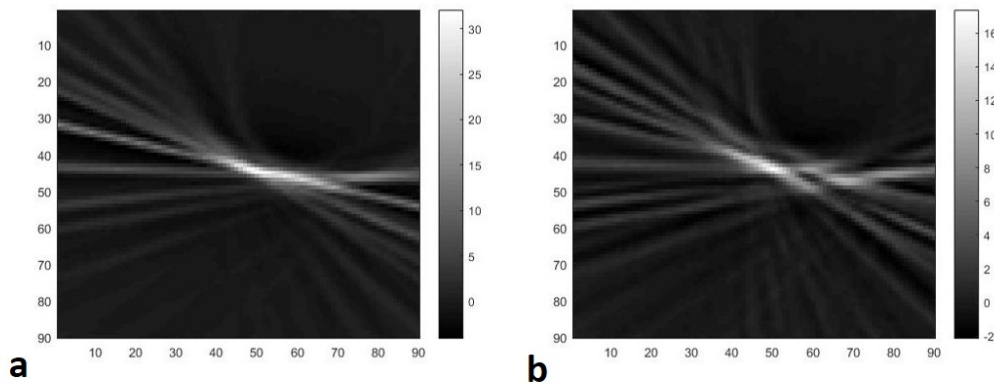
zuvor, gewählt. Aufgrund der Radialsymmetrie der Probe, sollten, wie in Abbildung 5.17 a gezeigt, die Projektionen zu jeder Winkeleinstellung des Gradienten identisch sein. Für eine Vergleichsmessung wird in das mit Wasser befüllte NMR-Röhrchen eine Plastikschraube eingefügt. Dies sorgt für eine Signalminderung im Zentrum der Projektion, die Radialsymmetrie bleibt jedoch erhalten (siehe Abbildung 5.18 b). Die Abbildungen 5.18 a und b zeigen Beispiele der gemessenen MR-Signale zu verschiedenen Quadrupoleinstellungen  $\alpha$  (resultiert in einem gedrehten Gradienten um den Winkel  $\theta = 2\alpha=0^\circ, 45^\circ, 90^\circ, 135^\circ$  und  $180^\circ$ ). Alle gemessenen Projektionen sind in Anhang 7.5 zu finden. Wie auch die NMR-Signale des Abschnittes zuvor, zeigen auch diese Signale zu unterschiedlichen Winkelstellungen der Quadrupole eine Änderung in ihrer Signalintensität und Frequenzposition. Beispielsweise weist die Projektion bei  $\theta = 90^\circ$  die höchste Signalintensität und keine Frequenzverschiebung auf. Im Vergleich dazu ist die Signalintensität bei  $\theta = 0^\circ$  vermindert und bei  $\theta = 180^\circ$  ist zusätzlich die Frequenz verschoben. Diese Problematik spiegelt sich auch in den rekonstruierten MR-Bildern wieder. Die Rückprojektion der



**Abbildung 5.18:** Beispielhafte Darstellung der gemessenen Projektionen beider Proben (skizziert) bei den Winkeln  $\theta=2\alpha=0^\circ, 45^\circ, 90^\circ, 135^\circ$  und  $180^\circ$ . Aufgrund der Änderung des lokalen Gradientenfeldes um die Wasserprobe ohne Plastikschraube (**a**) und mit Plastikschraube (**b**) sind die Projektionen bei unterschiedlichen Winkeln  $\theta$  nicht identisch. Sie weisen sowohl eine unterschiedliche Intensität als auch eine Frequenzverschiebung auf. Bei einem Winkel von  $\theta = 90^\circ$  scheint zudem das Magnetfeld sehr homogen zu sein, da die Projektionen zu diesem Winkel für beide Proben einen ähnlichen Verlauf zeigen.

Phantome in **a** und **b** liefert dadurch eine verzerrte Abbildung des Röhrchenquerschnitts. Da die Projektionen der Winkel  $\theta \approx 40^\circ$  bis  $\approx 120^\circ$  eine höhere Signalintensität aufweisen, als die Projektionen der restlichen Winkel und zusätzlich eine Frequenzverschiebung der signalschwachen Projektionen ( $\theta > 120^\circ$ ) vorherrscht, wird die Spindichte nicht vollständig abgebildet. Die ortsabhängige Signalintensität ist somit nicht mehr direkt proportional zur räumlichen Verteilung der Spindichte, weshalb eine Strukturverzerrung während der Rekonstruktion entsteht. Vergleicht man beide MR-Bilder miteinander, ist aber ein Unterschied in der Signalintensität im Zentrum des Bildes erkennbar, was auf die Plastikschraube zurück schließen lässt.

Auch anhand dieser Testmessung wird deutlich, dass der resultierende lineare Feldverlauf sich unter der Drehung der Quadrupole so ändert, dass der schwache Gradient nicht konstant bleibt. Ein möglicher Grund ist der experimentelle Aufbau beider Quadrupoltürme



**Abbildung 5.19:** MR-Bild aus 23 Projektionen ( $\theta = 0^\circ$  bis  $180^\circ$ ) rekonstruiert. **a:** MR-Bild des Wasserphantoms und **b** MR-Bild des Wasserphantoms mit einer Plastikschraube. Der Vergleich beider Bilder zeigt, dass in **d** im mittleren Bereich der Abbildung Signal fehlt, was auf die Plastikschraube schließen lässt. Die Verzerrung beider Bilder wird durch die unterschiedlichen Intensitäten und Verschiebung des Signals der Projektionen verursacht.

aus jeweils drei aufeinander gestapelten NMR-Mandhalas. Ein Mandhala besteht aus 32 Magneten. Um einen linearen Feldverlauf in jeder Ebene entlang der  $z$ -Achse zu generieren, müssen 96 Magnete ( $32 \cdot 3$ ) im inneren und äußeren Quadrupol das exakt gleiche Magnetfeld erzeugen. Allein durch Positionierungsfehler („Spiel“ in den Taschen) und variierende Remanenzen kommt es zu Abweichungen, bzw. Inhomogenitäten im gesamten Probevolumen, was sich direkt im NMR-Signal äußert. Eine gezielte Untersuchung und Optimierung der Magnetfelder war im zeitlichen Rahmen dieser Arbeit nicht mehr möglich.

## 5.7 Führung magnetischer Partikel

In der Einleitung dieser Dissertation wurde eine Motivation zur Verwendung magnetischer Nanopartikel in der biomedizinischen Therapie und Diagnose erläutert. Ein wesentliches Ziel des vorgestellten Magnetsystems ist somit eine kontrollierte Führung nanodimensionierter, magnetischer Partikel, welche zusätzlich an einem Zielort angehalten und fokussiert werden können.

Wird in der Literatur über benötigte magnetische Kräfte für das *Magnetic Drug Targeting* diskutiert, wird meist von der Gleichung 3.1 ausgegangen, die sich jedoch auf ein einzelnes Partikel mit einem magnetischen Moment bezieht. Da die vorgestellten

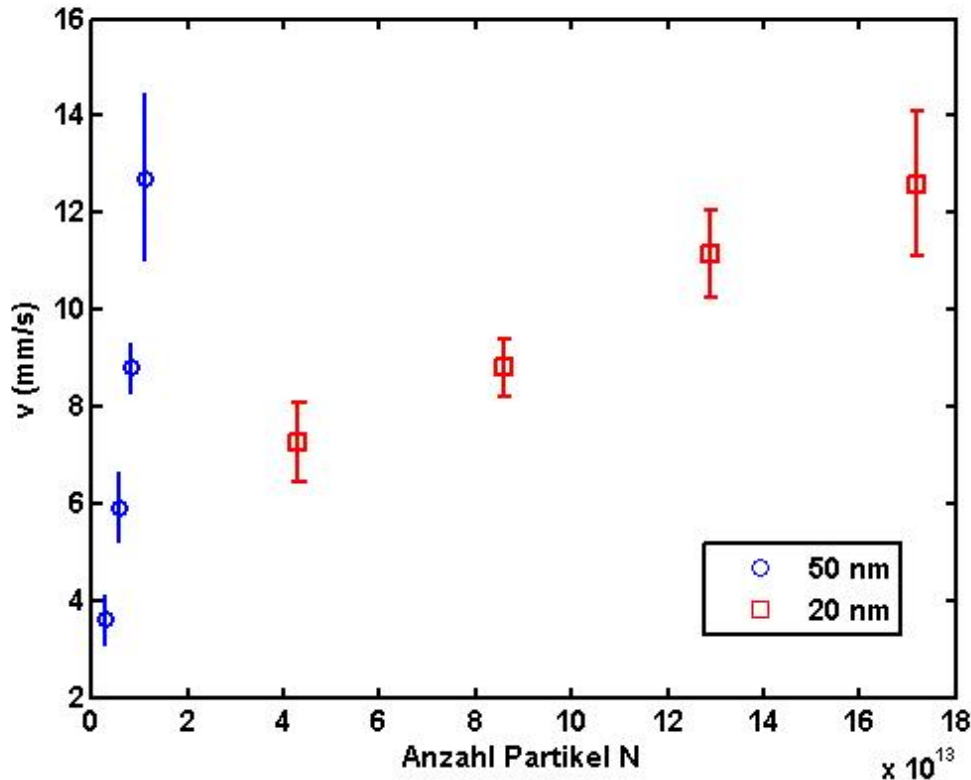
Magnetsysteme aus einem homogenen Feld und einem überlagerten Gradientenfeld bestehen, kommt hinzu, dass die feldabhängige Magnetisierung  $M(B(x, y))$  ( $\text{Am}^2/\text{kg}$ ) je nach Stärke des dipolaren Feldes einen variierenden Beitrag zur magnetischen Kraft liefert. Da alle Partikel in einem solchen System entlang des homogenen Feldes polarisiert sind und sich dadurch wie winzige Magnete verhalten, summieren sich die magnetischen Momente auf. Das heißt, trotz einer sowohl exakt bekannten Gradientenstärke, als auch den Eigenschaften einzelner Partikel, kann zwar die magnetische Kraft und daraus die Geschwindigkeit eines oder mehrerer Partikel theoretisch berechnet werden, die experimentellen Geschwindigkeiten können jedoch stark abweichen. Deshalb wird auch in den folgenden Versuchen die Geschwindigkeit von Partikeln, analog zu Kapitel 4 bestimmt. Alle Informationen zu den verwendeten Produkten und eine genaue Beschreibung der Geschwindigkeitsberechnung befindet sich wieder in Anhang 7.2 und 7.4.

Im ersten Versuch zur magnetischen Führung wurden Nanopartikel (Produktname nanomag-D-spio) mit den angegebenen Durchmesser von  $d_1=50\text{ nm}$  und  $d_2=20\text{ nm}$  verwendet. Dazu wurden vier unterschiedliche Volumina ( $c=10, 20, 30$  und  $40\ \mu\text{l}$ ) aus den gekauften Partikelsuspensionen von einem Milliliter mit einer Eppendorf Pipette entnommen und mit einem maximalen Gradienten ( $G=2,08\text{ T/m}$ ) entlang des dipolaren Feldes auf einer Weglänge von  $50\text{ mm}$  beschleunigt. Aus den Datenblättern der Firma konnte die Angabe der Partikelanzahl pro einem Milliliter Partikellösung entnommen werden und somit die Anzahl der Partikel in den entnommenen Volumina abgeschätzt werden.

Diese Partikelsorte bildet im vorhandenen Magnetfeld keine erkennbaren Aggregate aus. Die Partikellösung breitet sich in der Trägerflüssigkeit (Dodecan und deionisiertes Wasser) während der magnetischen Führung aus, wobei eine dichtere Partikelkonzentration an der Front der Partikelströmung beobachtet werden kann. Die Wegstrecke wurde in 10 gleichgroße Abschnitte unterteilt und die Geschwindigkeit der Partikelfront zu jedem Streckenabschnitt berechnet. Aus diesen Werten wurde ein Mittelwert und die Standardabweichung für die Geschwindigkeit bestimmt. In Abbildung 5.20 ist die mittlere Geschwindigkeit in Abhängigkeit der Partikelanzahl  $N$  für beide Partikeldurchmesser graphisch dargestellt. Die Geschwindigkeiten der verwendeten Partikel, in einem Magnetsystem mit einem homogenen Feld von  $B_0=0,32\text{ T}$  und einem Gradienten von  $G = 2,08\text{ T/m}$ , befinden sich somit in einem Größenbereich von ca.  $3$  bis  $13\text{ mm/s}$ . Solche Partikel<sup>5</sup> mit dem Produktnamen nanomag-D-spio und einem Durchmesser von  $d_1=50\text{ nm}$  wurden auch im ersten Demonstrationsmodell in Kapitel 4 getestet. Sie breiteten sich nur sehr langsam und unkontrolliert aus und erreichten in dem damaligen

---

<sup>5</sup>Die in Kapitel 4 verwendete Partikelmenge ist nicht bekannt, jedoch hatte die Lösung ein Volumen von  $> 10\ \mu\text{l}$ .



**Abbildung 5.20:** Graphische Darstellung der gemessenen Geschwindigkeiten in Abhängigkeit der Partikelanzahl  $N$ , zwei unterschiedlicher Durchmesser  $d_1=50$  nm (blau) und  $d_2=20$  nm (rot). Das magnetische Führungssystem generiert ein Dipolfeld von  $B_0=0,32$  T und einen maximalen Gradienten von  $G=2,08$  T/m. Diese Messung zeigt, dass mit einem solchen Magnetsystem Nanopartikel mit Geschwindigkeiten von 3 bis 13 mm/s bewegt werden können. Wie zu erwarten steigt dabei die Geschwindigkeit in Abhängigkeit der Partikelanzahl.

Modell ( $B_0=0,1$  T und  $G = 0,13$  T/m) eine Geschwindigkeit in der Größenordnung von  $10^{-2}$  mm/s.

Außerdem wurde in Kapitel 4 mit der Gleichung 4.4 eine gute Abschätzung der Geschwindigkeiten in Abhängigkeit der Partikelanzahl für Mikrometerpartikel gewonnen. Berechnet man die theoretischen Geschwindigkeiten der 50 nm und 20 nm großen Partikel in Abhängigkeit ihrer geschätzten Partikelanzahl  $N$  entlang des dipolaren Feldes, liefern diese Gleichungen Werte im Größenbereich von  $10^{-4}$  mm/s. Somit geben auch diese Gleichungen eine fehlerhafte Abschätzung von Nanopartikeln in einem solchen Magnetsystem wieder.

Die erreichten Feldstärken dieses Magnetsystems garantieren also ausreichend starke

**Tabelle 5.4:** Auflistung der verwendeten Partikel. Die Partikel sind von der Firma micromod Partikeltechnologie GmbH erworben und ihre Eigenschaften aus dem technischen Datenblatt entnommen. Die Partikelsorte **A** hat den Produktnamen "BNF-Starch" und die Partikelsorten **B** den Produktnamen "nanomag-D-spio". Angegeben ist der Durchmesser  $d$ , wobei der hydrodynamische Durchmesser des zweiten Partikeltyps laut Angabe eine Abweichung bis zu 50 Prozent aufweisen kann, die Dichte  $\rho$ , die Eisenkonzentration  $c_{\text{Eisen}}$  und die Magnetisierung bei einem Magnetfeld von  $B_0=0,1$  T.

Partikeltyp	$d$ (nm)	$\rho$ (kg/m <sup>3</sup> )	$c_{\text{Eisen}}$ (mg/ml)	$M$ (Am <sup>2</sup> /kg Eisen)	Matrix
<b>A</b> *	100	3200	15	49	Hydroxyethyl-Stärke
<b>B</b> **	100	1400	2,4	58	Dextran

\* Produktname: BNF-Starch (plain).

\*\* Produktname: nanomag-D-spio (plain)

Kräfte, um sogar Partikel mit einem Durchmesser von 20 nm schnell durch dieses System zu führen. Dieser Versuch wurde bei einem maximalen Gradienten durchgeführt. Die Einstellung eines kleineren Gradienten führt auch zu einer verringerten magnetischen Kraft und folglich zu kleineren Geschwindigkeiten, was im nächsten Versuch demonstriert wird.

Wie schon in Kapitel 4 gezeigt, bilden einige Partikel Agglomerate oder sogenannte Flottilen aus. In einer weiteren Messung, zwei unterschiedlicher Partikelsorten des gleichen Durchmessers, wurde zum einen nach einem weiteren Indiz gesucht, welche Parameter zur Ausbildung von Agglomeraten führen und zum anderen gleichzeitig auch die Skalierbarkeit des Gradientensystems getestet.

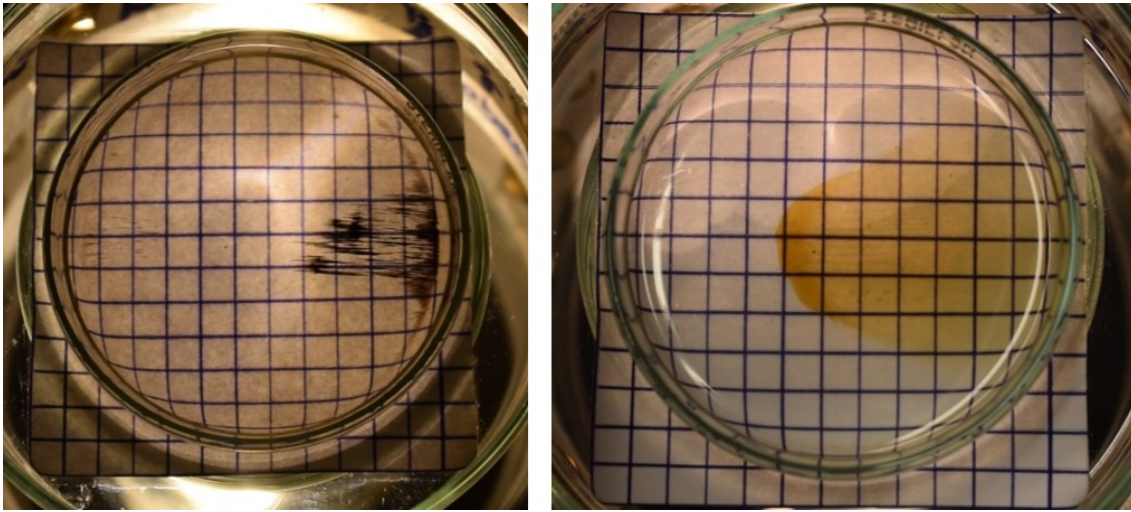
Es werden zwei unterschiedliche Partikeltypen **A** und **B** desselben Durchmessers von  $d=100$  nm verwendet, die sich aber in der eingebetteten Matrix (Hydroxyethyl-Stärke und Dextran) und in ihrem Eisengehalt unterscheiden. Die Suspension des Partikeltyps **A** hat eine Eisenkonzentration von  $c_{\text{Eisen,A}}=15$  mg/ml und eine Magnetisierung (bei  $B_0=0,1$  T) von  $M_A=49$  Am<sup>2</sup>/kg Eisen. Die Suspension des verwendeten Partikeltyps **B**<sup>6</sup> enthält eine Eisenkonzentration von nur  $c_{\text{Eisen,B}}=2,4$  mg/ml und eine Magnetisierung von  $M_B=58$  Am<sup>2</sup>/kg Eisen (bei einer Feldstärke von  $B_0=0,1$  T)<sup>7</sup>. Für einen besseren Überblick sind diese Angaben in Tabelle 5.4 zusammengefasst.

Die Abbildung 5.21 zeigt ein Volumen von 20  $\mu$ l beider Partikelsorten während ihrer Bewegung in der Petrischale (aufgrund der angelegten magnetischen Kraft im magnetischen

<sup>6</sup>Dieser Partikeltyp wurde auch für die erste Messung der Abhängigkeit der Geschwindigkeiten von der Partikelmenge verwendet

<sup>7</sup>Alle Angaben wurden aus dem technischen Datenblatt der Firma micromod GmbH entnommen

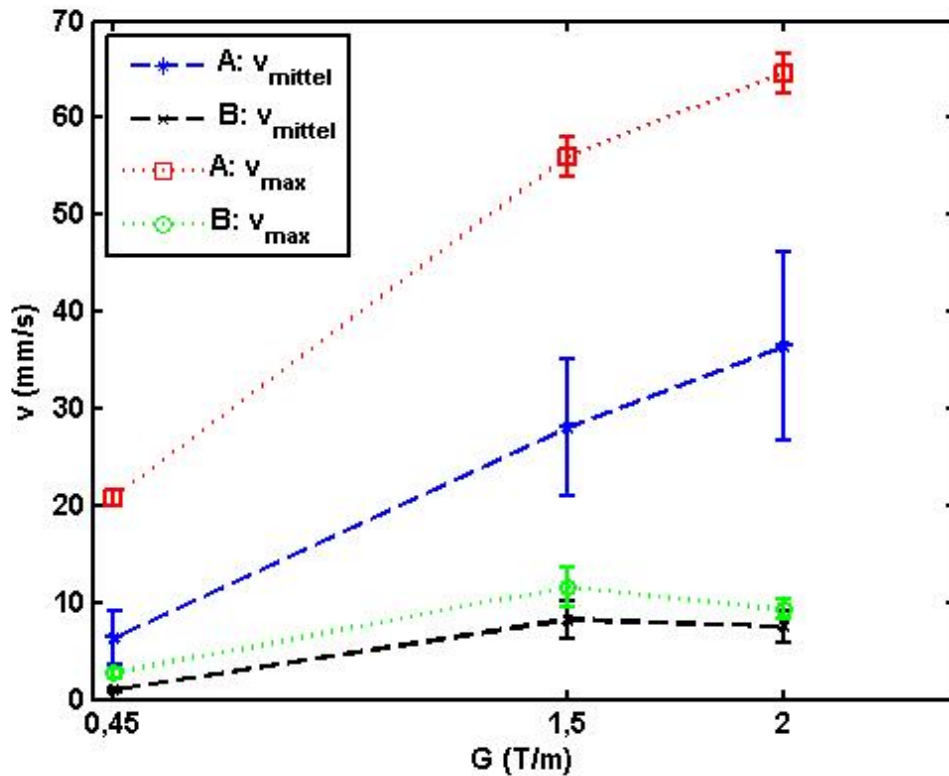




**Abbildung 5.21:** Verhalten magnetischer Partikel desselben Durchmessers ( $d=100$  nm) im Magnetsystem, während einer Kraftwirkung entlang des dipolaren Feldes. Linkes Bild zeigt Partikel Typ **A** und das rechte Bild Partikel Typ **B**. Während Partikeltyp **A** einzelne „Partikelspähne“ ausbildet, die sich weitestgehend separat bewegen, verhält sich Partikeltyp **B** optisch wie eine geführte Flüssigkeit mit einer höher konzentrierten Partikeldichte an der Front.

Führungssystem). Im linken Bild sind dabei die Partikel mit dem höheren Eisengehalt und im rechten Bild die Partikel mit dem geringeren Eisengehalt abgebildet. Beide weisen ein unterschiedliches Verhalten auf. Während Partikeltyp **A** einzelne „Partikelspähne“ ausbildet, die sich weitestgehend separat bewegen, verhält sich Partikeltyp **B** optisch wie eine geführte Flüssigkeit mit einer höher konzentrierten Partikeldichte an der Front. In der folgenden Versuchsdurchführung wurden beide Partikeltypen mit drei unterschiedlich stark eingestellten Gradienten  $G_1 = 0,45 \pm 0,5$  T/m,  $G_2 = 1,5 \pm 0,5$  T/m und dem maximalen Gradienten von  $G_3 = 2,0 \pm 0,2$  T/m entlang des dipolaren Feldes bewegt und die Geschwindigkeit berechnet. Die angegebenen Feldstärken der Gradienten wurden aus den manuell eingestellten Winkel  $\beta$  nach der theoretischen Gleichung 3.24 berechnet. Auch in diesem Versuch wurde die Weglänge in 10 Abschnitte unterteilt und die mittlere Geschwindigkeit  $\bar{v}$  und die Standardabweichung ermittelt. In Abbildung 5.22 sind die Ergebnisse graphisch aufgetragen. Zusätzlich wurde die maximale Geschwindigkeit  $v_{\max}$  bei unterschiedlicher Gradientenstärke aufgetragen, da einige Partikelketten der Partikelart **A** sehr schnell beschleunigt wurden.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Geschwindigkeit mit ansteigendem Gradienten zunimmt. Die Werte weisen einen linearen Trend auf, was auch der Theorie entspricht, denn die magnetische Kraft ist proportional zu  $G$ . Die Geschwindigkeit bei der Gradientenstärke



**Abbildung 5.22:** Geschwindigkeiten in Abhängigkeit der angelegten Gradientenstärke von  $G_1 = 0,45 \pm 0,5 \text{ T/m}$ ,  $G_2 = 1,5 \pm 0,5 \text{ T/m}$  und der maximalen Stärke von  $G_3 = 2,0 \pm 0,2 \text{ T/m}$  entlang des dipolaren Feldes. Aufgetragen ist die maximale (rote Linie, Quadrate) und die mittlere (blaue Linie und Punkte) Geschwindigkeit der Partikel Typ **A** und die maximale (grüne Linie, Kreise) und mittlere (schwarze Linie, Kreuze) Geschwindigkeit der Partikel Typ **B**. Die Geschwindigkeiten des Partikeltyps **A** weisen einen linearen Trend auf und betragen vier- bis achtfach höhere Werte als Partikeltyp **B**. Auch die Geschwindigkeiten des Partikeltyps **B** deuten auf eine lineare Steigung hin, wobei die Werte bei einem maximalen Gradienten von  $G = 2,0 \text{ T/m}$  abfallen. Ein möglicher Grund wäre das Absinken der Partikel auf die Petrischale während der Versuchsdurchführung.

von  $G=2,0 \text{ T/m}$  nimmt bei Partikeltyp **B** ab. Ein Grund hierfür könnte das Absinken einiger Partikel auf den Boden der Petrischale sein. Zusätzlich zeigt dieser Versuch, dass mit diesem System, wie anhand den theoretischen Gleichungen aus Kapitel 3 gefordert, die magnetische Kraft durch die Geometrie des Systems eingestellt werden kann.

Auch ist wiederum gezeigt, dass die magnetische Kraft und die somit resultierenden Geschwindigkeiten sich je nach Partikeltyp stark unterscheiden können. Die Ausbildung der Agglomerate führt zu vier- bis achtfach höherer Geschwindigkeit. Eine Erklärung dieser unterschiedlich hohen Geschwindigkeiten wäre eine stärkere Dipol-Dipol Wechsel-

wirkung aufgrund des höheren Eisengehalts. Dies würde zu einem höheren magnetischen Gesamtmoment führen und folglich auch zu einer höheren Kraft. Eine weitere Rolle spielt auch die Hydrodynamik. Bewegen sich Partikel als einzelne Schiffe erhalten sie weniger Strömungswiderstand, als eine gesamte Partikelmasse, die sich in der Trägerflüssigkeit ausbreitet.

Eine Abschätzung des zu erwartenden Geschwindigkeitsverhältnisses kann über das Verhältnis der magnetischen Kraftformel gewonnen werden. In der für das Experiment entnommenen Suspensionsmenge von  $20 \mu\text{l}$  beträgt der Eisengehalt für Partikelsorte **A**  $m_{Fe} = 0,3 \text{ mg}$  und der für Partikelsorte **B**  $m_{Fe} = 0.048 \text{ mg}$  (wobei hier die Annahme getroffen wurde, dass die Partikel in der Suspension bei der Entnahme homogen verteilt waren). Die magnetische Kraft ist dann proportional zum Eisengehalt multipliziert mit der Magnetisierung und dem angelegten Gradienten

$$F_{mag} \propto m_{Fe} \cdot M \cdot G.$$

Berechnet man das Verhältnis der magnetischen Kraft beider Partikeltypen unter der Annahme, dass der Gradient dieselbe Stärke aufweist<sup>8</sup>, ergibt sich ein Faktor von ca. fünf,

$$\frac{F_{mag,\mathbf{A}}}{F_{mag,\mathbf{B}}} = \frac{m_{\text{Fe},\mathbf{A}} \cdot M_{\mathbf{A}} \cdot G}{m_{\text{Fe},\mathbf{B}} \cdot M_{\mathbf{B}} \cdot G} = \frac{m_{\text{Fe},\mathbf{A}} \cdot M_{\mathbf{A}}}{m_{\text{Fe},\mathbf{B}} \cdot M_{\mathbf{B}}} = \frac{0.3 \text{ mg} \cdot 49 \text{ Am}^2/\text{kg}}{0.048 \text{ mg} \cdot 58 \text{ Am}^2/\text{kg}} = 5,2.$$

Dieser Wert liefert einen guten Mittelwert aller Geschwindigkeitsverhältnisse aus Tabelle ???. Somit ist der Eisengehalt ein gutes Indiz über das Verhalten von magnetischen Nanopartikel in einem solchen System. Inwiefern jedoch die unterschiedliche Hülle (Dextran und Hydroxyethyl-Stärke) eine Rolle spielt wurde nicht weiter untersucht<sup>9</sup>.

Ein weiterer Benefit der Verwendung zweier Quadrupole ist die Kompensation des Gradientenfeldes bei einer Winkeleinstellung von  $\beta = 90^\circ$ . Ist das Gradientenfeld ausgeschaltet, wirkt keine Kraft mehr, da sich die Partikel nur in einem homogenen Magnetfeld befinden. In Abschnitt 2.2 wurden Feldmessungen und NMR-Analysen zu dieser Feldkompensation durchgeführt und gezeigt, dass ein nichtkompensiertes Restfeld übrig

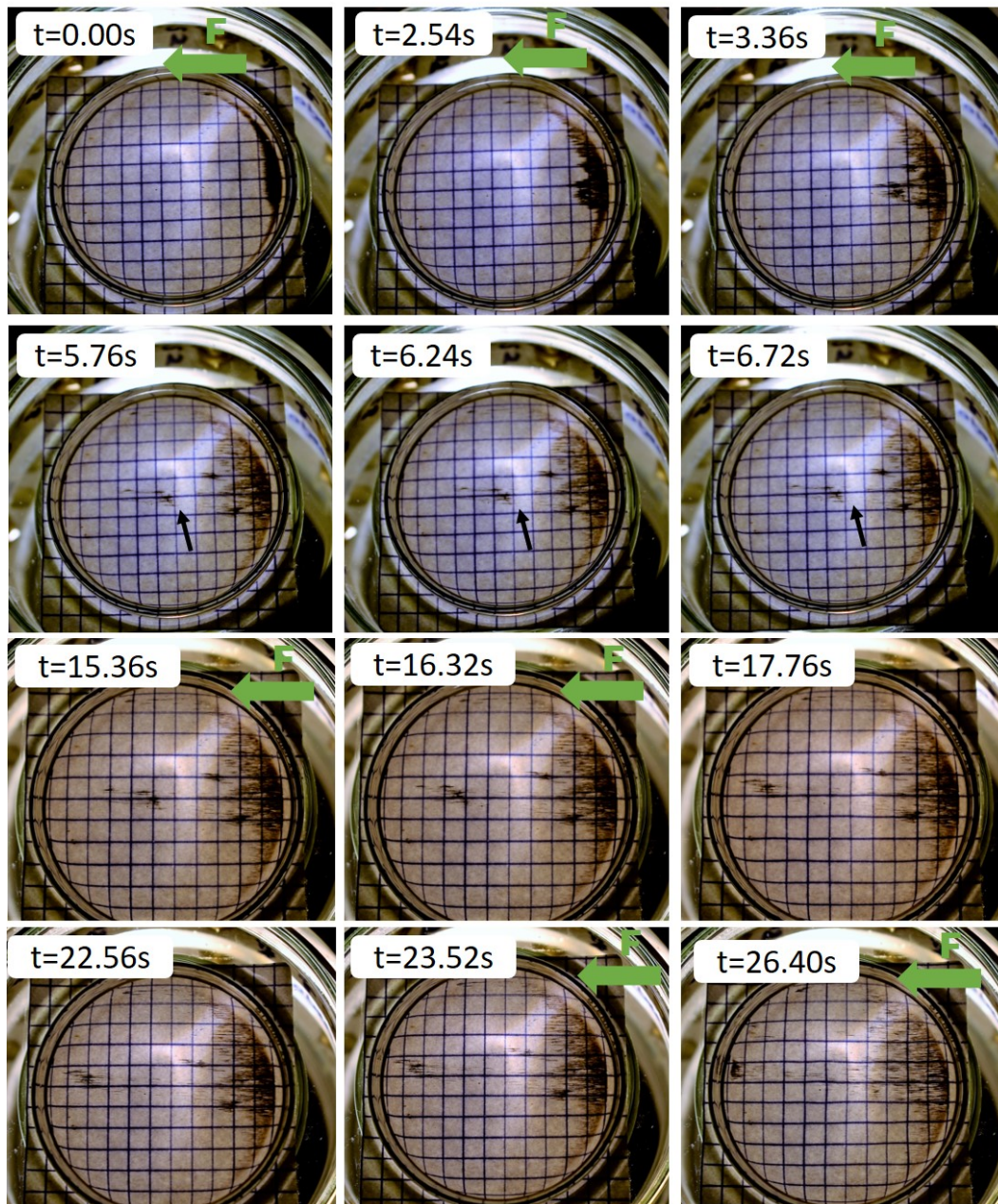
<sup>8</sup>Die Gradientenstärke ist abhängig von dem eingestellten Winkel  $\beta$ . Dieser wird manuell eingestellt und liefert einen Fehler in der eingestellten Gradientenstärke.

<sup>9</sup>Die Firma micrmod bietet ein neues Produkt mit demselben hohen Eisengehalt, aber einer Dextranhülle an (BNF-Dextran). Ein Vergleich der Geschwindigkeiten magnetischer Partikel mit derselben Matrix würde eine genauere Auskunft darüber geben, inwiefern die Matrix die magnetische Kraft beeinflusst.

blieb. Ob sich magnetische Partikel in diesem Führungssystem trotz dieses Restfeldes (NKQ) anhalten lassen, wird im folgenden Versuch überprüft. Dazu wurden Partikel der Sorte **A** mit einem sehr schwachen Gradienten  $G \approx 0,1 \text{ T/m}$  beschleunigt und durch die Einstellung von  $\beta = 90^\circ$  anschließend angehalten. Der Gradient wird schwach gewählt, da dies einen Winkel  $\beta$  nahe  $90^\circ$  einschließt. Da bei kleinen Winkeln (hohe Gradientenstärke) eine manuelle Drehung der Quadrupole relativ zu einander erschwert ist, erleichtert ein hoher Winkel eine schnelle, manuelle Einstellung der Gradientenstärke. Während des Beschleunigungs- und Anhaltvorgangs konnte ein Video aufgezeichnet werden, aus dem zwölf Bildsequenzen zu unterschiedlichen Zeitpunkten extrahiert wurden. Diese Bildsequenzen sind in Abbildung 5.23 dargestellt. Gezeigt ist eine Petrischale (Durchmesser  $D=50 \text{ mm}$ ) mit Wasser und Dodecan. Zum Zeitpunkt  $t = 0,00 \text{ s}$  befindet sich eine dunkle Suspension am rechten Rand dieser Petrischale. Die Quadrupole werden so eingestellt, dass zu diesem Zeitpunkt eine geringe Kraft (grüner Pfeil) entlang des dipolaren Feldes wirkt. Zum Zeitpunkt  $t = 5,7 \text{ s}$  wird die Kraft ausgeschaltet und die Partikel bleiben auf ihrer Position stehen (schwarzer Pfeil), bis zu einem späteren Zeitpunkt  $t = 15,36 \text{ s}$  die Kraft wieder eingeschaltet wird und ein zweiter Beschleunigungsvorgang stattfindet (zwischen der Bildsequenz bei  $t = 6,72 \text{ s}$  und  $t = 15,36 \text{ s}$  wurde die Kamera neu justiert). Zu einem weiteren Zeitpunkt von  $t = 17,76 \text{ s}$  wurde die Kraft ein weiteres Mal ausgeschaltet, die Partikel blieben wieder stehen und bei  $t = 23,52 \text{ s}$  wurde die Kraft eingeschaltet, um die Partikel zum linken Rand der Petrischale zu führen.

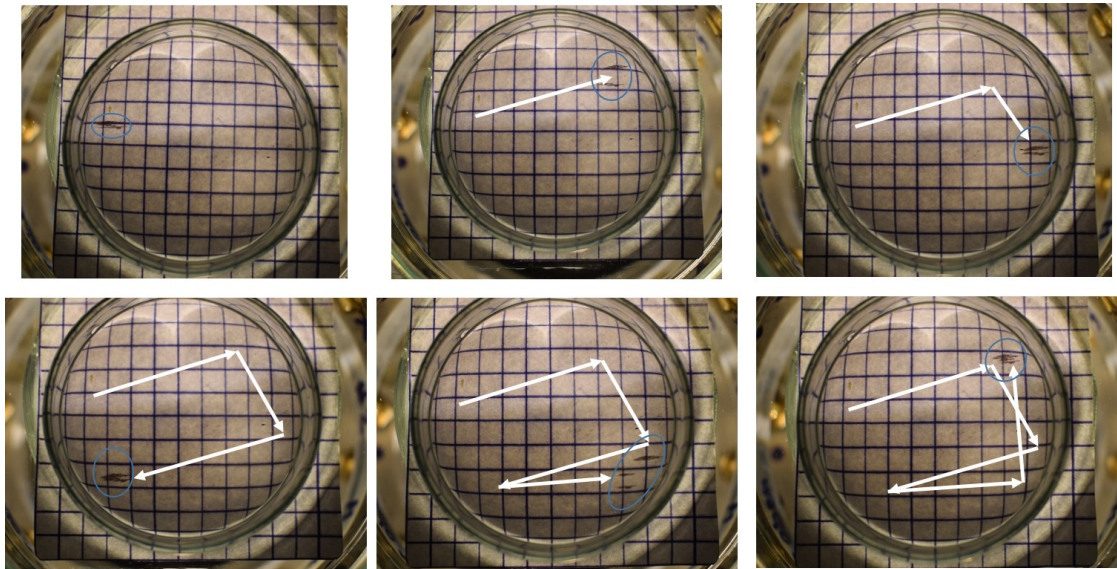
Aufgrund des schwachen Gradienten konnten in dieser Zeit nicht alle vorhandenen Partikel beschleunigt werden. Jedoch wurde in solch einer ersten Durchführung gezeigt, dass durch die Wahl von  $\beta = 90^\circ$ , keine Kraft mehr auf die Partikel ausgeübt wird.





**Abbildung 5.23:** Beschleunigungs- und Anhaltevorgang magnetischer Nanopartikel (Sorte A) im magnetischen Führungssystem. Zum Zeitpunkt  $t=0,00$  s (Bild 1) befindet sich die Partikelsuspension am rechten Rand der Petrischale (Durchmesser  $D=50$  mm, befüllt mit Dodecan und deionisiertem Wasser) und es wird eine schwache Kraft  $F$  (grüner Pfeil) entlang des dipolaren Feldes eingestellt. Die Bilder 2 und 3 ( $t = 2,54$  s und  $t=3,36$  s) zeigen den Beschleunigungsvorgang. Zum Zeitpunkt  $t=5,76$  s (Bild 4) wurde die Kraft ausgeschaltet und die Partikel blieben an ihrer Position (schwarzer Pfeil). Nach einer erneuten Justage der Kamera wurden die Partikel zum Zeitpunkt  $t=15,36$  s (Bild 7) ein weiteres Mal beschleunigt und zum Zeitpunkt  $t=17,76$  s angehalten. Auch bei diesem Vorgang behielten die Partikel ihre Position nach dem Ausschalten der Kraft bei. Die letzten zwei Abbildungen zeigen die Bewegung der Partikelschiffe bis zum linken Rand der Petrischale.

Zusammenfassend zeigten die bisherigen experimentellen Ergebnisse die prinzipielle Anwendbarkeit des Permanentmagnetsystem als Führungssystem magnetischer Nanopartikel. Das Ein- und Ausschalten der magnetischen Kräfte ermöglicht somit die Verwendung von Permanentmagneten im Magnetic Drug Targeting. Durch ihre gespeicherte magnetische Energie und dem Kerngedanken der Feldüberlagerung konnten sehr hohe magnetische Kräfte ohne elektrische Leistungen und die damit verbundenen Kühlsysteme erzeugt werden. Eine Führung von Nanopartikeln auf unterschiedlichen Trajektorien konnte bisher nicht geordnet durchgeführt werden, da viele Partikel während der Versuchsdurchführung auf den Boden der Petrischale absanken. Aufgrund der dadurch entstehenden unterschiedlichen Geschwindigkeiten verteilten sich die Nanopartikel durch die Lenkung mit den Gradienten in der gesamten Petrischale. Eine kontrollierte Bewegung lässt sich jedoch mit den schon in Kapitel 4 verwendeten Partikeln in der Größenordnung von  $30\mu\text{m}$  durchführen, wie in Abbildung 5.24 gezeigt. Aufgrund ihrer Größe, konnten wenige Partikel (blau eingekreist) auf der Wasseroberfläche platziert und mit einem schwachen Gradienten langsam über diese Oberfläche in unterschiedliche Richtungen kontrolliert geführt und fokussiert werden.



**Abbildung 5.24:** Führung magnetischer Mikropartikel ( $d=30\mu\text{m}$ ) mit einem schwachen Gradienten über eine Wasseroberfläche in einer Petrischale. Die Verwendung dieser Partikel zeigt eine langsame, kontrollierte Führung der Partikel in einer frei gewählten Trajektorie (weiße Pfeile).

# 6

## Fazit

In diesem abschließenden Kapitel wird die Dissertation mit einer Zusammenfassung der erzielten Ergebnisse abgeschlossen, gefolgt von einem Ausblick mit einer Diskussion über die laufenden und geplanten Verbesserungen der Experimente.

### Zusammenfassung

Innerhalb dieser Dissertation wurde ein neues, grundlegendes Konzept vorgestellt, welches die Möglichkeit bietet, das essentielle Forschungsziel der kontrollierten Bewegung nanodimensionierter, superparamagnetischer Partikel experimentell umsetzbar zu gestalten. Dieses Konzept konnte erfolgreich mit einer koaxialen Anordnung eines Magnet-systems aus Permanentmagneten realisiert und verifiziert werden. Permanente Magnete erzeugen zwar ausreichend starke Magnet- und Gradientenfelder, wurden aber in der Literatur durchweg als ungeeignet für diese Aufgabe angesehen, da sich ihre Magnetfelder nicht zeitlich beeinflussen lassen (z.B. an- und ausschalten). Mit dem hier vorgestellten ersten Prototypen des Führungssystems, konnte eine magnetische Kraft, die in ihrer Stärke skalierbar ist, erzeugt werden. In den folgenden Abschnitten wird eine kurze Zusammenfassung der bisherigen Ausarbeitung und Ergebnisse vorgestellt.

Die größte Hürde der berührungsfreien Führung superparamagnetischer Nanopartikel stellt die Erzeugung einer genügend starken magnetischen Kraft dar, welche über große Distanzen konstant bleibt. Da die magnetische Kraft proportional zum angelegten Gradienten und dem magnetischen Moment der Partikel ist, müssen beide Faktoren zur Maximierung der Kraft beachtet werden. Die grundlegende Idee hierfür ist die Überlagerung eines homogenen Magnetfeldes mit einem Quadrupolfeld, sodass ein linear ansteigendes



Feld erzeugt wird. Dadurch können Partikel aufgrund des homogenen Feldes aufmagnetisiert, sowie orientiert werden. Magnetische Partikel können somit als kleine Magnete angesehen werden, die aufgrund des konstanten Gradientenfeldes eine magnetische Kraft erfahren.

Im dritten Kapitel dieser Dissertation wurde dieses Konzept auf der Grundlage idealer, ineinander gesetzter Halbach-Zylinder theoretisch vorgestellt. Zur Generierung eines homogenen Feldes wurde ein Halbach-Dipol und zur Erzeugung des Gradientenfeldes ein Halbach-Quadrupol vorgeschlagen. Eine Anforderung an das System ist, dass das homogene Magnetfeld  $B_0$  stärker als das Gradientenfeld  $G$  an einer bestimmten Position sein muss, damit dort trotz des Gauss'schen Gesetzes  $\vec{\nabla} \cdot \vec{B} = 0$  der Gradient in nur eine Richtung dominierend wirkt.

Im Idealfall weisen solche Halbach-Zylinder kein äußeres Streufeld auf. Sie können deshalb ineinander angeordnet und relativ zu einander kräftefrei gedreht werden, was wiederum zu einer Änderung der Krafrichtung führt. Das resultierende Magnetfeld einer coaxialen Anordnung von Halbach-Zylindern ist abhängig von der Wahl ihrer Geometrien, weshalb die resultierenden Magnetfelder und folglich auch die magnetische Kraft analytisch beschreibbar ist. Die theoretischen Gleichungen zeigen, dass die Quadrupolkomponente, parallel zum homogenen Feld, den Hauptanteil zur magnetischen Kraft liefert und diese über das definierte Volumen konstant ist. Die Stärke der Kraft kann durch eine relative Drehung eines zusätzlichen zweiten Quadrupols (mit der passenden Geometrie) zum ersten Quadrupol skaliert werden. Durch eine beliebig einstellbare Gradientenstärke kann auch eine Überlagerung eines homogenen Feldes mit einem sehr schwachen Gradienten erfolgen, welcher zusätzlich durch eine relative Drehung zum Halbach-Dipol entlang unterschiedlicher Winkel eingestellt werden kann. Dies wiederum gibt die Möglichkeit einer Echtzeit Bildaufnahme magnetischer Partikel basierend auf der Kernspinresonanztomographie.

Um die theoretischen Gleichungen zu verifizieren, wurde zunächst ein Demonstrationsmodell aus einem Halbach-Dipol und nur einem Halbach-Quadrupol aufgebaut, welches ein homogenes Feld von  $B_0 = 99,9 \pm 1,0 \text{ mT}$  und einen Gradienten von  $G = 0,13 \pm 0,02 \text{ T/m}$  kreiert. Um solche Halbach-Systeme zu erstellen, wurde die Methode der sogenannten *NMR-Mandhalas* genutzt. Dabei wurden identische Permanentmagnete allein durch geeignete Positionierung zu Halbachringen zusammengefügt.

Mit diesem Gerät konnten Mikro- und Nanopartikel entsprechend den theoretischen Vorhersagen in einer Ebene von  $90 \times 90 \text{ mm}^2$  in einem Rechteck geführt werden. Einige dieser Partikel bildeten in diesem Magnetsystem Agglomerate aus. Da das Demonstrationsmodell nur eine geringe Höhe hat, konnte solch eine Formation aufgrund derselben



---

Polarisationsrichtung aller Partikel beobachtet werden. Zusätzlich wurde die Geschwindigkeit in Abhängigkeit der Partikelanzahl (Partikel mit einem Durchmesser von  $30\mu\text{m}$ ) ermittelt. Diese Abhängigkeit wies einen logarithmischen Verlauf auf und konnte mit theoretischen Gleichungen gut angepasst werden.

In Kapitel 5 wurde die Konstruktion und der Aufbau eines ersten vollständigen Prototypen aus einem Halbach-Dipol und zwei Halbach-Quadrupolen beschrieben, mit dem die Skalierung der Gradientenfelder möglich wurde. Der aufgebaute Halbach-Dipol generiert ein homogenes Feld von  $\bar{B}_y = 325,6 \pm 0,8 \text{ mT}$  und das Gesamtsystem einen maximalen Gradienten von  $G_{\text{max}} = 2,08 \pm 0,02 \text{ T/m}$ . Durch die relative Drehung beider Quadrupole um  $\beta = 90^\circ$  zu einander wurde nicht das gesamte Magnetfeld kompensiert, was durch eine NMR-Analyse bestätigt wurde. Mit einem sehr schwachen Gradienten ( $\beta$  nahe  $90^\circ$ ) konnte anschließend eine erste Testmessung zur Bildrekonstruktion mit einem einfachen NMR-Röhrchen (befüllt mit Wasser) durchgeführt werden. Jedoch zeigten sich während des Bildgebungsverfahrens (Drehung der Quadrupole) Frequenzverschiebungen, die durch winkelabhängige Inhomogenitäten bei schwachen Gradientenstärken entstanden sind. Da aber das Rekonstruktionsverfahren auf der Konstanz des Gradienten basiert, kam es zu Rekonstruktionsfehler im MR-Bild. Die Diskretisierung der Halbach-Zylinder entlang der  $z$ -Achse ist ein möglicher Grund für die entstehenden Inhomogenitäten bei einem schwachen Gradienten.

Dennoch konnte die magnetische Führung mit unterschiedlich hohen Kräften erfolgreich demonstriert werden. Beispielsweise wiesen Eisenoxid Partikel mit einem Durchmesser von  $d = 50 \text{ nm}$  und  $d = 20 \text{ nm}$  Geschwindigkeiten von 3 bis  $13 \text{ mm/s}$  (je nach Partikelanzahl) über eine Strecke von  $50 \text{ mm}$  bei einem maximalen Gradienten auf. Diese Geschwindigkeiten sind jedoch nicht nur ein Maß für die magnetische Kraft auf die Partikel, sondern deutet auch auf ihr hydrodynamisches Verhalten in einem solchen Magnetsystem hin. In einem weiteren Versuch wurden drei unterschiedlich starke Gradienten eingestellt und die Abhängigkeit der zugehörigen Geschwindigkeiten zweier Partikelsorten betrachtet. Die Abhängigkeit wies einen linearen Trend auf. Zusätzlich konnte ein wesentlicher Unterschied der Geschwindigkeiten im direkten Vergleich der beiden Partikelsorten, trotz desselben Durchmessers, beobachtet werden. Dies zeigt, dass nicht nur der Durchmesser, sondern auch die magnetischen Eigenschaften und die Synthese magnetischer Partikel (beispielsweise die Eisenkonzentration) eine wesentliche Rolle für die Ausbildung genügend hoher Kräfte tief im Körper einnehmen.

In einer Bildsequenz (extrahiert aus einem Video) konnte zusätzlich das Anhalten von geführten magnetischen Partikeln demonstriert werden. Durch den Nachweis, dass die magnetische Kraft in einem Permanentmagnetsystem zusätzlich ausgeschaltet werden

kann, bietet erst die Grundlage zur kontrollierten und fokussierten Steuerung nanodimensionierter Partikel.

## Ausblick

Ein wesentliches Problem während der Überprüfung der Funktionsfähigkeit des Prototypen stellten die Halbach-Quadrupole dar. Beide Quadrupole wurden jeweils aus rechteckigen Magneten, die zusätzlich in drei Schichten aufeinander befestigt worden sind, konstruiert. Die dadurch entstehenden Inhomogenitäten können zu einem relativ starken äußeren Streufeld führen, weshalb eine relative Drehung beider Quadrupole zueinander erschwert war (die Drehung beider Quadrupole um den Halbach-Dipol verlief annähernd kräftefrei). Aus diesem Grund musste eine provisorische Lösung gewählt werden, die jedoch ein exaktes Testen der Skalierbarkeit der Gradienten nicht ermöglichte.

In weiteren Optimierungsverfahren müssten zunächst weitere Untersuchungen des Magnetfeldes bei unterschiedlichen Winkeleinstellungen durchgeführt werden, um ein besseres Verständnis für die resultierenden Feldverläufe entlang aller Ebenen bei unterschiedlichen Winkeln zu erhalten. Des Weiteren könnte in das bestehende System passgenaue Eisenplättchen eingefügt werden, die zu einem homogeneren Magnetfeld und damit zu einer Verbesserung der Linearität des Feldverlaufs führen würden.

Es gibt aber auch adaptierte Rekonstruktionsverfahren, welche nichtlineare Magnetfelder berücksichtigen [71]. Durch die Verwendung verbesserter Algorithmen würde dies die MR-Bildgebung über ein größeres Probenvolumen, sowie an magnetischen Partikeln ermöglichen.

Um diese Probleme zukünftig zu vermeiden, sollten in einem Neuaufbau des Systems die Quadrupole aus oktogonalförmigen Magneten zusammengesetzt werden. Zusätzlich hängt die Qualität des MR-Bildes stark von der Probenposition entlang der z-Achse ab, weshalb ein Proben-Positioniertisch zur automatisierten Positionierung entwickelt werden sollte. Damit könnte die Probe ebenfalls schichtweise gescannt werden.

Die provisorische Halterung sollte durch eine motorgesteuerte Quadrupolbewegung, sowohl zueinander als auch miteinander, ersetzt werden, damit eine automatisierte Partikelbewegung und Aufnahme der MR-Bilder erfolgen kann. So könnten die Partikel mit einem großen Gradienten schnell an einen Ort bewegt und anschließend mit einem kleinen Gradienten (Partikel stehen still) per Bildgebung vermessen werden.

---

Aufgrund der einstellbaren Gradientenstärken kann ein solches System dazu verwendet werden, magnetische Partikel auf ihre mögliche biomedizinische Anwendung sowohl für das Magnetic Drug Targeting, als auch zur Anwendung als Kontrastmittel, zu überprüfen.

Außerdem wurden die bisherigen Versuche in einer Petrischale durchgeführt. Möchte man das MDT-Verfahren am menschlichen Körper anwenden, muss der Versuchsaufbau so geändert werden, dass ein Blutfluss simuliert und die magnetische Kraft auf Partikel in einer strömenden, viskosen Flüssigkeit getestet werden kann.

Da dieses Konzept auf Permanentmagneten beruht, kann es auf Ganzkörpersysteme für größere Versuchstiere oder sogar Menschen skaliert werden, ohne aufwendige Kühlsysteme zu benötigen und zu hohe Wärmebelastung von Probanden zu riskieren.

Eine weitere Fortführung des Projektes folgt ebenfalls aus der Skalierbarkeit eines solchen Magnetsystems hin zu kleineren Abmessungen. Die bisherigen Magnetanordnungen hatten ein Gewicht von ca. 10 kg (Kapitel 4) und ca. 100 kg (Kapitel 5). Durch eine Miniaturisierung der Systeme können zahlreiche weitere Anwendungen bedient werden. Eine wichtige Verwendung wäre die Bewegung von Zellen, welche während ihrer Züchtung magnetische Nanopartikel aufnehmen. Durch eine Gewichtsreduktion ( $< 50$  g), sowie durch einen flachen und kompakten Aufbau des MagGuider-Systems, können solche „Mini-Guider“ in den Objektisch eines Lichtmikroskops integriert werden. Die Halterung kann außerdem einfach in einem 3D-Drucker erstellt und mit handelsüblichen Permanentmagneten bestückt werden. Dies liefert eine kostengünstige und einfache Methode zur mikroskopischen Manipulierung magnetischer Zellen (wegen der Nanopartikel). Solch ein miniaturisiertes Modell wurde bereits entwickelt und seine Funktion nachgewiesen<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup>Derzeit wird ein solches Mikroskopie-MagGuider System kommerziell für eine Kleinserie entwickelt



# 7

## Anhang

### 7.1 NMR-Mandhalas

Man beachte, dass die Wahl des Koordinatensystems und die Abkürzungen zum Hauptteil der Dissertation abweichen, da der folgende Abschnitt aus [66] entnommen wurde.

#### Nomenklatur und Berechnung des magnetischen Flusses

Der Begriff NMR-Mandhala ist die Abkürzung für **M**agnetic **A**rrangement for **N**ovel **D**iscrete **H**albach **L**Ayout und ist eine spezielle Konstruktionsmethode von Halbach-Anordnungen, bei der  $n$  identische Magnete (Form und Richtung der Magnetisierung) genutzt werden. In Abbildung 7.1 ist das Koordinatensystem und die verwendeten Parameter in der Nomenklatur gezeigt. Wird ein Hohlzylinder aus  $n$  identischen Magneten aufgebaut, können drei unterschiedliche Magnete mit einem zirkular, rechteckigen oder polygonalen (mit  $n/2$  Ecken) Querschnitt. Die Anordnung der Magnete zu einem Dipol-Ring wie folgt konstruiert werden:

Der  $i$ -te ( $i = 0, 1, \dots, n - 1$ ) Magnet ist auf einem Radius  $r$  mit einem Winkel

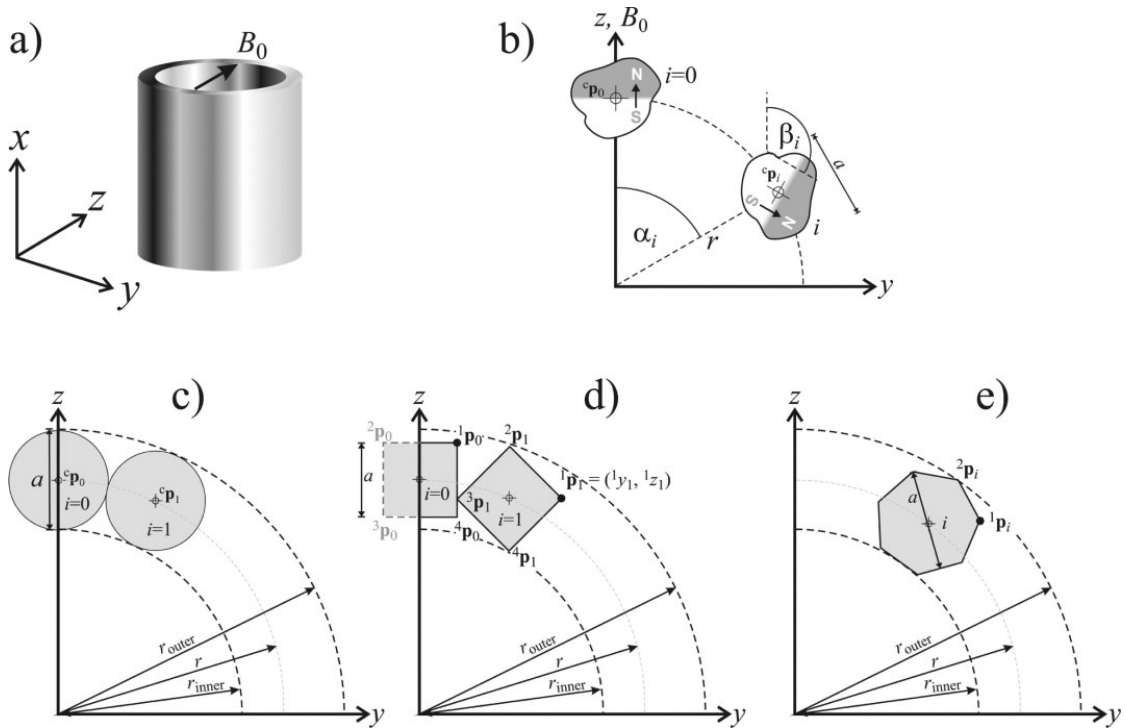
$$\alpha_i = 2\pi i/n \quad (7.1)$$

platziert und seine Magnetisierungsachse rotiert um

$$\beta_i = 2\alpha_i \quad (7.2)$$

bezüglich der  $z$ -Achse. Der Mittelpunkt des  $i$ -ten Magneten wird dann durch die Gleichung

$${}^c p_i = r \cdot \begin{pmatrix} \sin(\alpha_i) \\ \cos(\alpha_i) \end{pmatrix} \quad (7.3)$$



**Abbildung 7.1:** Nomenklatur: (a) zeigt das verwendete Koordinatensystem, wobei das erzeugte dipolare  $B_0$ -Feld wie in der NMR entlang der  $z$ -Achse gerichtet ist. (b) Positionierung identischer Magnete im Mittelpunkt  $c p_i$  mit einem Winkel  $\alpha_i$  auf einem Kreis mit dem Radius  $r$ . Der  $i$ -te Magnet wird um  $\beta_i = 2\alpha_i$  rotiert. (c) Konstruktion mit kreisförmigen, (d) mit quadratischen und (e) mit polygonalen Magneten [66].

bestimmt. In Tabelle 7.1 sind die resultierenden geometrischen Einschränkungen für die Magnetgröße  $a$ , den inneren und äußeren Radius und der Fläche aller Magnete, abhängig von Wahl der Magnetanzahl zusammengefasst. Zusätzlich gibt die Größe  $d$  den Abstand zwischen zwei einzelner Magnete an und es werden folgende Abkürzungen verwendet,

$$\Xi(n) := \frac{\cos(\frac{2\pi}{n}) - \sin(\frac{2\pi}{n}) - \sqrt{2} \cdot \sin(\frac{\pi}{4} - \frac{4\pi}{n})}{2 \cdot \cos(\frac{\pi}{4} - \frac{4\pi}{n}) + \sqrt{2}} \quad (7.4)$$

und

$$\Theta(n) := \begin{cases} \frac{\sin^2(\frac{2\pi}{n})}{2 \cos(\frac{2\pi}{n})} & \text{für } \frac{n}{2} \text{ gerade} \\ 2 \sin(\frac{\pi}{n}) \frac{\sin(\frac{2\pi}{n})}{\cos(\frac{2\pi}{n} + 1)} & \text{für } \frac{n}{2} \text{ ungerade.} \end{cases} \quad (7.5)$$

**Tabelle 7.1:** Zusammenfassung geometrischer Eigenschaften für Mandhalas, welche aus kreisförmigen, rechteckigen oder polygonalen Magneten gebaut werden sollen. Ist die Anzahl  $n$  der Magnete festgelegt, kann der Radius deren Zentren  $r$ , deren Größe  $a$  und der innere und äußere des Mandhala berechnet werden. Die Magnete besitzen dabei einen Abstand  $d$  zueinander. Desweiteren ist auch die Fläche  $A_m$  aller Magnete gegeben.

Eigenschaft	Kreise	Rechtecke	Polygone
Magnetgröße, $a$	$2r \sin(\frac{\pi}{n}) - d$	$2r \cdot \Xi(n) - d$	$2r \cdot \Theta(n) - d$
innerer Radius, $r_i$	$r \cdot (1 - \sin(\frac{\pi}{n}))$ $r - \frac{a+d}{2}$	$r \cdot (1 - \sqrt{2} \cdot \Xi(n))$ $r - \frac{a+d}{\sqrt{2}}$	$r \cdot (1 - \Theta(n) / \sin(\frac{2\pi}{n}))$ $r - \frac{a+d}{2 \sin(\frac{2\pi}{n})}$
äußerer Radius, $r_o$	$r \cdot (1 + \sin(\pi/n))$	$r \cdot (1 + \sqrt{2} \Xi(n))$	$r \cdot (1 + \Theta(n) / \sin(\frac{2\pi}{n}))$
Fläche aller Magnete $A_m$	$n\pi \frac{a^2}{4}$	$na^2$	$\frac{n^2 a^2}{16} \cot(\frac{\pi}{n})$
vertex Koordinaten $^j p_i$		$^c p_i + \frac{a}{\sqrt{2}} \cdot \begin{pmatrix} \cos(\frac{2j-1}{4}\pi - \frac{4\pi}{n}) \\ \sin(\frac{2j-1}{4}\pi - \frac{4\pi}{n}) \end{pmatrix}$ $j = 1, 2, 3, 4$ und $i = 0, 1, \dots, n-1$	$^c p_i + \Theta(n) \cdot \begin{pmatrix} \sin((2j+1) \cdot \frac{2\pi}{n}) \\ \cos((2j+1) \cdot \frac{2\pi}{n}) \end{pmatrix}$ $j = 1, \dots, n/2$ und $i = 0, 1, \dots, n-1$

## Magnetfeld eines einzelnen Mandhala entlang der x-Achse

Wird ein idealer Mandhala auf eine bestimmte Länge gekürzt, kann das Magnetfeld entlang der  $x$ -Achse berechnet werden, indem die Magnete durch Dipole im Mittelpunkt ( $^c p_i$ ) approximiert werden und das Fernfeld betrachtet wird.

In dieser Dipolnäherung kann das Magnetfeld eines Mandhala entlang der  $x$ -Achse geschrieben werden als

$$\vec{B}(x) = \frac{\mu_0}{4 \cdot \pi} \cdot \sum_{i=0}^{n-1} \frac{3 \cdot (\vec{m}_i \cdot \vec{n}_i) \cdot n_i - \vec{m}_i}{8\sqrt{r^2 + x^2}^3}, \quad (7.6)$$

mit  $\vec{m}_i$  als Vektor des magnetischen Momentes. Es wird angenommen, dass die Stärke aller Magnete  $i = 0, 1, \dots, n-1$  identisch ist  $|\vec{m}_i| = m$ , aber ihre Magnetisierungsrichtung variiert, bezüglich ihrer Position, charakterisiert durch den Einheitsvektor  $\vec{n}_i$  vom Zentrum des Aufbaus. Für diesen Vektor  $\vec{m}_i$  und dem Normalenvektor  $n_i$  (vom Ursprung des Koordinatensystems zum  $i$ -ten Dipol) gilt

$$\vec{m}_i = m \cdot \begin{pmatrix} 0 \\ -\sin(\beta_i) \\ \cos(\beta_i) \end{pmatrix} \quad (7.7)$$

und

$$\vec{n}_i = \frac{1}{\sqrt{r^2 + x^2}} \begin{pmatrix} x \\ r \cdot \sin(\alpha_i) \\ r \cdot \cos(\alpha_i) \end{pmatrix}. \quad (7.8)$$

Aus Symmetriegründen  $\sum_{i=0}^{n-1} \vec{m}_i = 0$  und aus Gleichung 7.6 folgt

$$\vec{B}(x) = \frac{\mu_0 \cdot n}{8 \cdot \pi} \cdot \frac{3 \cdot m \cdot r^2}{(r^2 + x^2)^{5/2}} \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix}. \quad (7.9)$$

Die  $x$  und  $y$  Komponenten des Feldes heben sich auf und es bleibt nur noch die  $B_z$ -Komponente vorhanden, wie für einen Halbach-Dipol zu erwarten ist. Das magnetische Moment ist definiert als  $m = M \cdot V$ , wobei  $M$  und  $V$  die Magnetisierung und das Volumen der Magnete ist. Für kubische Magnete kann das Volumen über die Gleichung in Tabelle ?? bestimmt werden, was den Ausdruck  $m = M \cdot (2 \cdot \Xi(n))^3$  liefert. Mit dem Wert der Remanenz  $B_R = \mu_0 \cdot M$  der individuellen Magnete, erhält man

$$B_z(x) = \frac{(3/\pi) \cdot n(\Xi(n))^3}{(1 + (\frac{x}{r})^2)^{5/2}} \cdot B_R. \quad (7.10)$$

Die Koeffizienten sind unabhängig von dem Radius  $r$ , was bedeutet, dass für eine gegebene Magnetanzahl  $n$ , der Radius erhöht werden kann, ohne einen Verlust des Magnetfeldes, wenn die Dimensionen der Magnete übereinstimmend erhöht werden. Oder anders ausgedrückt: Für das selbe magnetische Feld kann der Radius verdoppelt werden, aber das Volumen und daher das Gewicht der korrespondierenden Magnete müssen um das achtfache erhöht werden um das selbe Magnetfeld im Zentrum zu gewinnen. Die Handhabung großer Magnete kann gefährlich sein, deshalb sollte genau überlegt werden, inwiefern der Radius eines Mandhalas gesteigert werden muss.

Die Gleichung 7.10 kann genutzt werden, um die Flussdichte im Zentrum des Mandhalas nur aus der gegebenen Remanenz der Magnete berechnen zu können. Dazu wird in Tabelle 7.2 für die Magnetanzahl von  $n = 8$  bis 80, die Werte für die geometrischen Faktoren von kubisch-, Prisma- und zylindrisch-geformte Magnete aufgelistet.



**Tabelle 7.2:** Dimensionslose Umrechnungsfaktoren zwischen der Remanenz  $B_R$  des Magnetmaterials und der maximalen Flussdichte im Zentrum der Mandhala als Funktion der Anzahl ihrer Magnete  $n$ .

	kubisch-geformte Magnete	Prisma-geformte Magnete	Zylinder Magnete
$n$	$\frac{3 \cdot n \cdot (\Xi(n))^3}{\pi} \cdot 10^3$	$\frac{3 \cdot n \cdot (\Theta(n))^2 \cdot \Xi(n)}{8 \cdot \pi \cdot \tan(2 \cdot \pi/n)} \cdot 10^3$	$\frac{3}{4} \cdot n \cdot \sin(\frac{\pi}{n})^2 \cdot \Xi(n) \cdot 10^3$
8	337,613	337,613	310,660
16	60,853	73,456	72,396
24	24,275	31,449	31,260
32	12,863	17,340	17,283
40	7,925	10,955	10,932
48	5,355	7,359	7,528
56	3,855	5,501	5,495
64	2,905	4,189	4,186
72	2,267	3,296	3,294
80	1,817	2,661	2,659

## 7.2 Zusätzliche Angaben zu den verwendeten Partikeln

Die kommerziell erworbenen Partikel wurden von der Firma micromod Partikeltechnologie GmbH hergestellt. Auf ihrer Web-Seite <https://www.micromod.de/> wurden folgende Informationen zu diesen Partikel bereitgestellt:

### Magnetische Polymilchsäure-Partikel (PLA-M)

Diese Partikel bestehen aus Magnetit (ca. 40% w/w) in einer Matrix of Poly(D,L-milchsäure) mit einer Molmasse von 17.000 Da. Der Durchmesser beträgt  $30\mu\text{m}$  (variierender Größenbereich  $20\mu\text{m}$  bis  $50\mu\text{m}$ ), Oberflächengruppe OH, die Dichte  $1300\text{ kg/m}^3$  und die Magnetisierung  $M = 4,3\text{ Am}^2/\text{kg}$  Partikel bei  $B_0=0,1\text{ T}$ . Die Form der Partikel wird als sphärisch angegeben.

Sie sind auf dem Gebiet des magnetischen Drug-Targetings in Verbindung mit kontrollierter Wirkstofffreisetzung etabliert (die Halbwertszeit der Partikel hängt unter in vivo-Bedingungen maßgeblich von der Molmasse des Polymers ab.).

Produktnummer: 12-00-304

### Magnetische Polystyrolpartikel (micromer®-M)

Monodisperse Partikel, die aus einer organischen Styrol-Maleinsäure-Copolymer-Matrix bestehen, die von nanoskaligem Eisenoxid umgeben ist. Die verwendeten Partikel besitzen einen Durchmesser von  $3\mu\text{m}$  (keine Standardabweichung angegeben) und sind

mit einer Oberflächengruppe  $\text{NH}_2$  modifiziert. Sie besitzen eine sphärische Forme, eine Dichte von  $1100 \text{ kg/m}^3$  und eine Magnetisierung  $M(0, 1 \text{ T}) = 5,4 \text{ Am}^2/\text{kg}$ . Sie werden abschließend mit einer Polymerschicht umhüllt, die das Magnetit einkapselt und gleichzeitig chemische Funktionalitäten einführt. Sie können einfach mit konventionellen Permanentmagneten separiert werden.

Produktnummer: 08-01-303

#### **Magnetische Dextran-Nanopartikel (nanomag®-D)**

Die Partikel werden mittels Core-Shell-Methode mit einem Magnetitkern und einer Dextranhülle hergestellt. Sie bestehen aus 75-80% (w/w) Magnetit in einer Matrix aus Dextran (40.000 Da) und sind mit der Oberflächengruppe OH modifiziert.

Die Partikel besitzen einen Durchmesser von 130 nm, einer Dichte von  $2500 \text{ kg/m}^3$  und eine Magnetisierung von  $M(0, 1 \text{ T})=53 \text{ Am}^2/\text{kg}$  Eisen. Die Partikelform ist als clusterförmig bezeichnet.

#### **Superparamagnetische Dextran-Nanopartikel (nanomag®-D-spio)**

Diese Partikel sind mit Durchmessern von 20 nm, 50 nm und 100 nm erhältlich. Laut Angabe können sie nicht mit konventionellen Permanentmagneten, sondern nur in einem Hochgradientenmagnetfeld separiert werden. Sie werden durch die Fällung von Eisenoxid in Gegenwart von Dextran hergestellt. Funktionalisierte nanomag®-D-spio bestehen in Abhängigkeit ihrer Oberflächenmodifikation und ihrem Durchmesser aus ca. 55-85% (w/w) Eisenoxid in einer Matrix aus Dextran (40.000 Da).

Partikel mit einem Durchmesser von 100 nm (Größenbereich variiert von 60 bis 120 nm) besitzen eine Dichte von  $1400 \text{ kg/m}^3$ , eine Magnetisierung von  $M(0, 1 \text{ T})=58 \text{ Am}^2/\text{kg}$  Eisen und sind clusterförmig.

Partikel mit dem angegebenen Durchmesser von 50 nm (variierender Bereich von 50 bis 110 nm) besitzen dieselbe Dichte und einen leicht geringeren Magnetisierungswert von  $M(0, 1)=56 \text{ Am}^2/\text{kg}$  Eisen.

Die Magnetisierung der 20 nm großen Partikel ändert sich auf  $M(0, 1 \text{ T})=54 \text{ Am}^2/\text{kg}$  Eisen. Die Eisenkonzentration beträgt  $2,4 \text{ mg/ml}$ . Der hydrodynamische Radius dieser Partikel kann von 20 bis 100 nm variieren.

Laut Angabe werden diese Partikel vorrangig für Detektionszwecke in der Kernresonanztomographie oder in Magneto-Immunoassays eingesetzt. Die Oberflächengruppe der verwendeten Partikel ist OH .

#### **Bionisierte NanoFerrit-Partikel (BNF-Partikel)**

Sie werden mittels Core-Shell-Verfahren hergestellt und besitzen einen Kern aus 75-80% (w/w) Magnetit und einer Hülle aus Hydroxyethyl-Stärke. Der Durchmesser beträgt 100 nm und die Oberfläche ist mit einer OH-Gruppe modifiziert. 100 nm - BNF-Partikel können mit konventionellen Permanentmagneten separiert werden. Sie sind clusterförmig, die Dichte beträgt  $3200 \text{ kg/m}^3$  und die Magnetisierung  $M(0, 1 \text{ T})=49 \text{ Am}^2/\text{kg}$  Eisen. Die Eisenkonzentration beträgt  $15 \text{ mg/ml}$ .

Produktname: 10-00-102

#### **Cobalt Eisen Partikel**

Diese Partikel wurden von der Arbeitsgruppe Tremel der Johannes Gutenberg-Universität synthetisiert und bereitgestellt. Der Durchmesser beträgt 75 nm (Variation von 50 bis 100 nm), die Dichte  $5300 \text{ kg/m}^3$  und die Magnetisierung  $M(0, 1 \text{ T})=65 \text{ Am}^2/\text{kg}$  Partikel.

### **7.3 Bestimmung der Geschwindigkeiten im Magnetsystem aus einem Dipol und einem Quadrupol**

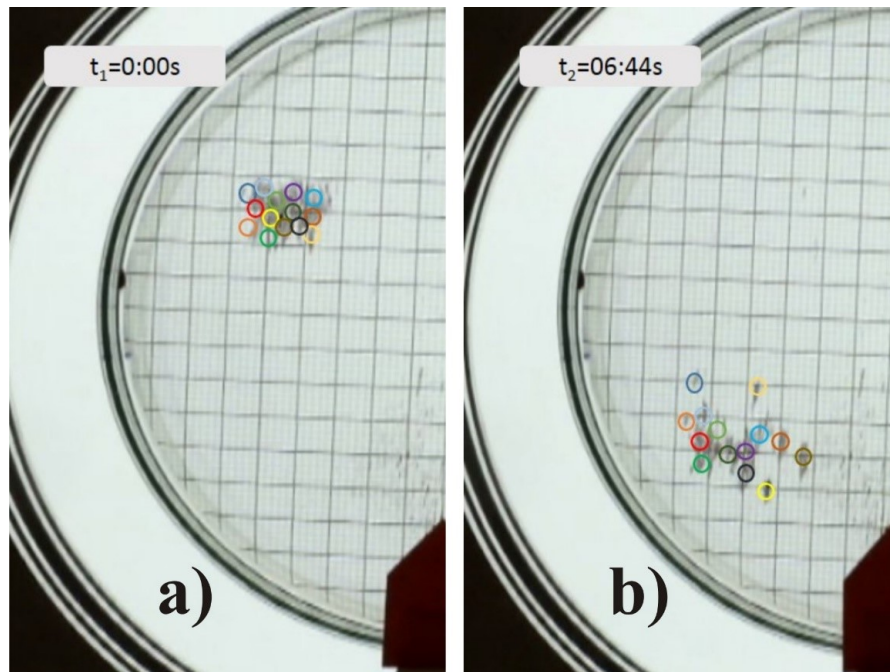
Alle angegebenen magnetischen Partikel weisen ein unterschiedliches Verhalten während der Führung durch das Magnetsystem. Da die Geschwindigkeit einzelner Partikel nicht bestimmt werden kann, wird im folgenden Abschnitt erläutert, wie die Geschwindigkeiten einzelner Partikelsuspensionen ermittelt wurde. Als Trägerflüssigkeit wurde in allen Versuchen Dodecan und deionisiertes Wasser verwendet.

#### **30 $\mu\text{m}$ -PLA-M**

Diese Partikel blieben an der Schnittstelle zwischen Dodecan und Wasser. Ihre Bewegungen waren schnell genug, um ein Video aufzunehmen. Aus verschiedenen Schnappschüssen konnten einzelne Partikelklumpen eindeutig verfolgt werden (siehe Abbildung 7.2). Ihre Verschiebungen wurden in acht Bildern ermittelt, aus denen eine mittlere Geschwindigkeit und ihre Standardabweichung berechnet wurden.

#### **3 $\mu\text{m}$ -micromer®-M**

Beim Einspritzen der Partikel in die Flüssigkeit, fächerten sie schnell in Richtung der Magnetkraft auf, sanken aber auch schnell auf den Boden der Petrischale. Sobald sie den

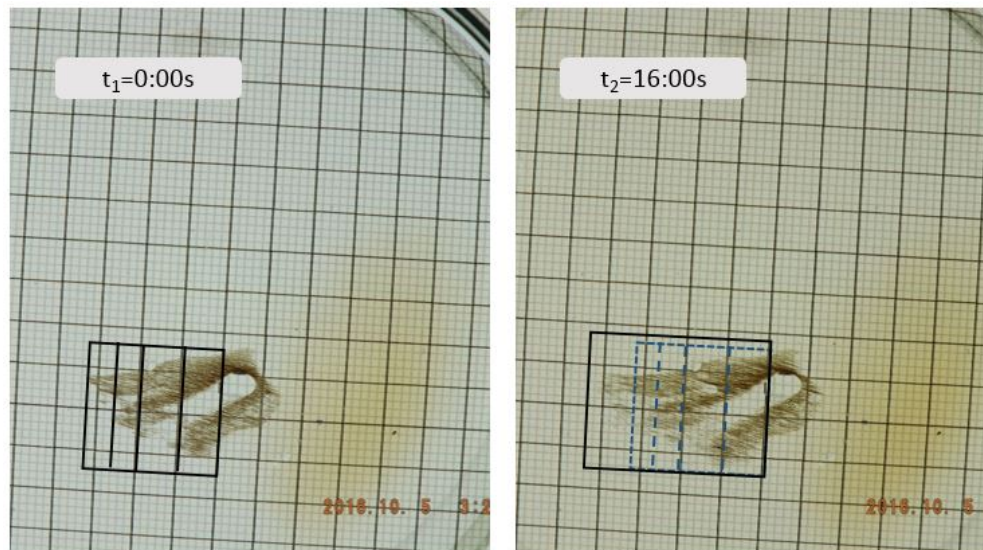


**Abbildung 7.2:** Bildausschnitte der Bewegung der  $30\ \mu\text{m}$  großen Partikel aus einem Video für die Zeiten a)  $t_1=0:00\text{ s}$  und b)  $t_2=6:44\text{ s}$ . Der Partikeltröpfchen wurde in 14 Areale (bunt eingekreist) unterteilt und konnten innerhalb des Videos verfolgt werden. Es konnten Geschwindigkeiten einzelner eingekreister Partikelschiffe berechnet und daraus ein Mittelwert und Standardabweichung für den gesamten Partikeltröpfchen ermittelt werden.

Boden erreicht hatten, zeigten sie nur eine vergleichsweise geringe Tendenz zur Bewegung. Die Abbildung 7.3 zeigt die Projektion der anfänglichen Bewegung der Partikel, während sie durch die Flüssigkeit absinken. Obwohl sich die Form dieser U-förmigen Figur im Laufe der Zeit langsam verändert hat, war es sehr schwierig, zuverlässige Merkmale zu erkennen. Dennoch wurden in Abb. 7.3 einige Fronten durch Kästchen und horizontale Erweiterungen zur Berechnung der Durchschnittsgeschwindigkeit und ihrer Standardabweichung markiert. Dieser Wert weist jedoch einen großen systematischen Fehler auf.

### 130 nm - nanomag<sup>®</sup>-D

Während diesem Experiment sanken die meisten Partikel auch auf den Boden der Schale, wo sie mit der Glasoberfläche zu interagieren schienen (siehe Abbildung 7.4). Wurde die magnetische Kraft ausgeübt, sah es so aus, als ob sich eine Schicht über der unteren Schicht (wie eine abwickelnde Teppichrolle) gleichmäßig mit einer deutlichen Front zu bewegen begann. Diese Front konnte in vier aufeinanderfolgenden Schnappschüssen markiert werden, und unter der Annahme einer linearen Ausbreitung wurde die Geschwin-



**Abbildung 7.3:** Bildausschnitte der Bewegung der  $3\mu\text{m}$  großen Partikel aus einem Video zu den Zeiten a)  $t_1=0:00\text{s}$  und b)  $t_2=16:00\text{s}$ . Eine Bewegung der Partikel kann deutlich erkannt werden, die Zuordnung der Partikel ist jedoch schwierig. Es wurden Partikel in vier markierten Bereichen optisch ausgewählt und zur Abschätzung der Geschwindigkeiten verwendet.

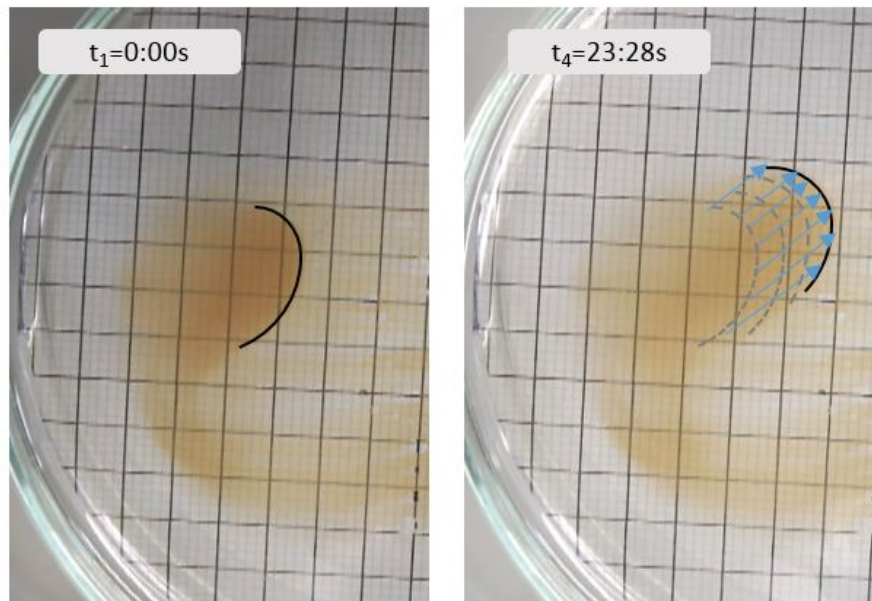
digkeit mehrerer Punkte an jeder Front berechnet. Aus diesen vier Werten wurden der Mittelwert und die Standardabweichung ermittelt.

#### 50 nm - nanomag®-D-spio

Wenn ein Tropfen der Lösung an der Grenzfläche zwischen Wasser und Dodecan eingespritzt wurde, sanken die Partikel sofort auf den Boden der Schale, wo sie sich ausbreiteten (siehe Abbildung 7.5). Dabei bildete sich eine (durch eine Ellipse angenäherte) Schicht. Diese Ellipse ändert ihren Schwerpunkt (Ursprung) und die Fläche unter Anwendung der magnetischen Kraft. Für eine Abschätzung der Durchschnittsgeschwindigkeit wurde die Bewegung des Mittelpunktes der Ellipse gewählt und der Fehler aus der minimalen Geschwindigkeit an der oberen Kante geschätzt.

#### CoFe 75 nm

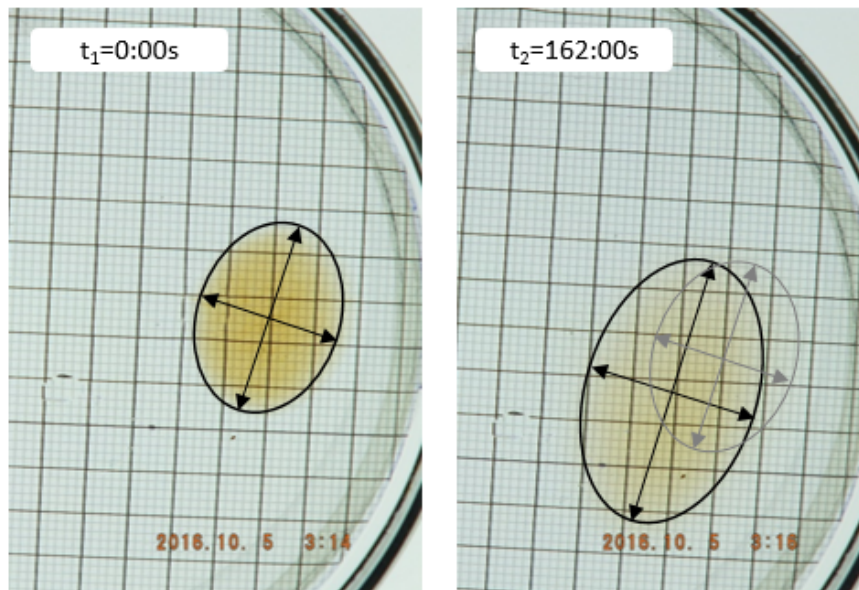
Da diese Partikel zur Bildung von Agglomeraten neigen, wurden sie vor dem Experiment 10 Minuten im Ultraschallbad behandelt. Ihre lipophile Beschichtung ermöglichte eine sehr einfache Anwendung, da sie sich in der oberen Dodecan-Schicht haften blieben. Wie bei den  $30\mu\text{m}$ -Partikeln zeigten sie Geschwindigkeiten, mit denen ein Video aufgenommen werden konnte. Im Gegensatz zu den  $30\mu\text{m}$ -Partikeln zeigten sie eine stärkere Tendenz, zu sehr langen Ketten mit entsprechend höheren Geschwindigkeiten



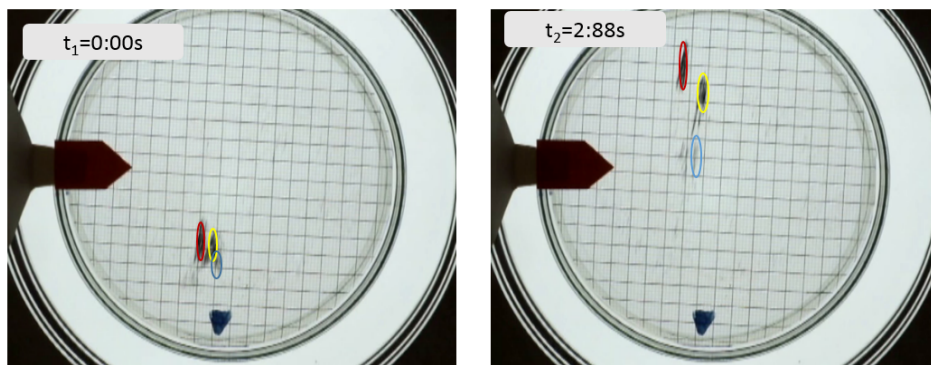
**Abbildung 7.4:** Bildausschnitte der Bewegung der  $3\ \mu\text{m}$  großen Partikel aus einem Video zu den Zeiten a)  $t_1=0:00\ \text{s}$  und b)  $t_4=23:28\ \text{s}$ . a) Angabe der Markierung der Front mit einer maximalen Partikeldichte. b) Bewegung der Markierung zum Zeitpunkt  $t_4$  (durchgezogene Linie). Die drei gestrichelten Linien zeigen die Position der Teilchenfront zu den Zeitpunkten  $t_1$ ,  $t_2 = 6 : 44\ \text{s}$  und  $t_3=14:68\ \text{s}$

(wahrscheinlich aufgrund ihres höheren magnetischen Moments) zu agglomerieren. Zwar konnten einzelne Partikel nicht erkannt werden, jedoch entstanden (ähnlich wie bei den  $30\ \mu\text{m}$ -Partikeln) einzelne Partikelschiffe, die sich als Flottile bewegte. Die Geschwindigkeitsanalyse wurde identisch zu den  $30\ \mu\text{m}$ -Partikel durchgeführt.





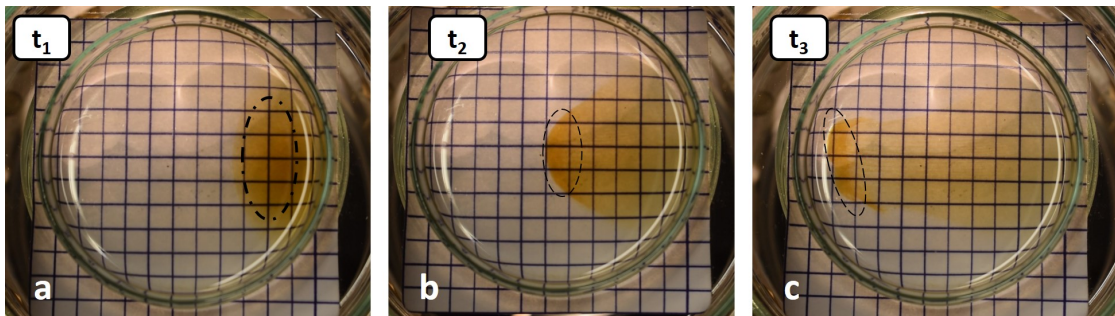
**Abbildung 7.5:** Bildausschnitte der Bewegung der 50 nm großen Partikel aus einem Video zu den Zeiten a)  $t_1=0:00$  s und b)  $t_2=162:00$  s. Zu beiden Zeitpunkten war der Partikel durch eine Ellipse mit Achsen markiert. Der Schnittpunkt der Achsen entspricht dem Schwerpunkt, der sich zeitlich in Richtung der angelegten Kraft bewegt, während die Partikel am oberen Rand ihre Position nur geringfügig verändern.



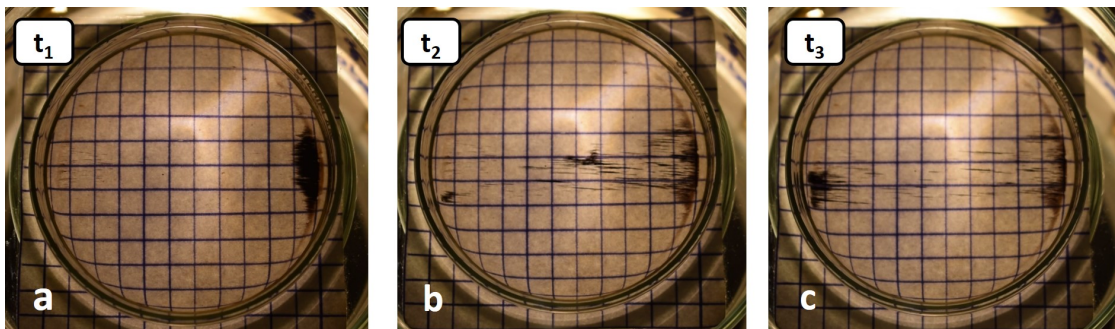
**Abbildung 7.6:** Bildausschnitte der Bewegung der 50 nm großen Partikel aus einem Video zu den Zeiten a)  $t_1=0:00$  s und b)  $t_2=2:88$  s. In diesen beiden Bildern ist die starke Tendenz dieser Teilchen, lange Ketten zu bilden, deutlich zu sehen. Die Geschwindigkeit der Ketten scheint eine gute Korrelation zu ihrer Länge zu haben. Die einzelnen Ketten wurden durch Ellipsen angenähert. Die Verschiebung der Zentren dieser Ellipsen wurde zur Berechnung der individuellen Geschwindigkeiten verwendet.

## 7.4 Geschwindigkeitsbestimmung im Magnetsystem aus einem Dipol und zwei Halbach-Quadrupolen

In den Geschwindigkeitsbetrachtungen wurden hauptsächlich die Partikel nanomag®-D-spio mit unterschiedlichen Durchmessern und die Partikel BNF-Starch verwendet. Während die BNF-Starch einzelne Partikelketten ausbildete (ähnlich der CoFe-Partikel), breitete sich die Suspension als homogene Partikeldichte aus. In beiden Fällen bewegten sich unter angelegter Kraft einige Partikel sehr schnell auf der Grenzfläche von Dodecan zu Wasser und andere Partikel sanken auf den Boden ab und bewegten sich kaum oder gar nicht. Die Geschwindigkeiten der Partikel des Produktes nanomag-D-spio wurde analog den obigen Angaben berechnet.



**Abbildung 7.7:** Bewegung der magnetischen Partikel „nanomag-D-spio“. Die einzelnen Partikel sind ununterscheidbar. Die Partikellösung breitet sich mit einer erhöhten Konzentration an der Front aus. Die berechnete Geschwindigkeiten beziehen sich auf die eingekreiste Partikeldichte.



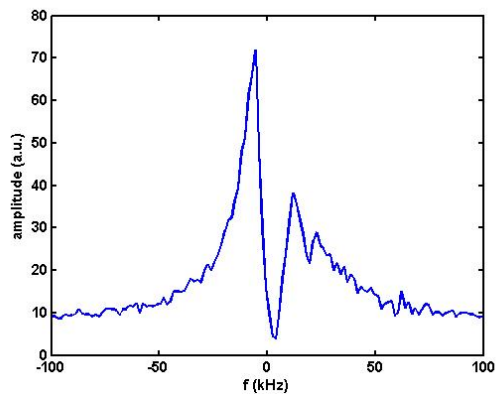
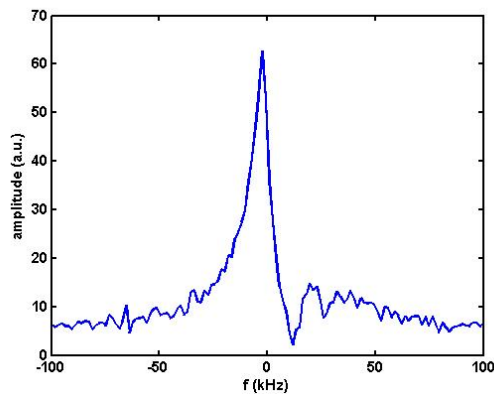
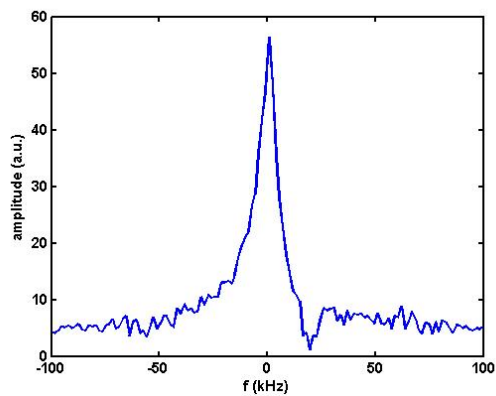
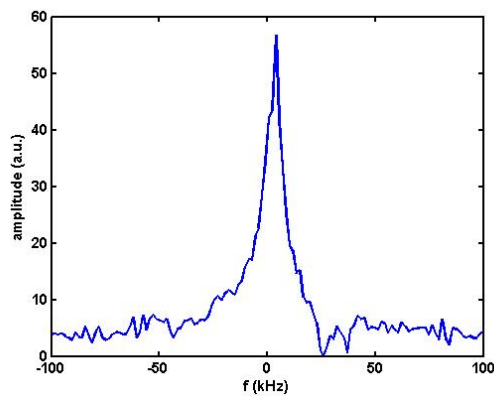
**Abbildung 7.8:** Bewegung der magnetischen Partikel „BNF-Starch“. Da dieser Partikeltyp einzelne erkennbare Partikelstrukturen bildet, die sich weitestgehend separat bewegen, konnten Geschwindigkeiten einzelner Schiffe (vergleiche CoFeO-Partikel) bestimmt und der Mittelwert aller Partikel gebildet werden.

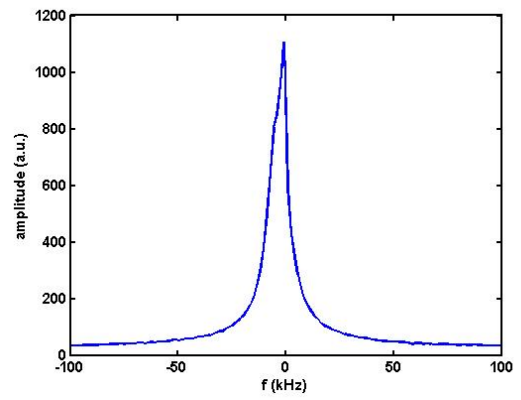
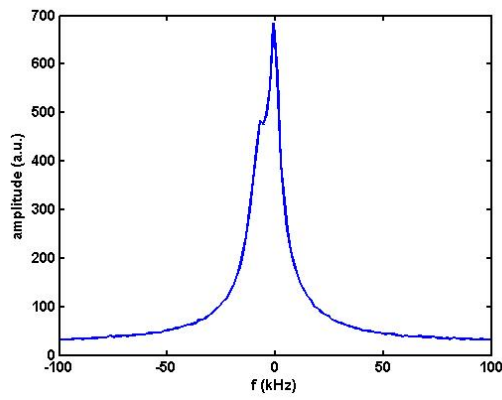
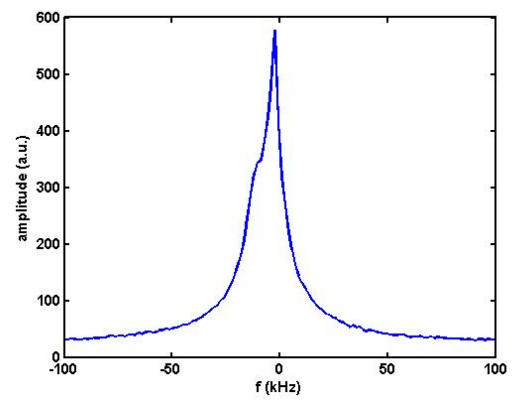
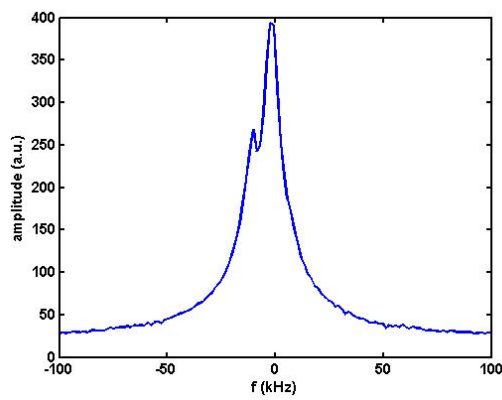
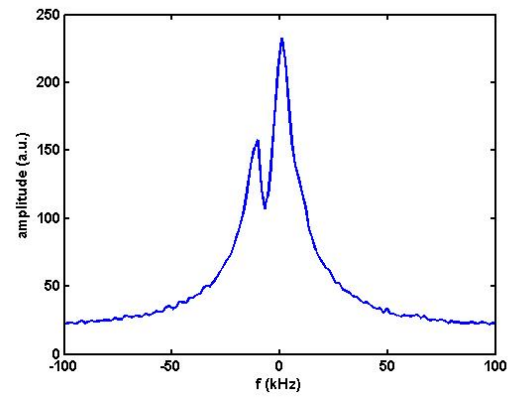
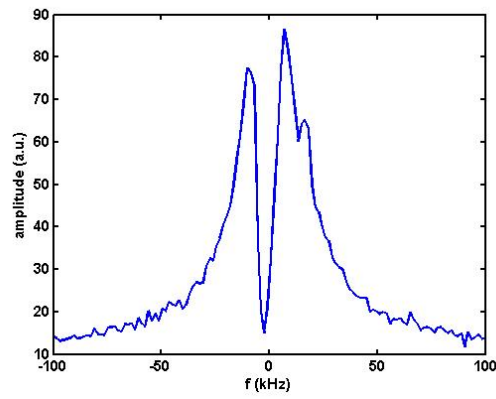


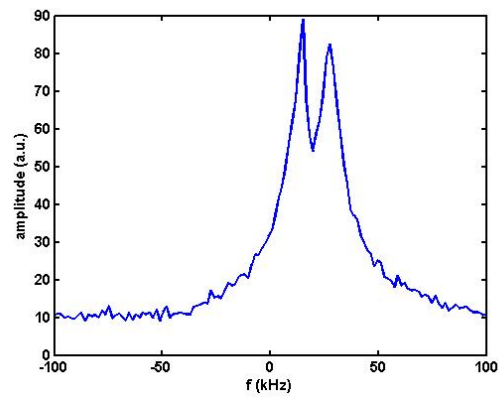
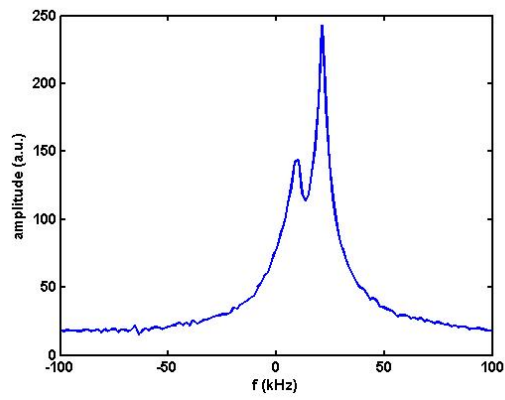
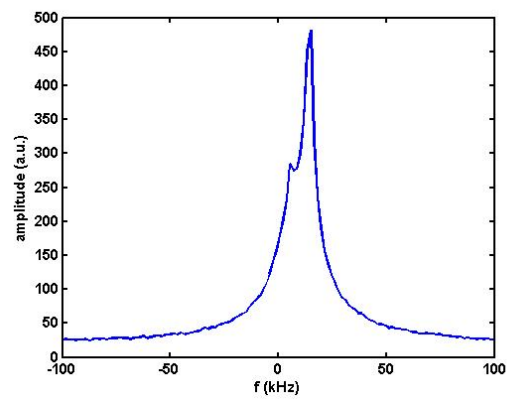
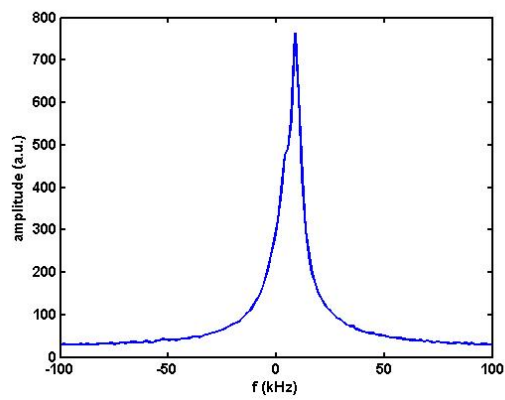
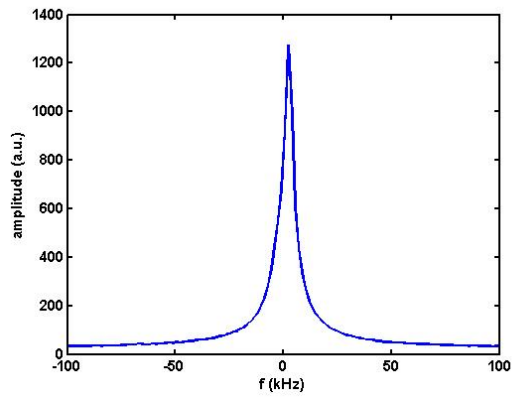
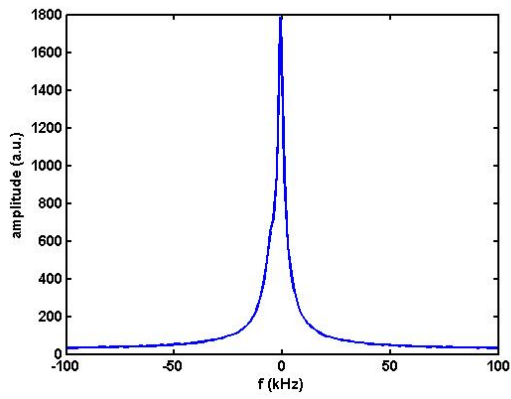
## 7.5 Projektionen

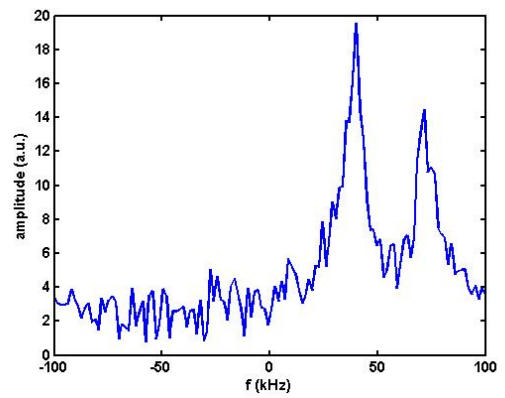
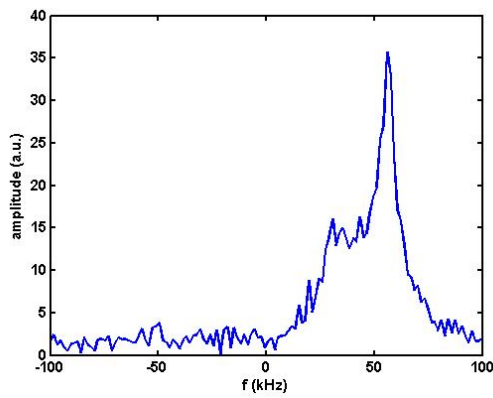
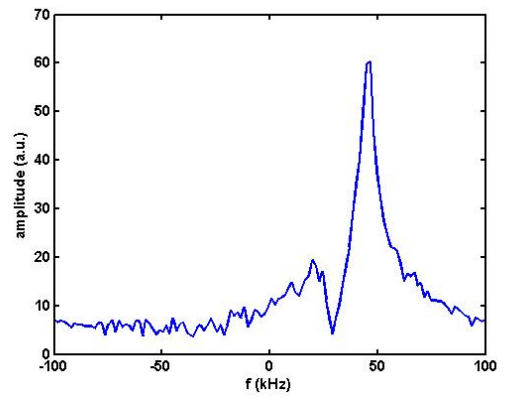
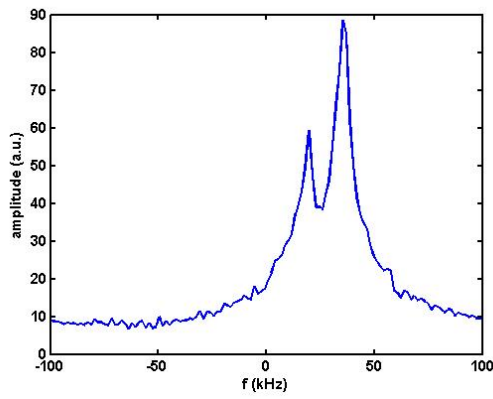
In den folgenden Abschnitten befinden sich die aufgenommenen 23 Projektionen in einem Bereich von  $0^\circ$  bis  $180^\circ$  mit einer berechneten Gradientenstärke von ca.  $G = 0,08 \text{ T/m}$ . Das zur Bildgebung verwendete NMR-Röhrchen hat einen Durchmesser von  $d=6,0 \text{ mm}$ .

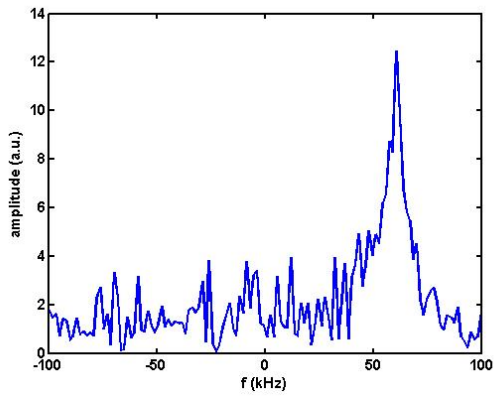
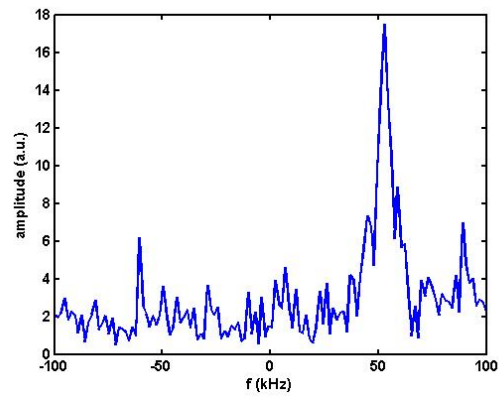
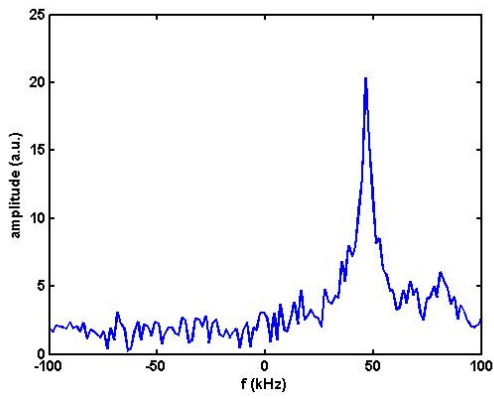
### 7.5.1 Wasserprobe



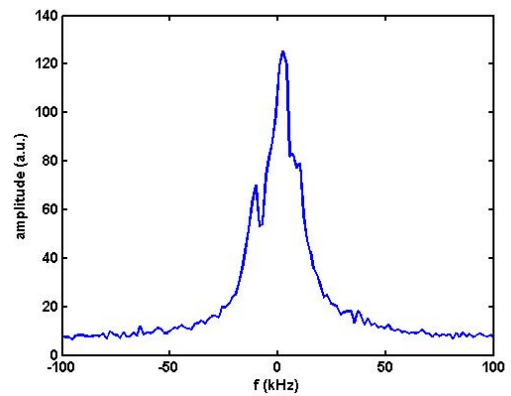
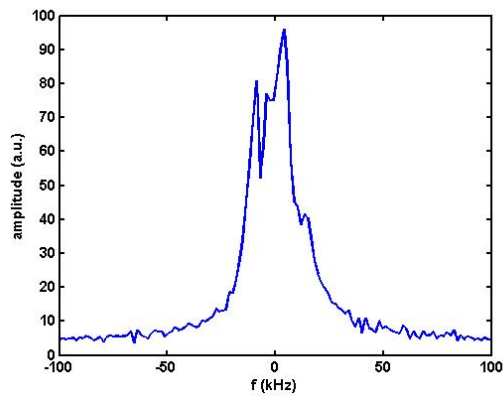
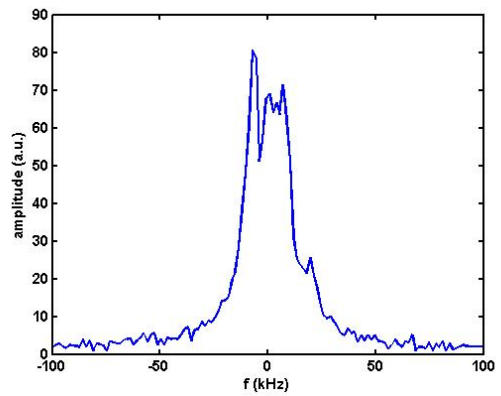
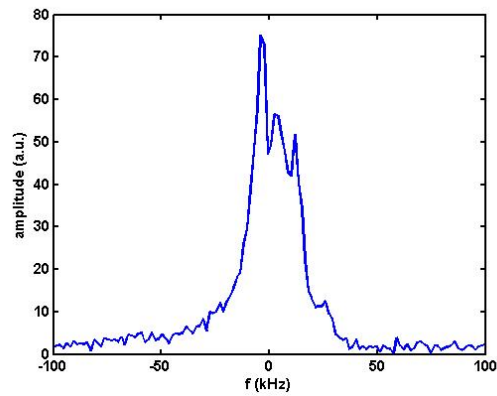
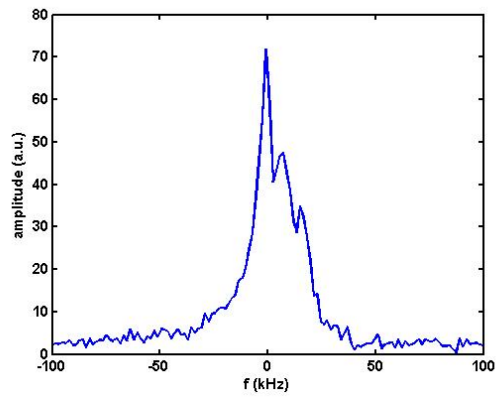
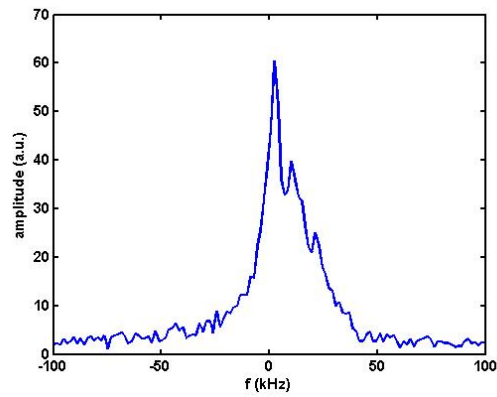


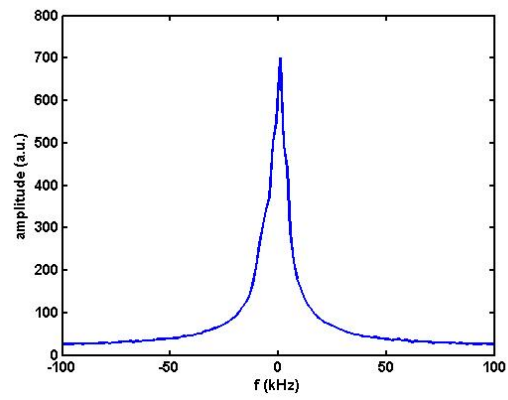
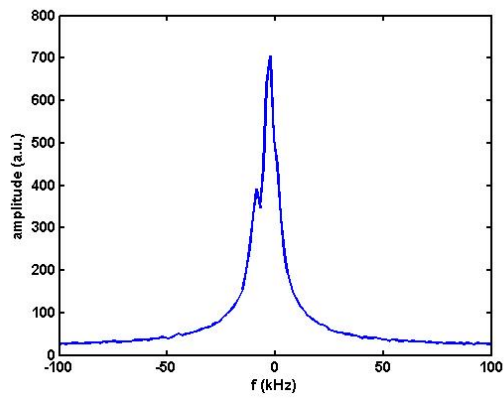
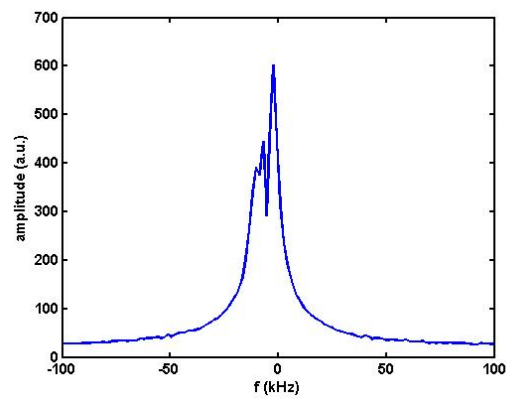
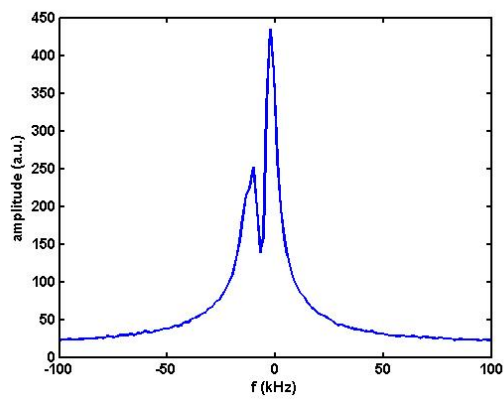
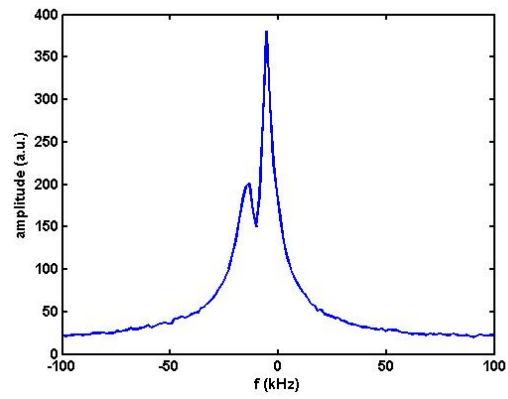
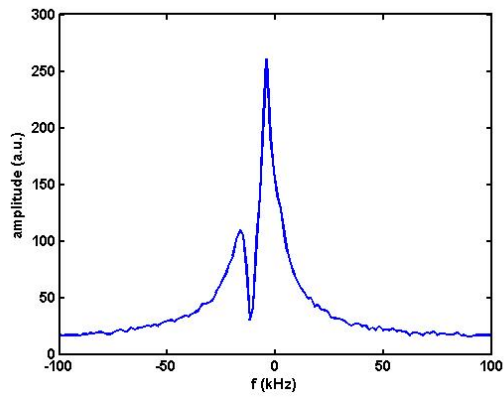


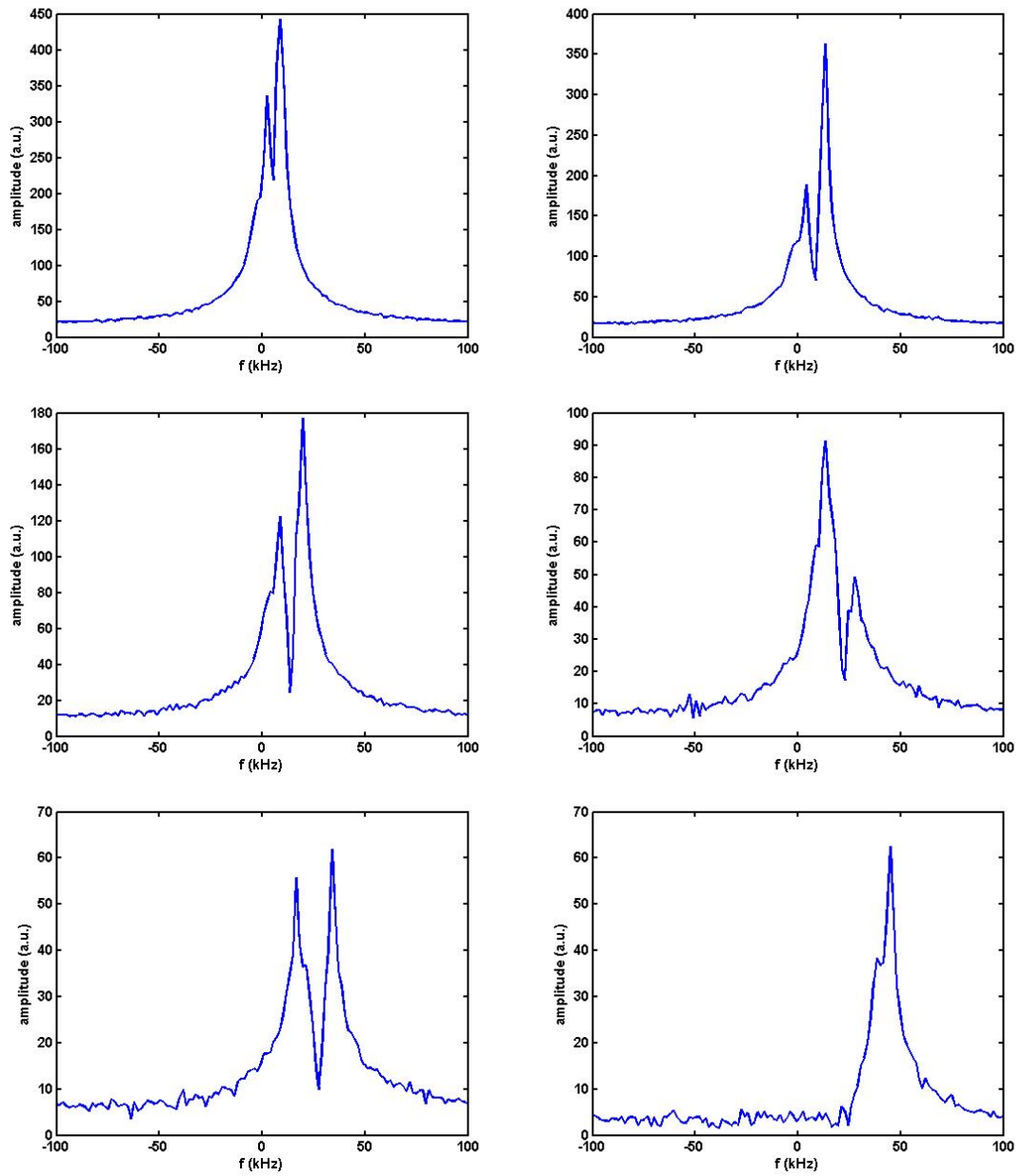




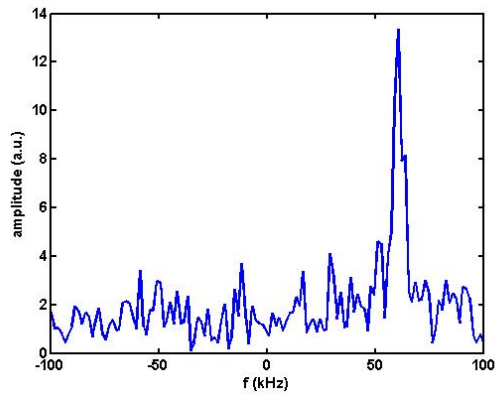
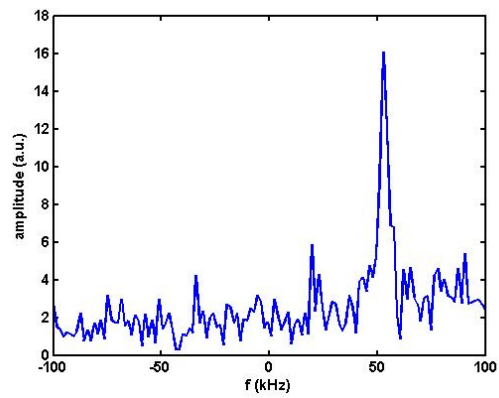
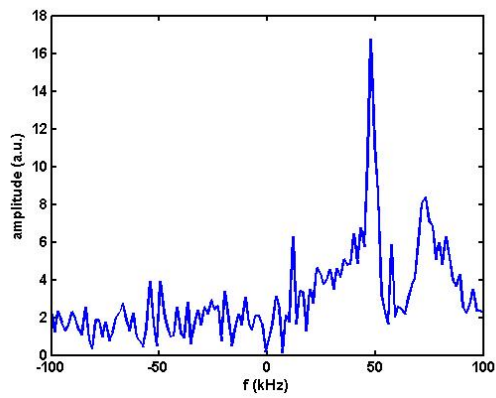
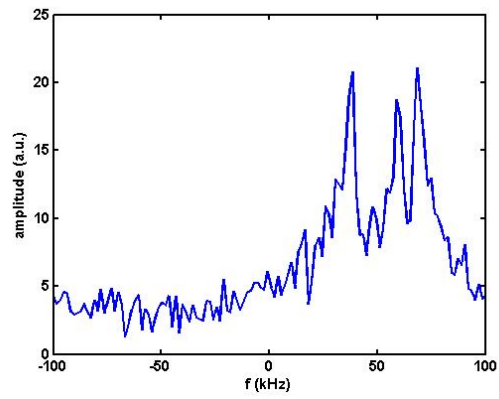
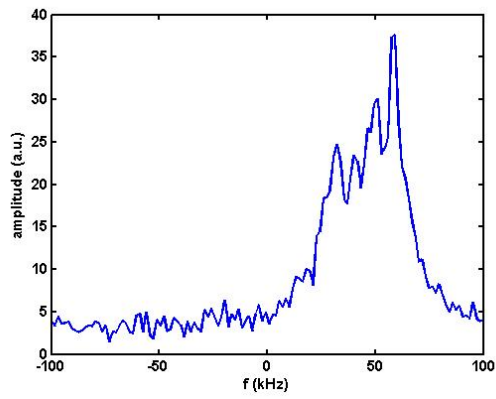
## 7.5.2 Wasserprobe mit Plastikschaube













# Abbildungsverzeichnis

1.1	Schematische Darstellung eines Nanopartikels mit einem magnetischen Kern aus Eisenoxid und einer funktionalisierten Oberfläche . . . . .	2
1.2	Mausleber inkiziert mit und ohne Eisenoxidpartikel . . . . .	4
1.3	Skizze der theranostischen Anwendung . . . . .	5
1.4	Deep Targeting . . . . .	7
2.1	Skizze der Magnetisierung $M$ als Funktion des angelegten Feldes $H$ für Diamagneten . . . . .	13
2.2	Langevinfunktion . . . . .	15
2.3	Magnetisierung $M$ als Funktion des Feldes $H$ für Paramagneten . . . . .	16
2.4	M-H-Kurve eines Ferromagneten . . . . .	17
2.5	Verlauf der Magnetisierung $M$ in Abhängigkeit des angelegten Feldes $H$ für Mehr- und Eindomäne Partikel . . . . .	19
2.6	Doppelmuldenpotential . . . . .	20
2.7	Zeeman Effekt . . . . .	22
2.8	Auswirkung von Wechselfeldern auf die makroskopische Magnetisierung $\vec{M}$ im rotierenden Koordinatensystem. Im statischen Feld $\vec{B} = B_0 \hat{e}_z$ richtet sich die Magnetisierung entlang der $z$ -Achse aus. Wird ein Wechselfeld $B_1$ orthogonal zur $z$ -Achse eingestrahlt, wird die Magnetisierung $\vec{M}$ ausgelenkt und befindet sich nach einem $90^\circ$ -Puls in der $xy$ -Ebene und nach einem $180^\circ$ wird die Magnetisierungsrichtung umgekehrt (nach [52]). . . . .	24
2.9	Spin-Spin Relaxation . . . . .	26
2.10	Lineare Gradienten . . . . .	29
2.11	Ortskodierung . . . . .	30
2.12	Darstellung der Bildrekonstruktion mit einer inversen Radontransformation . . . . .	32
3.1	Skizze der Kraftwirkung, verursacht durch einen Stabmagneten, auf ferromagnetische Partikel . . . . .	34
3.2	Basisidee des magnetischen Führungssystems . . . . .	35
3.3	Halbach-Magnete . . . . .	36
3.4	Idelae Halbachanordnungen . . . . .	37
3.5	Magnetfelder in Halbach-Dipol und Halbach-Quadrupol . . . . .	38
3.6	Darstellung zweier konzentrisch ineinander liegender Halbach-Dipol-Zylinder . . . . .	39

3.7	Verlauf des Gesamtmagnetfeldes zweier Quadrupole in Abhängigkeit des Winkels relativ zu einander . . . . .	41
3.8	Verschiedene Realisierungsmethoden von diskretisierten, ringförmigen Halb-ach Dipolen . . . . .	42
3.9	Darstellung des Prinzips der Überlagerung eines homogenen Feldes und eines Quadrupolfeldes unter der Bedingung $B_0 \gg B_Q$ . . . . .	44
3.10	Feldskalierung . . . . .	48
3.11	Konkomitierende Gradienten . . . . .	49
3.12	Schematische Darstellung der Verzerrung der Krafrichtung aufgrund des Größenverhältnisses von Quadrupolfeld zu Dipolfeld . . . . .	54
4.1	Skizzierte Darstellung des Demonstrationsmodel . . . . .	56
4.2	Feldsimulationen des Demonstrationsmodels . . . . .	57
4.3	Feldsimulation 1 des Demonstrationsmodels . . . . .	58
4.4	Demonstrationsmodel . . . . .	60
4.5	Vermessung der Magnetfelder . . . . .	61
4.6	Experimenteller Aufbau zur Geschwindigkeitsmessung . . . . .	63
4.7	Schematische Darstellung der Partikelanordnung zu einer Kette . . . . .	64
4.8	Darstellung der Ausrichtung magnetischer Partikel mit einem Durchmesser von $30\mu\text{m}$ in dem vorgestellten Magnetsystem . . . . .	64
4.9	Bildsequenzen von Mikropartikel unter Kontrolle des Quadrupols im Demonstrationsmodel . . . . .	65
4.10	Partikelformation von $30\mu\text{m}$ Eisenoxid (oberes Bild) und $75\text{ nm}$ Cobalt-Eisen Partikel (unteres Bild) im einfachen Führungssystem. Obere Zeile: Im linken Bild ist das ausgebildete Aggregat der $30\mu\text{m}$ Partikel in einer Petrischale gezeigt. Unter einem Lichtmikroskop (rechtes Bild) erkennt man die Anordnung einzelner sphärischer Partikel. Diese ordnen sich entlang des homogenen Feldes in kettenförmige Strukturen an. Zusätzliche werden auch Zwischenräume durch Partikel befüllt, allerdings bleiben „fertig ausgebildete“ Kettenstrukturen durch die Trägerflüssigkeit getrennt. Untere Zeile: Ausbildung des Aggregats der $75\text{ nm}$ Cobalt-Eisen Partikel. Im linken Bild ist das vollständige Aggregat in einer Petrischale dargestellt. Im rechten Bild ist eine Aufnahme unter dem Lichtmikroskop zu erkennen. Zwar können einzelne Partikel nicht aufgelöst werden, jedoch sieht man die Orientierung der Partikel entlang des homogenen Feldes und die deshalb ausgebildeten Ketten. . . . .	68

---

4.11	Anpassung der theoretischen Gleichung an experimentelle Geschwindigkeitsdaten . . . . .	70
5.1	Skizze des verwendeten Koordinatensystems und der Abkürzungen . . . .	75
5.2	Geometrie und Anordnung von Permanentmagneten zu einem magnetischen Führungssystem . . . . .	76
5.3	Eindimensionaler Verlauf der $B_y$ -Komponente . . . . .	77
5.4	Skizze zur Diskretisierung der Halbach Magnete . . . . .	79
5.5	Konstruktionsskizze . . . . .	81
5.6	Konstruktionsskizze 2 . . . . .	82
5.7	Aufbau des Führungssystems . . . . .	84
5.8	Finaler Gesamtaufbau des ersten vollständigen Führungssystems . . . .	85
5.9	Aufbau zur Verwendung des Führungssystems zur MR-Bildgebung . . . .	86
5.10	Eindimensionale Feldmessung des Halbach-Dipols . . . . .	88
5.11	Dreidimensionale Feldmessung des Halbach-Dipols . . . . .	89
5.12	Feldmessung der $B_x$ und $B_y$ -Komponente der Quadrupolringe . . . . .	92
5.13	Dreidimensionale Feldmessung des Gesamtaufbaus . . . . .	94
5.14	Dreidimensionale Feldmessung des Gesamtsystems bei $\alpha = 90^\circ$ . . . . .	95
5.15	Dreidimensionale Feldmessung des Gesamtsystems bei $\beta = 90^\circ$ . . . . .	96
5.16	NMR-Signal im Führungssystem bei $\beta = 90^\circ$ . . . . .	99
5.17	Skizze von Projektionen einer radialsymmetrischen Probe . . . . .	101
5.18	Projektionen eines Wasserphantoms . . . . .	102
5.19	MR-Bild Rekonstruktion . . . . .	103
5.20	Geschwindigkeiten magnetischer Nanopartikel im MgGuider-System . . .	105
5.21	Verhalten magnetischer Nanopartikel im Magnetfeld des Transportsystems	107
5.22	Geschwindigkeiten in Abhängigkeit der angelegten Gradientenstärke . . .	108
5.23	Beschleunigungs- und Anhaltevorgang magnetischer Nanopartikel im magnetischen Führungssystem . . . . .	111
5.24	Kontrollierte Bewegung magnetischer Mikropartikel im Permanentmagnetsystem . . . . .	112
7.1	NMR-Mandhala . . . . .	120
7.2	Geschwindigkeitsermittlung $30\ \mu\text{m}$ Partikel . . . . .	126
7.3	Geschwindigkeitsermittlung $3\ \mu\text{m}$ Partikel . . . . .	127
7.4	Geschwindigkeitsermittlung $130\ \text{nm}$ Partikel . . . . .	128
7.5	Geschwindigkeitsermittlung $50\ \text{nm}$ Partikel . . . . .	129
7.6	Geschwindigkeitsermittlung $75\ \text{nm}$ Partikel . . . . .	129

7.7 Bewegung der magnetischen Partikel „nanomag-D-spio“. . . . . 130

# Tabellenverzeichnis

2.1	Curie-Temperatur $T_C$ und Sättigungsmagnetisierung $M_S$ (bei 20° C) einiger ferromagnetischer Materialien . . . . .	18
4.1	Auflistung der verwendeten Partikel, ihrer Größe und Eigenschaften . . .	67
4.2	Anzahl ausgebildeter Partikelketten . . . . .	71
5.1	Größenordnungen einzelner Magnete zur Verwendung der Modellierung des Halbach-Dipols und der Halbach-Quadrupole . . . . .	78
5.2	Feldverteilung der Komponente $B_y$ im aufgebauten Halbach-Dipol . . . .	90
5.3	Magnetfeldbetrachtung im magnetischen Transportsystem bei einer Winkeleinstellung von $\beta = 90^\circ$ der Halbach-Quadrupole. . . . .	98
5.4	Auflistung der verwendeten Partikel . . . . .	106
7.1	Zusammenfassung geometrischer Eigenschaften für NMR-Mandhalas . . .	121
7.2	Dimensionslose Umrechnungsfaktoren . . . . .	123





# Literaturverzeichnis

- [1] NACEV, A., KOMAEE, A., SARWAR, A., PROBST, R., KIM, S. H., EMMERT-BUCK, M. AND SHAPIRO, B., *Towards control of magnetic fluids in patients: directing therapeutic nanoparticles to disease locations*. IEEE Control Systems, **32**, 3, 32–74, 2012.
- [2] RESZKA, R., BECK, P., FICHTNER, I., HENTSCHEL, M., RICHTER, J. AND KREUTER, J., *Body distribution of free, liposomal and nanoparticle-associated mitoxantrone in B16-melanoma-bearing mice*. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, **280**, 1, 232–237, 1997.
- [3] PERRY, M. C., *The chemotherapy source book*. Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
- [4] TORCHILIN, V. P., *Drug targeting*. European Journal of Pharmaceutical Sciences, **11**, S81–S91, 2000.
- [5] REVIA, R. A. AND ZHANG, M., *Magnetite nanoparticles for cancer diagnosis, treatment, and treatment monitoring: recent advances*. Materials Today, **19**, 3, 157–168, 2016.
- [6] MAEDA, H., WU, J., SAWA, T., MATSUMURA, Y. AND HORI, K., *Tumor vascular permeability and the EPR effect in macromolecular therapeutics: a review*. Journal of controlled release, **65**, 1-2, 271–284, 2000.
- [7] PANKHURST, Q. A., CONNOLLY, J., JONES, S. AND DOBSON, J., *Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine*. Journal of physics D: Applied physics, **36**, 13, R167, 2003.
- [8] KRISHNAN, K. M., *Biomedical nanomagnetism: a spin through possibilities in imaging, diagnostics, and therapy*. IEEE transactions on magnetism, **46**, 7, 2523–2558, 2010.
- [9] SUGIMOTO, T. AND MATIJEVIĆ, E., *Formation of uniform spherical magnetite particles by crystallization from ferrous hydroxide gels*. Journal of Colloid and Interface Science, **74**, 1, 227–243, 1980.
- [10] MASSART, R., *Preparation of aqueous magnetic liquids in alkaline and acidic media*. IEEE transactions on magnetism, **17**, 2, 1247–1248, 1981.

- [11] ROSENSWEIG, R. E., *Magnetic fluids*. Scientific American, **247**, 4, 136–145, 1982.
- [12] FREEMAN, M., ARROTT, A. AND WATSON, J., *Magnetism in medicine*. Journal of Applied Physics, **31**, 5, S404–S405, 1960.
- [13] SUN, C., LEE, J. S. AND ZHANG, M., *Magnetic nanoparticles in MR imaging and drug delivery*. Advanced drug delivery reviews, **60**, 11, 1252–1265, 2008.
- [14] LIMA-TENÓRIO, M. K., PINEDA, E. A. G., AHMAD, N. M., FESSI, H. AND ELAISSARI, A., *Magnetic nanoparticles: In vivo cancer diagnosis and therapy*. International journal of pharmaceutics, **493**, 1-2, 313–327, 2015.
- [15] SHUBAYEV, V. I., PISANIC, T. R. AND JIN, S., *Magnetic nanoparticles for theragnostics*. Advanced drug delivery reviews, **61**, 6, 467–477, 2009.
- [16] COROT, C., ROBERT, P., IDÉE, J.-M. AND PORT, M., *Recent advances in iron oxide nanocrystal technology for medical imaging*. Advanced drug delivery reviews, **58**, 14, 1471–1504, 2006.
- [17] SEMELKA, R. C. AND HELMBERGER, T. K., *Contrast agents for MR imaging of the liver*. Radiology, **218**, 1, 27–38, 2001.
- [18] HARISINGHANI, M. G., BARENTSZ, J., HAHN, P. F., DESERNO, W. M., TABATABAEI, S., KAA, C. H., ROSETTE, J. AND WEISSLEDER, R., *Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer*. New England Journal of Medicine, **348**, 25, 2491–2499, 2003.
- [19] SOSNOVIK, D. E., NAHRENDORF, M. AND WEISSLEDER, R., *Molecular magnetic resonance imaging in cardiovascular medicine*. Circulation, **115**, 15, 2076–2086, 2007.
- [20] HARIKA, L. A. AND WEISSLEDER, R., *Contrast agents in MRI: superparamagnetic iron oxide*. eMagRes, 2007.
- [21] SHARIFI, S., SEYEDNEJAD, H., LAURENT, S., ATYABI, F., SAEI, A. A. AND MAHMOUDI, M., *Superparamagnetic iron oxide nanoparticles for in vivo molecular and cellular imaging*. Contrast media & molecular imaging, **10**, 5, 329–355, 2015.
- [22] LÜBBE, A. S., ALEXIOU, C. AND BERGEMANN, C., *Clinical applications of magnetic drug targeting*. Journal of Surgical Research, **95**, 2, 200–206, 2001.

- 
- [23] TIETZE, R., ZALOGA, J., UNTERWEGER, H., LYER, S., FRIEDRICH, R. P., JAN-KO, C., PÖTTLER, M., DÜRR, S. AND ALEXIOU, C., *Magnetic nanoparticle-based drug delivery for cancer therapy*. Biochemical and biophysical research communications, **468**, 3, 463–470, 2015.
- [24] SHINKAI, M., *Functional magnetic particles for medical application*. Journal of bioscience and bioengineering, **94**, 6, 606–613, 2002.
- [25] PLANK, C., ZELPHATI, O. AND MYKHAYLYK, O., *Magnetically enhanced nucleic acid delivery. Ten years of magnetofection—Progress and prospects*. Advanced drug delivery reviews, **63**, 14-15, 1300–1331, 2011.
- [26] PERIGO, E. A., HEMERY, G., SANDRE, O., ORTEGA, D., GARAIO, E., PLAZAO-LA, F. AND TERAN, F. J., *Fundamentals and advances in magnetic hyperthermia*. Applied Physics Reviews, **2**, 4, 041302, 2015.
- [27] MAHMOUDI, M., SERPOOSHAN, V. AND LAURENT, S., *Engineered nanoparticles for biomolecular imaging*. Nanoscale, **3**, 8, 3007–3026, 2011.
- [28] FREUND, J. AND SHAPIRO, B., *Transport of particles by magnetic forces and cellular blood flow in a model microvessel*. Physics of Fluids, **24**, 5, 051904, 2012.
- [29] LAURENT, S., FORGE, D., PORT, M., ROCH, A., ROBIC, C., VANDER ELST, L. AND MULLER, R. N., *Magnetic iron oxide nanoparticles: synthesis, stabilization, vectorization, physicochemical characterizations, and biological applications*. Chemical reviews, **108**, 6, 2064–2110, 2008.
- [30] KRISHNAN, K. M., *Fundamentals and Applications of Magnetic Materials*. Oxford University Press, 2016.
- [31] ABRAGAM, A. AND ABRAGAM, A., *The principles of nuclear magnetism*. Oxford university press, 1961.
- [32] ALEXIOU, C., DIEHL, D., HENNINGER, P., IRO, H., ROCKELEIN, R., SCHMIDT, W. AND WEBER, H., *A high field gradient magnet for magnetic drug targeting*. IEEE Transactions on applied superconductivity, **16**, 2, 1527–1530, 2006.
- [33] SARWAR, A., NEMIROVSKI, A. AND SHAPIRO, B., *Optimal Halbach permanent magnet designs for maximally pulling and pushing nanoparticles*. Journal of magnetism and magnetic materials, **324**, 5, 742–754, 2012.

- [34] BARNSLEY, L. C., CARUGO, D. AND STRIDE, E., *Optimized shapes of magnetic arrays for drug targeting applications*. Journal of Physics D: Applied Physics, **49**, 22, 225501, 2016.
- [35] SHAPIRO, B., KULKARNI, S., NACEV, A., SARWAR, A., PRECIADO, D. AND DEPIREUX, D. A., *Shaping magnetic fields to direct therapy to ears and eyes*. Annual review of biomedical engineering, **16**, 455–481, 2014.
- [36] SHAPIRO, B., KULKARNI, S., NACEV, A., MURO, S., STEPANOV, P. Y. AND WEINBERG, I. N., *Open challenges in magnetic drug targeting*. Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology, **7**, 3, 446–457, 2015.
- [37] PROBST, R., LIN, J., KOMAEE, A., NACEV, A., CUMMINS, Z. AND SHAPIRO, B., *Planar steering of a single ferrofluid drop by optimal minimum power dynamic feedback control of four electromagnets at a distance*. Journal of magnetism and magnetic materials, **323**, 7, 885–896, 2011.
- [38] LEUPOLD, H., POTENZIANI II, E. AND ABELE, M., *Applications of yokeless flux confinement*. Journal of Applied Physics, **64**, 10, 5994–5996, 1988.
- [39] BAUER, C., RAICH, H., JESCHKE, G. AND BLÜMLER, P., *Design of a permanent magnet with a mechanical sweep suitable for variable-temperature continuous-wave and pulsed EPR spectroscopy*. Journal of magnetic resonance, **198**, 2, 222–227, 2009.
- [40] BLÜMLER, P., *Proposal for a permanent magnet system with a constant gradient mechanically adjustable in direction and strength*. Concepts in Magnetic Resonance Part B: Magnetic Resonance Engineering, **46**, 1, 41–48, 2016.
- [41] CULLITY, B. D. AND GRAHAM, C. D., *Introduction to magnetic materials*. John Wiley & Sons, 2011.
- [42] JILES, D., *Introduction to magnetism and magnetic materials*. CRC press, 2015.
- [43] WALKER, D. H. R. R. J., *Physik*. WILEY-VCH GmbH & Co. KGaA, 2003.
- [44] SCHLADT, T. D., SCHNEIDER, K., SCHILD, H. AND TREMEL, W., *Synthesis and bio-functionalization of magnetic nanoparticles for medical diagnosis and treatment*. Dalton Transactions, **40**, 24, 6315–6343, 2011.
- [45] RABI, I. I., *Space quantization in a gyrating magnetic field*. Physical Review, **51**, 8, 652, 1937.

- 
- [46] RABI, I. I., MILLMAN, S., KUSCH, P. AND ZACHARIAS, J. R., *The molecular beam resonance method for measuring nuclear magnetic moments. the magnetic moments of  $li\ 6\ 3$ ,  $li\ 7\ 3$  and  $f\ 19\ 9$* . Physical review, **55**, 6, 526, 1939.
- [47] GERLACH, W. AND STERN, O., *Der experimentelle Nachweis des magnetischen Moments des Silberatoms*. Zeitschrift für Physik A Hadrons and Nuclei, **8**, 1, 110–111, 1922.
- [48] BLOCH, F., *Nuclear induction*. Physical review, **70**, 7-8, 460, 1946.
- [49] PURCELL, E. M., TORREY, H. C. AND POUND, R. V., *Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid*. Physical review, **69**, 1-2, 37, 1946.
- [50] FLIESSBACH, T., *Quantenmechanik: Lehrbuch zur Theoretischen Physik III*. Springer-Verlag, 2018.
- [51] HAACKE, E. M., BROWN, R. W., THOMPSON, M. R. AND VENKATESAN, R., *Magnetic Resonance Imaging Physical Principals and Sequence Design*. John-Wiley & Sons, Inc., 1999.
- [52] DÖSSEL, O., *Bildgebende Verfahren in der Medizin*. Springer Verlag, 2016.
- [53] LEVITT, M. H., *Spin dynamics: basics of nuclear magnetic resonance*. John Wiley & Sons, 2001.
- [54] BLOEMBERGEN, N., PURCELL, E. M. AND POUND, R. V., *Relaxation effects in nuclear magnetic resonance absorption*. Physical review, **73**, 7, 679, 1948.
- [55] FAHLVIK, A. K., KLAVENESS, J. AND STARK, D. D., *Iron oxides as MR imaging contrast agents*. Journal of Magnetic Resonance Imaging, **3**, 1, 187–194, 1993.
- [56] HAACKE, E. M. AND REICHENBACH, J. R., *Susceptibility Weighted Imaging in MRI : basic concepts and clinical applications*. Wiley-Blackwell, 2011.
- [57] BUDINGER, T., GULLBERG, G. AND HUESMAN, R., *Topics in Applied Physics. Image Reconstruction from Projections: Implementation and Applications*. 1979.
- [58] SHAPIRO, B., *Towards dynamic control of magnetic fields to focus magnetic carriers to targets deep inside the body*. Journal of magnetism and magnetic materials, **321**, 10, 1594–1599, 2009.
- [59] MALLINSON, J., *One-sided fluxes—A magnetic curiosity?*. IEEE Transactions on magnetics, **9**, 4, 678–682, 1973.

- [60] HALBACH, K., *Design of permanent multipole magnets with oriented rare earth cobalt material*. Nuclear instruments and methods, **169**, 1, 1–10, 1980.
- [61] RAICH, H. AND BLÜMLER, P., *Design and construction of a dipolar Halbach array with a homogeneous field from identical bar magnets: NMR Mandhalas*. Concepts in Magnetic Resonance Part B: Magnetic Resonance Engineering, **23**, 1, 16–25, 2004.
- [62] BLÜMLER, P. AND CASANOVA, F., *Hardware developments: Halbach magnet arrays*. Mobile NMR and MRI: Developments and Applications, 133, 2015.
- [63] LEUPOLD, H., *Static applications*. Rare-earth iron permanent magnets, 54, 381, 1996.
- [64] ABELE, M. AND LEUPOLD, H. A., *A general method for flux confinement in permanent-magnet structures*. Journal of Applied Physics, **64**, 10, 5988–5990, 1988.
- [65] HALBACH, K., *Strong rare earth cobalt quadrupoles*. IEEE Transactions on Nuclear Science, **26**, 3, 3882–3884, 1979.
- [66] SOLTNER, H. AND BLÜMLER, P., *Dipolar Halbach magnet stacks made from identically shaped permanent magnets for magnetic resonance*. Concepts in Magnetic Resonance Part A, **36**, 4, 211–222, 2010.
- [67] BAUN, O. AND BLÜMLER, P., *Permanent magnet system to guide superparamagnetic particles*. Journal of Magnetism and Magnetic Materials, **439**, 294–304, 2017.
- [68] YABLONSKIY, D. A., SUKSTANSKII, A. L. AND ACKERMAN, J. J., *Image artifacts in very low magnetic field MRI: the role of concomitant gradients*. Journal of Magnetic Resonance, **174**, 2, 279–286, 2005.
- [69] BLÜMICH, B., *PT Callaghan. Principles of nuclear magnetic resonance microscopy*. Oxford University Press, Oxford, 1993, 492 pp, £ 25. ISBN 0 198 53997 5. Magnetic Resonance in Chemistry, **33**, 4, 322–322, 1995.
- [70] HAPPEL, J. AND BRENNER, H., *Low Reynolds number hydrodynamics: with special applications to particulate media*. Springer Science & Business Media, 2012.
- [71] COOLEY, J. W. AND TUKEY, J. W., *An algorithm for the machine calculation of complex Fourier series*. Mathematics of computation, **19**, 90, 297–301, 1965.