

# Ultraschall in der NMR

- *Kopplung mit magnetischen Nanopartikeln*

Christian Höhl  
*Diplomarbeit in Physik*

angefertigt im Helmholtzinstitut für Strahlen- und Kernphysik  
vorgelegt der  
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der  
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn  
*März 2007*



Ich versichere, dass ich diese Arbeit selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt sowie die Zitate kenntlich gemacht habe.

Referent: Prof. Dr. Karl Maier

Koreferent: Prof. Dr. Manfred Fiebig

gedruckt am 22. März 2007



Meinen Eltern,  
für all ihre Mühen, ihre Unterstützung und für ihre Liebe  
die sie mir schenken.

# Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	2
2 Theorie.....	3
2.1 Magnetisierung.....	3
2.1.A Makroskopische Messgröße.....	3
2.1.B Drehung der Magnetisierung durch Hochfrequenzpulse.....	6
2.1.C Magnetisierung als Eigenschaft des Kernspinensembles.....	9
2.2 Relaxationsmechanismen.....	14
2.2.A Längsrelaxation.....	14
2.2.B Querrelaxation.....	18
2.3 Messprinzip.....	21
2.4 Magnetische Nanopartikel.....	22
2.5 Ultraschall als Relaxationsquelle.....	23
2.5.A Ultraschall in Flüssigkeiten.....	23
2.5.B Anwesenheit von magnetischen Nanopartikeln.....	24
2.5.C SPIO als HF-Sender.....	24
3 Experimenteller Aufbau.....	26
3.1 NMR-Anlage.....	26
3.2 Ultraschallsystem.....	33
4 Messungen.....	37
4.1 T1-Relaxation durch Ultraschalleinfluss.....	37
4.2 Relaxationsverhalten.....	41
4.3 Sedimentation.....	43
5 Auswertung und Diskussion.....	45
5.1 Ultraschallauswirkung.....	45
5.2 Relaxationsverhalten.....	46
5.3 Sedimentation.....	46
6 Ausblick.....	48
7 Nachwort und Danksagungen.....	49
8 Literaturverzeichnis.....	50



## 1 Einleitung

Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein wichtiges Werkzeug in der medizinischen Diagnostik. Weltweit werden über 2000 Anlagen je Jahr produziert. MRT bietet hochauflösende Bilder des Körperinneren ohne jede gesundheitliche Beeinträchtigung. Der Bildkontrast zwischen den verschiedenen Gewebetypen im Körper ist teilweise jedoch so gering, dass trotz der hohen Ortsauflösung eine Zuordnung bezüglich Funktion oder Art des Gewebes schwer ist. Bei den herkömmlichen Methoden ist allein die chemische Umgebung im betrachteten Bildpunkt für den Kontrast verantwortlich. Durch den Einsatz von Ultraschall soll aufgrund weiterer Gewebeeigenschaften, z. B. Viskosität, Dichte oder Schallimpedanz, ein zusätzlicher Kontrast erzeugt und damit zusätzliche Unterscheidungsmöglichkeiten gewonnen werden

Grundlage der MRT ist die Puls-Nuclear-Magnetic-Resonance-Spectroscopy (Kernspinresonanz-Spektroskopie, *NMR*-Spektroskopie). Deren Methodik wurde in dieser Arbeit eingesetzt, um den Einfluss von Ultraschall auf den Kontrast zu untersuchen. Ich werde zunächst vorstellen, wie ein NMR-Signal zustande kommt und genauer auf für den Kontrast verantwortliche Messgrößen eingehen. Besonderes Augenmerk liegt auf den Mechanismen, die im Ultraschallexperiment eine Rolle spielen werden. Anschließend werden Prozesse dargestellt wie Ultraschall durch speziell präparierte magnetische Nanopartikel, ähnlich zu den in der Medizin bereits eingesetzten, auf die Messgrößen der MRT Einfluss nehmen kann. Erste Messergebnisse weisen darauf hin, dass die zugrunde liegende Idee erfolgsversprechend ist.

Ultraschall exakt auf der Resonanzfrequenz der Protonen einzustrahlen ist eine apparative Herausforderung, denn die Sende- und Empfangsspulen der MRT-Anlage sind auf diese Frequenzen optimiert und dürfen nicht auf elektromagnetische Strahlung aus dem Steuersystem für den Ultraschall ansprechen. Ich werde den Versuchsaufbau vorstellen und zeigen, welchen Einfluss diese elektromagnetischen Übersprecher auf die Messergebnisse haben. Dazu wird diskutiert, wie sich der tatsächliche Ultraschalleinfluss von der Variation des Kernspinsystems durch elektromagnetische Übersprecher unterscheidet. Abschließend folgt ein Ausblick über den weiteren Experimentverlauf und über mögliche Anwendungsmöglichkeiten des neuen Kontrasts in der MRT im Vergleich zu anderen Methoden der medizinischen Bildgebung.



## 2 Theorie

### 2.1 Magnetisierung

#### 2.1.A Makroskopische Messgröße

Bringt man eine paramagnetische Probe in ein externes Magnetfeld  $\vec{H} = H \cdot \vec{e}_z$ , so baut sich eine Magnetisierung  $\vec{M}$  parallel zu  $\vec{H}$  auf (vgl. Abb. 2.1). Bloch beschreibt den zeitlichen Verlauf dieses Magnetisierungsaufbaus in z-Richtung für ein Kernspinsystem durch einen exponentiellen Zusammenhang mit der Zeitkonstante  $T_1$ :

$$\frac{dM_z}{dt} = \frac{M_0 - M_z}{T_1} \quad (1)$$

- $M_0$  Sättigungsmagnetisierung der Probe im Magnetfeld

Für Betrag und Richtung der Sättigungsmagnetisierung gilt im Gleichgewichtszustand:

$$\vec{M}_0 = \chi \cdot \vec{H} \quad (2)$$

- $\chi$  Suszeptibilität des Kernspinsystems

Ist der Gleichgewichtszustand einmal erreicht kann der Betrag der Magnetisierung nicht mehr den der Sättigungsmagnetisierung  $M_0$  überschreiten. Wohl aber ist es möglich, durch gezielte Störung des Systems die Magnetisierung zeitweise zu verringern.

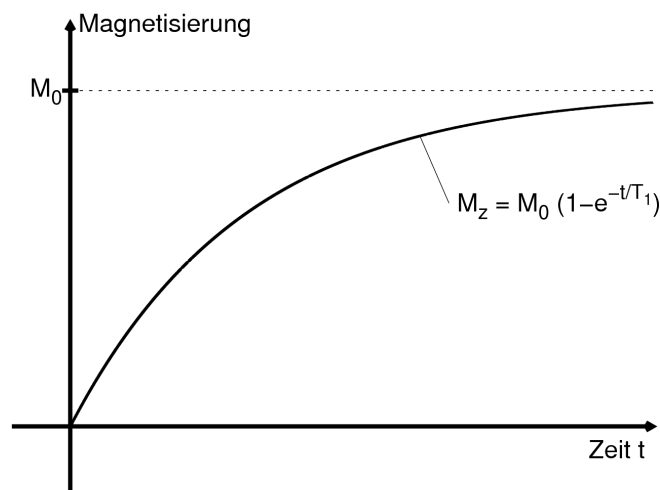


Abb. 2.1.: Zur Zeit  $t=0$  wird die Magnetisierung in z-Richtung gezielt zerstört. Die Magnetisierung baut sich entlang des äußeren Feldes wieder auf, bis Sättigung bei  $M=M_0$  eintritt.

In der Probe stellt sich eine magnetische Flussdichte  $\vec{B}_{Probe}$  ein für die gilt

$$\vec{B}_{Probe} = \mu_0 \cdot (\vec{H} + \vec{M}_{Probe}) \quad (3)$$

- $\mu_0 = 4\pi \cdot 10^{-7} \text{ Vs/Am}$ , Permeabilität im Vakuum [1]

In dieser Arbeit wird die magnetische Flussdichte  $\vec{B}$  als Magnetfeld bezeichnet. Gemeint ist stets die magnetische Flussdichte im Medium um die betrachtete Probe herum, es gilt also

$$\vec{B} = \mu_0 \cdot (\vec{H} + \vec{M}_{\text{Umg}}) \quad (4)$$

- Magnetisierung der Umgebung  $\vec{M}_{\text{Umg}}$

Ein magnetisches Moment des Kerns erfährt im externen Magnetfeld derart ein Drehmoment, dass es mit der Larmorfrequenz  $\omega_L$  um dessen Richtung präzediert (Larmor-Theorem, Abb. 2.2). Die zugehörigen Bewegungsgleichungen lauten

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma \cdot \vec{M} \times \vec{B} \quad (5)$$

$$\text{mit } \vec{\omega}_L = \gamma \vec{B} \quad (6)$$

- $\gamma$  Gyromagnetisches Verhältnis.

Der Vektor  $\vec{\omega}_L$  zeigt dabei senkrecht zur Rotationsebene und hat den Betrag der Kreisfrequenz der Drehbewegung. Die präzedierende Magnetisierung kann man in zwei Komponenten aufteilen: In eine Magnetisierung  $M_z$  in Richtung des äußeren Feldes (*Längsmagnetisierung*) und eine Magnetisierung  $M_{xy}$  senkrecht zur Feldrichtung (*Quermagnetisierung*).

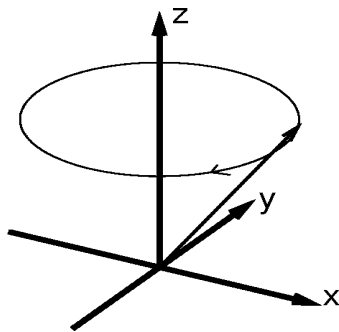


Abb. 2.2.: Die Magnetisierung steht gegenüber der äußeren Feldrichtung (z-Richtung) leicht geneigt und präzediert daher um die z-Achse.

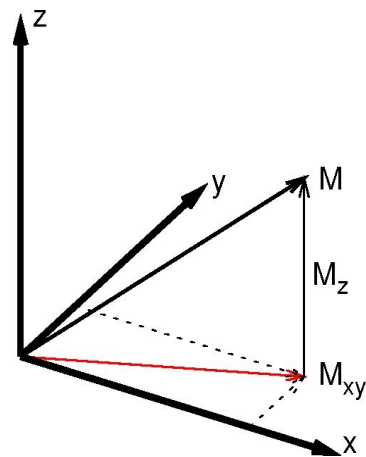
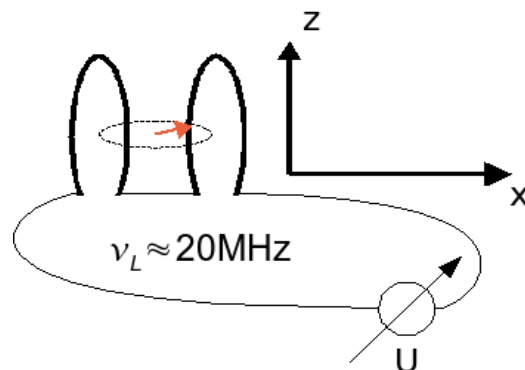


Abb. 2.3.: Zerlegung der Magnetisierung in eine Komponente entlang der z-Achse und eine Komponente in der xy-Ebene



Zeichnung 1: Durch die sich drehende Magnetisierung wird in ein Spulenpaar eine Spannung induziert.

Das in dieser Arbeit untersuchte Protonkernspinsystem ist aufgrund der magnetischen Momente der Protonen paramagnetisch. Besitzt das System zum Zeitpunkt  $t=0$  nur eine Quermagnetisierung, findet mit der Zeit ein Aufbau der Längsmagnetisierung (*Längsrelaxation*) und eine Verringerung der Quermagnetisierung (*Querrelaxation*) statt bis der Gleichgewichtszustand wieder erreicht ist. Die Längsmagnetisierung baut sich nach (35) mit der Zeitkonstanten  $T_1$  auf. Da die Sättigungsmagnetisierung nicht überschritten werden kann muss die Quermagnetisierung entsprechend abnehmen, man beobachtet jedoch einen weitaus schnelleren, scheinbar von  $T_1$  unabhängigen Zerfall der Quermagnetisierung (vgl. Abb. 2.4). Diesen Zerfall der Quermagnetisierung nennt man „Freien Induktionszerfall“ (Free Induction Decay, *FID*). Physikalische Ursache sind unterschiedliche B-Felder am Ort des Kernspins, die zu einer Dephasierung der Quermagnetisierung führen. Bloch beschreibt den FID als exponentiell abfallend, durch die Zeitkonstante  $T_2^*$  charakterisiert:

$$\frac{dM_{xy}}{dt} = -\frac{M_{xy}}{T_2^*} \quad (7)$$

In der NMR misst man stets die Magnetisierung in eine Richtung senkrecht zum  $B_0$ -Feld, diese Richtung soll hier die  $x$ -Richtung sein. In  $x$ -Richtung beobachtet man eine in die NMR-Antenne periodisch induzierte Spannung mit der Larmorfrequenz. Deren Amplitude nimmt mit  $T_2^*$  ab und ist proportional zur Magnetisierung (vgl. Abb. 2.4).

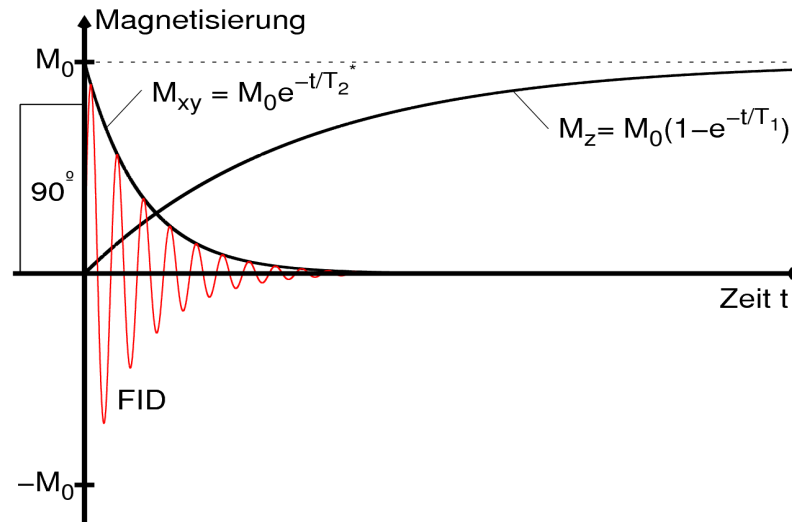


Abb. 2.4.: Die Quermagnetisierung  $M_{xy}$  nimmt deutlich schneller ab als die Längsmagnetisierung  $M_z$  zunimmt. Man misst in  $x$ -Richtung ein Signal das mit der Larmorfrequenz oszilliert und dessen Amplitude mit  $T_2^*$  abnimmt.

### 2.1.B Drehung der Magnetisierung durch Hochfrequenzpulse

Messgröße in NMR-Experimenten ist allein die Quermagnetisierung. Deren Zerfall kann man direkt beobachten. Die Längsmagnetisierung kann man beliebig in (und durch) die  $xy$ -Ebene drehen. Aus der anschließend gemessenen Quermagnetisierung kann man Rückschlüsse auf die Längsmagnetisierung zum Zeitpunkt der Drehung ziehen.

Um die Magnetisierung aus ihrer Richtung auszulenken kann man ein sich mit der Larmorfrequenz um die  $z$ -Achse rotierendes Magnetfeld anlegen. Für den allgemeinen Fall, dass sich dieses Feld mit der Kreisfrequenz  $\Omega$  dreht gilt für das Gesamtmagnetfeld:

$$\vec{B}(t) = \vec{B}_0 + \vec{B}_\Omega(t) \quad (8)$$

Setzt man (8) in (5) ein, erhält man die neuen Bewegungsgleichungen für die Magnetisierung:

$$\frac{d}{dt} M(t) = \gamma [\vec{M} \times \vec{B}_0 + \vec{M} \times \vec{B}_\Omega(t)] \quad (9)$$

Um die Zeitabhängigkeit des Feldes zu eliminieren führt man eine Transformation in ein Koordinatensystem  $K'$  durch:  $x'$  und  $y'$  drehen sich vom Laborsystem gesehen mit der

Frequenz  $\Omega$  des Wechselfeldes um die  $z$ -Achse  $z'=z$ . Die Transformation wird so gewählt, dass die magnetische Feldrichtung des Wechselfeldes parallel zu  $\vec{e}_x'$  zeigt.

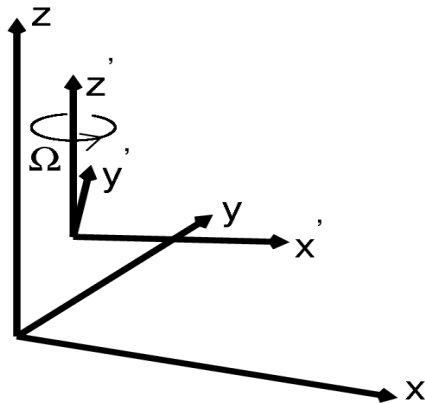


Abb. 2.5.: Das rotierende Koordinatensystem indem die effektive Feldrichtung für  $\Omega=\omega_L$  in  $x'$ -Richtung zeigt.

In dem rotierenden Koordinatensystem wirkt auf ein sich mit der Kreisfrequenz  $\omega_L$  drehendes Teilchen ein effektives Magnetfeld  $\vec{B}_{eff}$  [2]:

$$\vec{B}_{eff} = \frac{\omega_L - \Omega}{\gamma} \vec{e}_z' + B_1 \vec{e}_x' \quad (10)$$

- $\omega_L = \gamma B_0$  Larmorfrequenz der Magnetisierung im  $B_0$ -Feld
- $B_1 = |\vec{B}_1(t)| = const$

Man erkennt, dass die resultierende Feldrichtung für den Resonanzfall  $\Omega = \omega_L$  auch für beliebig kleine  $B_1$  ausschließlich entlang  $\vec{e}_x'$  liegt. Die Magnetisierung dreht sich dann mit der Kreisfrequenz  $\omega_L = \gamma B_1$  um die  $x'$ -Achse. Durch geeignete Wahl von Amplitude, Dauer und Frequenz von  $B_1(t)$  kann man die Magnetisierung daher gezielt drehen, beispielsweise in  $y'$ -Richtung oder in negative  $z'$ -Richtung, was im Laborsystem einer Drehung in die  $xy$ -Ebene, respektive in negative  $z$ -Richtung entspricht. Die entsprechende HF-Pulse nennt man  $90^\circ$ -, bzw.  $180^\circ$ -Puls.

Nach einem  $90^\circ$ -Puls kann man ein Abfall der Quermagnetisierung, wie in Abb. 2.4 dargestellt, beobachten. Nach einem  $180^\circ$ -Puls steht die Magnetisierung komplett in negative  $z$ -Richtung und kehrt mit der Zeitkonstanten  $T_1$  wieder in ihren Gleichgewichtszustand zurück (Abb. 2.6).

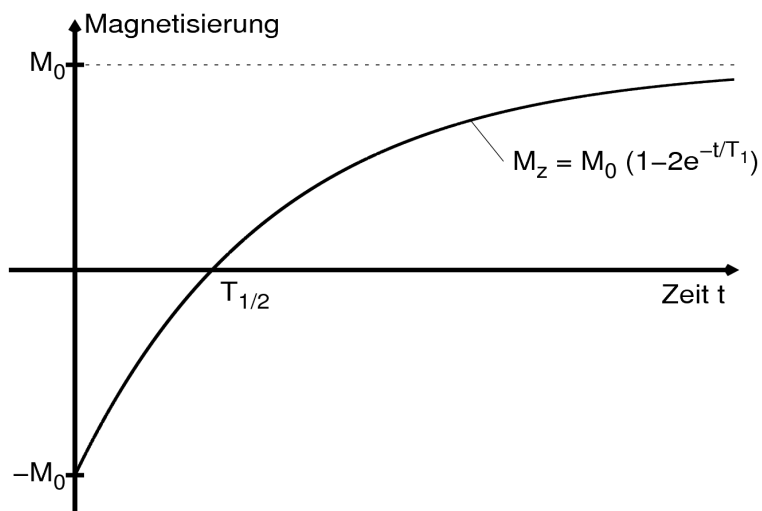


Abb. 2.6.: Die Magnetisierung kehrt nach einem  $180^\circ$ -Puls zum Zeitpunkt  $t=0$  mit der Zeitkonstanten  $T_1$  ins thermodynamische Gleichgewicht zurück. Für  $t = T_{1/2} = T_1 \cdot \ln(2)$  besitzt die Probe keine Magnetisierung.

Bei der Rücktransformation ins Laborsystem erhält man eine sich auf einer Spiralbahn drehende Magnetisierung (Abb. 2.7).

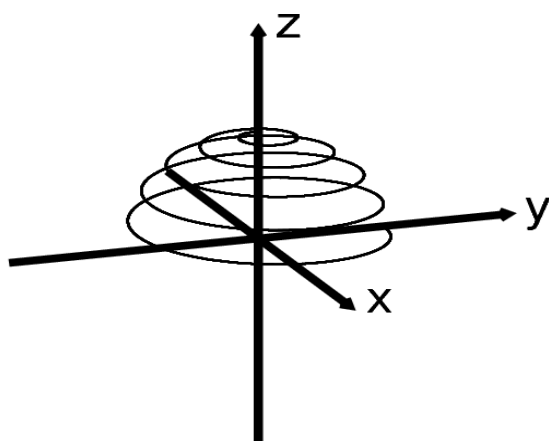


Abb. 2.7.: Die Spitze des Magnetisierungsvektors dreht sich auf einer Spiralbahn aus der z-Richtung in die xy-Ebene. Wie viele Umläufe er dafür braucht wird durch die Stärke des  $B_1$ -Feldes bestimmt.

Das sich mit  $\Omega$  drehende Feld wird durch ein mit  $\Omega$  in x-Richtung schwingendes magnetisches Wechselfeld realisiert. Ein solches lineares Feld  $\vec{B}_{l,1}(t)$  kann man in zwei sich gegeneinander drehende Komponenten  $B_\Omega(t)$  und  $B_{-\Omega}(t)$  aufteilen. (s. Abb. 2.8).  $B_{-\Omega}(t)$  trägt zur Drehbewegung der Magnetisierung nach (10) nicht bei.

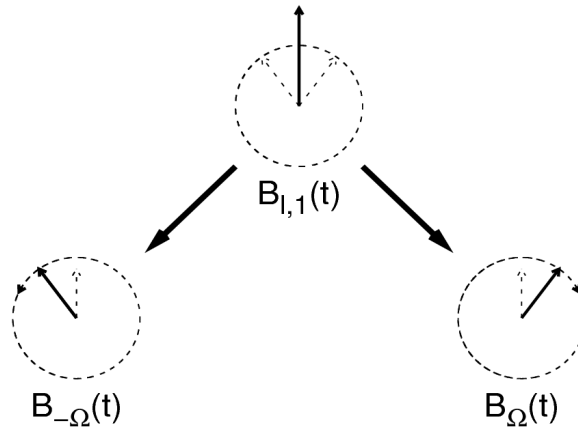


Abb. 2.8.: Ein linear eingestrahltetes Wechselfeld (oben) kann man in zwei sich gegenläufig drehende Komponenten zerlegen (unten).

### 2.1.C Magnetisierung als Eigenschaft des Kernspinensembles

#### Protonen im Magnetfeld - Zeemanaufspaltung

Protonen sind Spin- $1/2$ -Teilchen und besitzen ein magnetisches Moment  $\vec{\mu}$  proportional zu ihrem Spin  $\vec{I}$ .

$$\vec{\mu} = \gamma \hbar \vec{I} \quad (11)$$

- $\gamma$  Gyromagnetisches Verhältnis (s. Tab. 1)
- $\hbar$  Plancksches Wirkungsquantum,  $\hbar = \frac{h}{2\pi}$

Die Energie eines Proton im externen Magnetfeld  $\vec{B}_0 = B_0 \cdot \vec{e}_z$  bestimmt sich aus der Ausrichtung des magnetischen Moments im Feld. Aus der Quantenmechanik ist bekannt, dass das Proton nur zwei reelle Energieeigenwerte im Magnetfeld besitzt (Zeemanaufspaltung des zuvor zweifach entarteten Null-Energieniveau). Für die Energie gilt:

$$E = -\vec{\mu} \cdot \vec{B}_0 \quad (12)$$

Mit  $\mu_z = |\gamma \hbar I_z|$ ,  $I_z$  ist z-Komponente des Spins zu einem reellen Energieeigenwert, folgt

$$E_{\pm} = \pm \frac{1}{2} \gamma \hbar B_0 = \pm \mu_z B_0 \quad (13)$$

- $E_+$  Energie im energetisch höheren Niveau

Die Energiedifferenz entspricht genau der eines Photons mit der Larmorfrequenz der Protonen:

$$\Delta E = E_+ - E_- = \gamma \hbar B_0 = \hbar \omega_L = h \nu_L \quad (14)$$

Bei einem Übergang zwischen den Energieniveaus wird daher stets ein Photon mit der Frequenz  $\nu_L = \omega_L / 2\pi$  emittiert oder absorbiert.

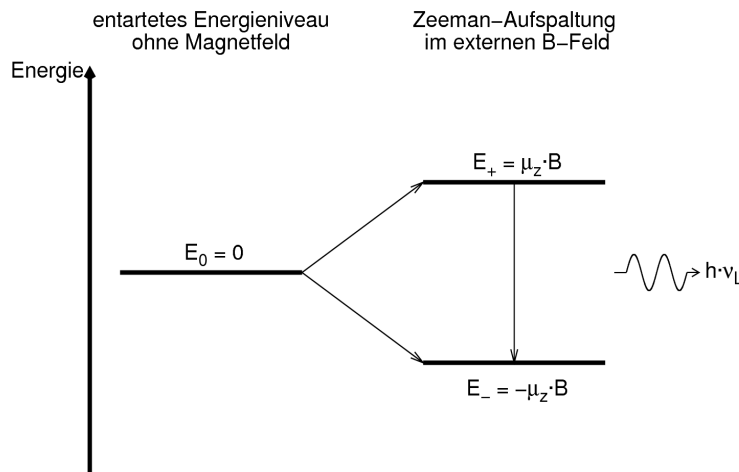


Abb. 2.9.: Im externen Feld haben Protonen nur zwei Energieeigenzustände  $E_+$  und  $E_-$ .

Das Proton braucht sich nicht in einem Energieeigenzustand zu befinden. Bestimmt man den Erwartungswert des magnetischen Moments in  $x$ -Richtung erhält man einen mit  $\omega_L$  oszillierenden Wert [3].

$$\langle \hat{\mu}_x \rangle (t) = \mu_z \cdot \cos(\omega_L t + \varphi) \quad (15)$$

- $\varphi$  Phase zum willkürlich gewählten Zeitnullpunkt

Den Verlauf des Erwartungswertes kann man als Drehung in der komplexen Ebene interpretieren und wird hier Präzessionsbewegung der Kernmomente genannt.

Kern	$\gamma [10^8 / (sT)]$	$\nu_L [MHz/T]$
$^1H$	2,6752	42,86
$^1D$	0,4107	6,59
$^7Li$	1040	16,66
$^{11}B$	0,8583	13,76
$^{13}C$	0,6727	10,77
$^{14}N$	0,1933	3,10
$^{19}F$	2,5181	40,31

Tabelle 1: [4] Gyromagnetische Verhältnisse einiger Atomkerne

### Kernspinensemble im Magnetfeld

Nun soll das Verhalten der Magnetisierung und der Relaxation, an einem vereinfachten Modell für das Kernspinensemble diskutiert werden: In einem Kernspinensemble



existieren  $N$  zueinander äquivalente, miteinander schwach<sup>1</sup> wechselwirkende Protonen. Jedes Proton ist darin durch die Ausrichtung seines jeweiligen magnetischen Dipolmoments im äußeren magnetischen Feld charakterisiert. Wechselwirkungen untereinander und mit der Umgebung finden allein durch Wechselwirkungen mit dem magnetischen Moment des Protons statt. Bewegungen der Protonen werden als Anregung des umgebenden Systems aufgefasst. Sie beeinflussen als externe Größe die Wechselwirkungsrate der Protonen untereinander, oder sie werden als eine Änderung der Umgebung des Protons berücksichtigt. Sie tragen jedoch nicht zur Energie des Kernspinsystems bei.

Das Protonspinsystem wird durch dieses Modell auf ein stochastisches Ensemble reduziert. Dies ist zulässig, da korrelierte Bewegungen und gemeinschaftliche Relaxationen erst für größere organische Moleküle mit niedrigen Protonenabstand eine Rolle spielen [2]. Erst in dem rein stochastischen Ensemble ist es gültig, Korrelationsfunktionen und Zeiten wie später beschrieben anzunehmen.

Einem solchen System mit  $N$  Kernspins bezeichnet  $n_+$  die Anzahl der Spins im höheren und  $n_-$  die im niedrigeren Energieniveau. Es gilt für den Phasenraum  $\Omega$  :

$$\Omega = \binom{N}{n_-} = \binom{N}{n_+} \quad (16)$$

- Binomialkoeffizient  $\binom{N}{k} = \frac{N!}{(N-k)!k!}$ ,

für die Entropie  $S$

$$S := k_B \ln \Omega = k_B \ln \left( \binom{N}{n_-} \right), \quad (17)$$

- Boltzmannkonstante  $k_B$

und für die Energie  $E$

$$E = \Delta n \cdot \Delta E \quad (18)$$

- $\Delta n = n_- - n_+$

Dem Kernspinsystem kann man eine thermodynamische Temperatur  $T$  zuordnen, diese Temperatur wird auch Spintemperatur genannt [5].

$$\frac{1}{T} = \frac{\partial E}{\partial S} \quad (19)$$

---

<sup>1</sup> Der Übergang eines Protons induziert **keine** Übergänge umliegender Protonen.

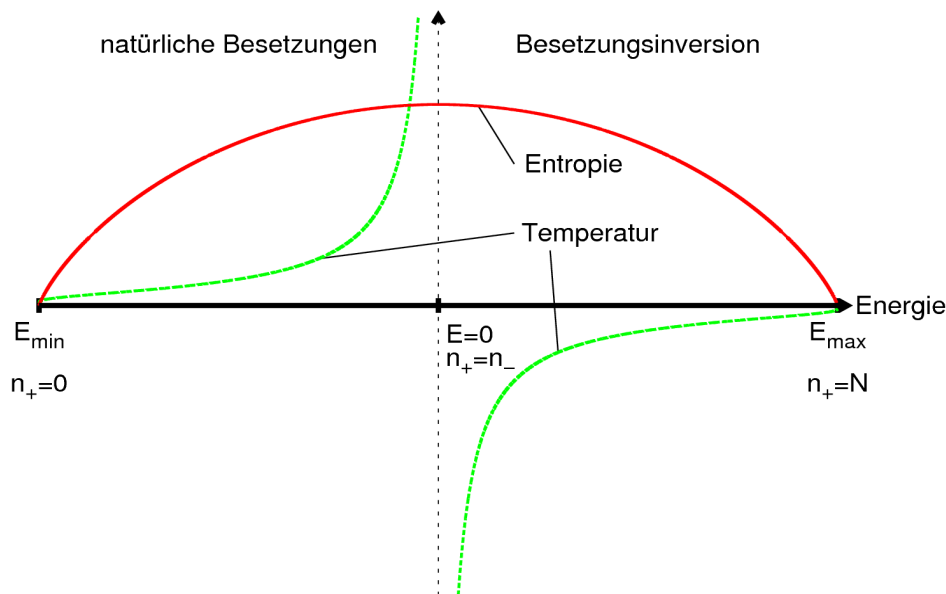


Abb. 2.10.: Qualitative Darstellung der Verläufe von Entropie, Energie und Temperatur. Für Gleichbesetzung hat die Entropie ihr Maximum und die Temperatur ändert dort ihr Vorzeichen.

Befinden sich alle Protonen im energetisch niedrigeren Zustand, beträgt die Temperatur des Systems Null. Die Temperatur steigt mit der inneren Energie des Gesamtsystems und strebt für den komplett ungeordneten Zustand ( $n_+ = n_-$ ) gegen Unendlich. Steigt die innere Energie weiter, bis  $n_+ > n_-$  gilt, erhält man negative Temperaturen. Negative Temperaturen sind „wärmer“ als positive und beschreiben Zustände, die durch statistische, d.h. unkohärente Wechselwirkung nicht erreicht werden können. Eine Besetzungsinversion kehrt gezielt das gerade bestehende Verhältnis von Protonen im oberen und unteren Energieniveau um und ändert damit allein das Vorzeichen der Temperatur. Energietransfer kann nun als Wärmeaustausch mit einer Umgebung angesehen werden. Es ist bequem, der Umgebung dabei unendliche Wärmekapazität und damit feste Temperatur zuzuschreiben<sup>2</sup>. Die transferierte Energie für gegebene Anfangs- und Endtemperatur bestimmt sich aus der Wärmekapazität  $c_V$  des Spinsystems zu

$$\Delta E = \int_{T_a}^{T_b} dT c_V \quad (20)$$

mit  $c_V(T) = \left( \frac{\partial E}{\partial S} \right)_V$

Für das Kernspinensemble erhält man als Besetzungsverteilung unter Berücksichtigung des Pauliprinzipes die Fermiverteilung, für hohe Temperaturen (300K) gilt praktisch die Boltzmannverteilung als Beschreibung des Besetzungszahlverhältnisses:

$$\frac{n_-}{n_+} = e^{-\frac{\Delta E}{k_B T}} \quad (21)$$

- $k_B$  Boltzmannkonstante

<sup>2</sup> Dies ist eine gute Näherung für Raumtemperatur und gilt nicht im mK-Bereich.

Über die Verteilungsfunktion kann man nun die makroskopischen Eigenschaften, wie z.B. die Magnetisierung, des Kernspinnensembles berechnen.

Allgemein gilt für die Magnetisierung einer Probe mit dem Volumen  $V$  aus  $N$  magnetischen Momenten  $\vec{\mu}_i$

$$\vec{M} = \sum_{i=1}^N \frac{\vec{\mu}_i}{V} \quad (22)$$

Definiert man die Polarisation  $\rho$  einer Probe zu

$$\rho := \frac{n_- - n_+}{N} = \frac{1 - e^{-\Delta E / (k_B T)}}{1 + e^{-\Delta E / (k_B T)}} \quad (23)$$

findet man einen einfachen Zusammenhang zwischen Temperatur und Magnetisierung des Kernspinsystems in Richtung des äußeren Feldes:

$$M_z(T) = \rho(T) \frac{N}{V} \mu_z = \rho(T) \cdot \rho_n \cdot \mu_z \quad (24)$$

- $\rho_n$  Teilchendichte

Die Polarisation beträgt für 1 Tesla wenige *ppm*, und zur Sättigungsmagnetisierung tragen bei Raumtemperatur entsprechend wenige Kernspins bei (vgl. Abb. 2.11). Da die Protonen miteinander wechselwirken und Spininformationen austauschen tragen immer wieder unterschiedliche Protonen zur Gesamtmagnetisierung bei. Betrachtet werden von nun an nur die zum jeweiligen Zeitpunkt beitragenden Protonen.

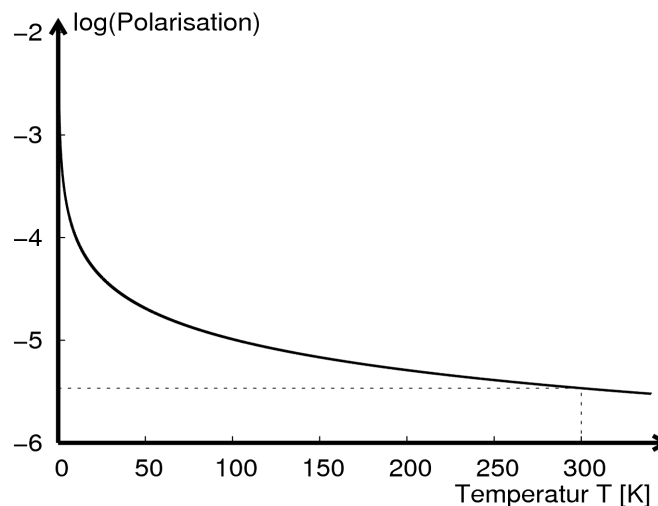


Abb. 2.11.: Die Polarisation nimmt für steigende Temperatur rasch ab. Bei Raumtemperatur sind wenige ppm der Protonen polarisiert. Für Temperaturen gegen 0K strebt die Polarisation sehr steil gegen 1. Man beachte die logarithmische Darstellung auf der Polarisations-Achse.

## 2.2 Relaxationsmechanismen

Das Kernspinsystem steht in Wechselwirkung mit einer Umgebung der festen Temperatur  $T$ , dem Wärmebad. Obwohl die Relaxation der Protonen in einer Flüssigkeit betrachtet wird, wird das Wärmebad als „Gitter der Wassermoleküle“ bezeichnet. Anregungen des Gitters sind Translationen, Rotationen und Schwingungen der Moleküle.

Befindet sich ein System im energetischen Ungleichgewicht, kann es durch Wechselwirkung mit dem Wärmebad Energie aufnehmen oder abgeben, bis es seine Temperatur der des Wärmebades wieder angeglichen hat. Je stärker die Kopplung der Kernspins mit dem Gitter, desto schneller gelingt der Energietransfer und desto schneller wird der Gleichgewichtszustand wieder hergestellt. Dieser Vorgang bestimmt  $T_1$  und kann durch das vorgestellte Modell beschrieben werden.

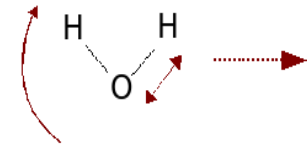


Abb. 2.12: Freiheitsgrade des Gitters

Jedes System strebt bei gegebener Energie den Zustand maximaler Entropie an. Wie schnell es diesen Zustand erreicht, hängt wesentlich von der Wechselwirkungsrate zwischen dessen einzelnen Komponenten ab und wird durch die Zeitkonstante  $T_2$  charakterisiert. In diesem Falle ist dies im Wesentlichen die Wechselwirkung zwischen den Spins der Protonen. Zur Erklärung dieses Vorgangs muss das Kernspinmodell um einen weiteren Freiheitsgrad ergänzt werden.

### 2.2.A Längsrelaxation

Die Längsrelaxation ist eine energetische Relaxation. Als Wärmebäder stehen daher andere magnetische Dipolsysteme zur Verfügung (Elektronen, andere Atomkerne, makroskopische Dipolfelder), fluktuierende Felder und das Photonengas. Ein Photonengas charakterisiert die Energieverteilung und Anzahl der Photonen in einem gegebenen Volumenelement. Die erstgenannten Relaxationsmechanismen beruhen alle auf Bewegungen der Flüssigkeit und damit der Protonen. Diese Bewegungen werden durch Korrelationszeiten  $\tau$  beschrieben. Beobachtet man das Längsrelaxationsverhalten, lernt man etwas über die Bewegung [2], und beeinflusst man das Bewegungsverhalten, so kann man u. U. ein geändertes Relaxationsverhalten beobachten. Die Wechselwirkungen mit dem Photonengas spielen in NMR-Experimenten i. d. R. keine Rolle [5][2]. Für den hier vorgestellten Versuchsaufbau soll die Wechselwirkung jedoch diskutiert werden.

#### **Korrelationszeit**

Die Korrelationszeiten sind ein wichtiges Maß für die thermischen Wechselwirkungsraten der Protonen untereinander und zwischen Proton und Gitter. Hier wird die Korrelationszeit für die Spin-Gitter-Relaxation eingeführt, die Idee der Korrelationszeit wird jedoch später bei anderen Relaxationsmechanismen wieder aufgegriffen.

Das lokale Magnetfeld eines Protons hängt vom  $B_0$ -Feld ab und von Abstand und Orientierung der Nachbarmoleküle. Drehungen und Diffusion der Wassermoleküle lassen deren Protonen mit der Zeit unterschiedliche magnetische Felder erfahren. Die charakteristische Größe dieser Fluktuationen ist die Korrelationszeit  $\tau_c$ , welche ein Maß für die Zeit zwischen zwei Feldfluktuationen ist [2]. Daraus lässt sich die spektrale Dichte für das Frequenzspektrum  $J(\omega)$  der erfahrenden Fluktuationen bestimmen. Wenn man von einer rein stochastischen Verteilung der Fluktuation ausgeht<sup>3</sup> kann man für die

<sup>3</sup> Fluktuationen treten unabhängig voneinander auf

Wahrscheinlichkeit dass während der Zeit  $t$  eine Änderung des Magnetfeldes auftritt eine Exponentialfunktion  $G(t)$  ansetzen [3].

$$G(t) \propto e^{-t/\tau_c} \quad (25)$$

- $G(t)$  Autokorrelations-Funktion
- $\tau_c$  Korrelationszeit

Schnelle Fluktuationen mit kleinem  $t$  treten also öfter auf als langsame mit großem  $t$ . Die Fouriertransformierte von (1) gibt Aufschluss über die spektrale Verteilung  $J(\omega)$  der Fluktuationen [2].

$$J(\omega) \propto \frac{\tau_c}{1 + \omega^2 \tau_c^2} \quad (26)$$

Für eine Wahrscheinlichkeitsdichte muss gelten:

$$\int_0^{\infty} J(\omega) d\omega = 1 \quad (27)$$

und so folgt

$$J(\omega) = \frac{2}{\pi} \frac{\tau_c}{1 + \omega^2 \tau_c^2} \quad (28)$$

Dies ist eine Lorentzkurve, deren Maximum bei  $\omega=0$  liegt und deren Halbwertsbreite  $1/\tau_c$  beträgt. Fluktuationen mit der Frequenz  $\omega = \omega_L$  bestimmen die Relaxationsrate  $R_1^c$ .  $\tau_c$  liegt in Wasser bei Raumtemperatur bei  $10^{-12}$  s, das entspricht einer Frequenz von  $\nu = 1$  THz [2]. Zur Relaxation tragen im Wesentlichen Fluktuationen mit der Larmorfrequenz des Kernspinsystems bei ( $\nu_L \approx 43$  MHz bei 1 T). Diese sind aufgrund der breiten Verteilung der Wahrscheinlichkeitsdichte selten.

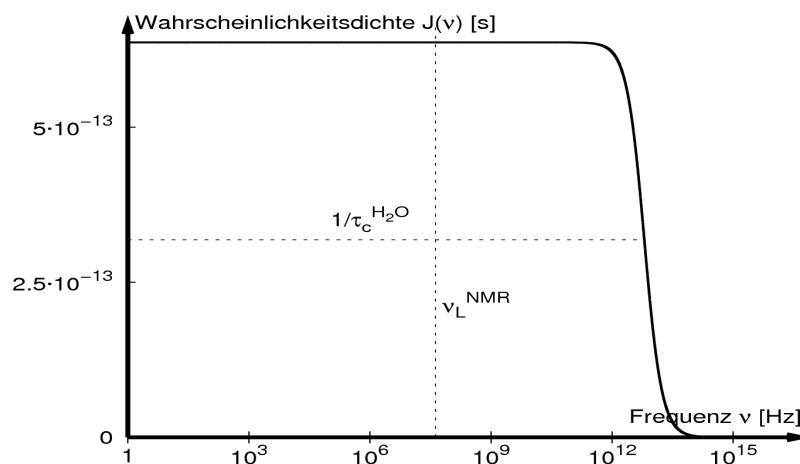


Abb. 2.13.: Die große Halbwertsbreite  $1/\tau_c^{H_2O}$  hat eine sehr geringe Wahrscheinlichkeitsamplitude für Wechselfelder mit der Larmorfrequenz zufolge. Sinkt die Korrelationszeit, so steigt die Amplitude im Peak. Man beachte die logarithmische Darstellung der Frequenz-Achse.

## Dipolfelder

Für das Proton unterscheidet man zwischen einer Relaxationsrate  $R_1^{dipol}$  durch magnetische Dipolmomente umliegender Kerne und einer  $R_1^{para}$  durch das magnetische Dipolfeld paramagnetischer Zentren. Für die hier vorgestellten Experimente ist vor allem die paramagnetische Relaxation interessant. Unter der paramagnetischen Relaxation versteht man den Energietransfer an ein großes magnetisches Dipolmoment, welches ein quasi kontinuierliches Energiespektrum besitzt. Ein solches Dipolmoment kommt oft durch ungepaarte Elektronen in Molekülen zustande. Magnetische Nanopartikel, wie später vorgestellt, dienen durch ihr starkes magnetisches Moment auf die gleiche Weise als Relaxationszentren.

Paramagnetische Zentren stellen eine besonders effektive Kopplung zwischen Gitter und Spinsystem dar. Das paramagnetische Zentrum wird durch starke Dipol-Dipol-Wechselwirkung von den umliegenden Protonen geheizt und relaxiert über seinen eigenen Relaxationsmechanismus am kalten Gitter mit Raumtemperatur. Dies geschieht in der Regel analog zum Relaxationsvorgang der Protonen an Feldfluktuationen mit einer eigenen Korrelationszeit  $\tau_c^{para}$ . Die Geschwindigkeit dieser Spin-Gitter-Relaxation bestimmt die Geschwindigkeit des Energietransfers von den Protonen im Einzugsbereich des Zentrums zum Gitter. Das bedeutet, dass die Stärke des Dipolmoments einen relativ geringen Einfluss auf die Relaxationsgeschwindigkeit hat. Spins außerhalb des Einflussbereichs von der paramagnetischen Zentren werden durch die Wechselwirkungen unter den Protonen an den bereits relaxierten Protonen gekühlt. Die Effektivität dieser Wärmediffusion wird durch die  $T_2$ -Zeit beschrieben. [2]

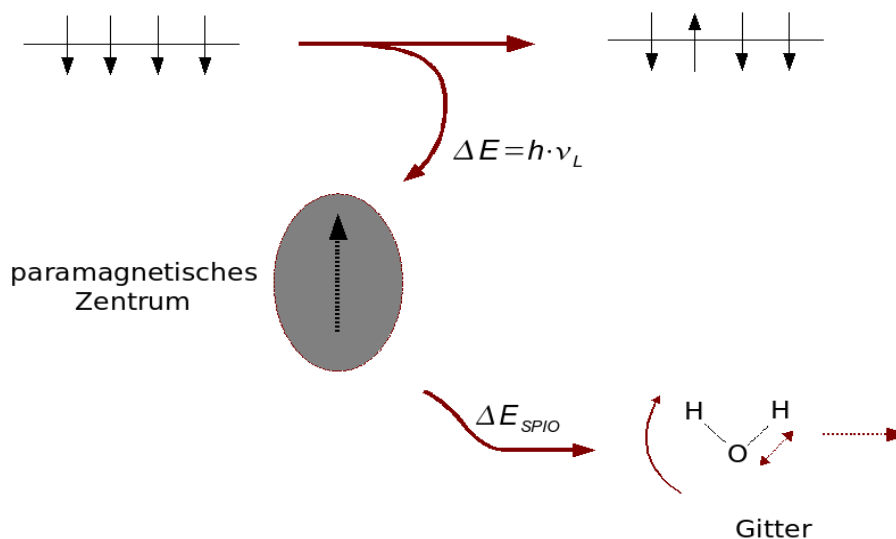


Abb. 2.14: Relaxation am paramagnetischen Zentrum

Aus diesen Überlegungen folgt, dass die Relaxationsrate direkt proportional mit der Anzahl der paramagnetischen Zentren steigt solange deren Konzentration nicht zu hoch ist und Sättigung eintritt.

## Photonengas

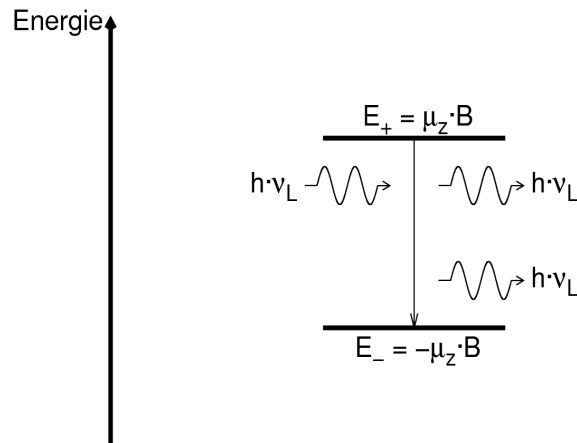


Abb. 2.15.: Stimulierter Übergang eines Protons in den niedrigeren Energiezustand.

Die Energieabgabe in Form von spontaner Emission spielt für typische NMR-Experimente keine Rolle. Die Übergangsrate steigt mit der dritten Potenz der Larmorfrequenz und ist mit  $R_1^{spont} \approx 10^{-28} \text{ s}^{-1}$  für  $\nu_L = 18 \text{ MHz}$  praktisch vernachlässigbar (vgl. [5]). Neben der spontanen Emission tritt durch Wechselwirkung mit dem Photonengas induzierte Emission auf. Das Photonengas im Vakuum wird durch das Plancksche Strahlungsgesetz beschrieben und die Photonendichte ist für Frequenzen im MHz-Bereich sehr gering [1].

$$\rho(\omega) = \frac{8\pi h \nu^3}{c^3} \frac{1}{e^{h\nu/(kT)} - 1} \quad (29)$$

Die Probe befindet sich jedoch zwischen den Sende- und Empfangsspulen, die als Resonator für Photonen mit der Larmorfrequenz dienen. Dadurch steigt gegenüber dem Vakuum die Anzahl der Photonen die Übergänge induzieren können. Abragam erhält unter Berücksichtigung all dieser Faktoren eine vernachlässigbar geringe Relaxationsrate  $R_1^{phot} \approx 10^{-9} \text{ s}^{-1}$ . (Spulenvolumen  $V = 1 \text{ cm}^3$ , Güte  $Q = 100$ ,  $\nu_L = 18 \text{ MHz}$ , Temperatur  $T = 300 \text{ K}$ ). Diese Abschätzung gilt für inkohärente Wechselwirkungen zwischen einzelnen Kernspins und dem Photonengas. Kohärente Prozesse, wie z. B. das Senden eines FID oder Empfangen eines  $90^\circ$ -Pulses, drehen eher die Richtung des Magnetisierungsvektor, als dass sich dessen Länge verändert. [5]

Wechselwirkungen mit dem Photonengas können im vorgestellten Versuchsaufbau eine Rolle spielen, da elektromagnetische Störungen genau auf der Larmorfrequenz des Spinsystems erzeugt werden. Diese werden von den Sende- und Empfangsspulen verstärkt und erhöhen so die Photonendichte gegenüber dem Planckschen Strahlungsgesetz genau in dem Energiebereich, der Übergänge der Kernspins induziert. Der Teil der elektromagnetischen Übersprecher der in der NMR-Antenne ein Signal induziert wird als kohärentes Wechselfeld auftreten. Ein unkohärenter Anteil, durch Reflexionen und Beugung an Objekten im Raum erhöht ungeordnet die Wechselwirkungsrate und hat eine schneller Relaxation zufolge.

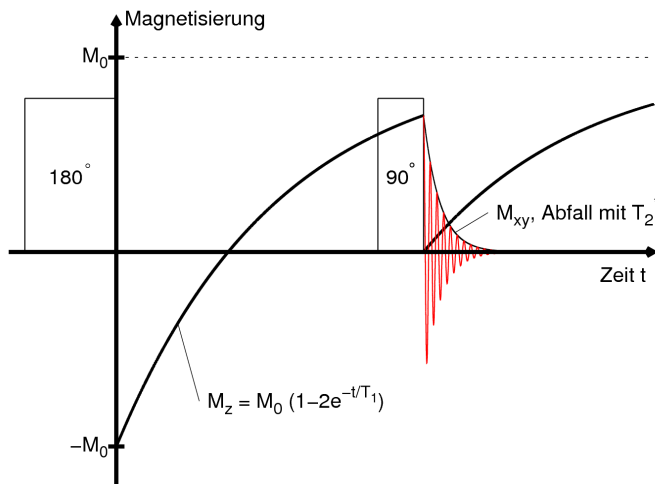


Abb. 2.16.: Abfrage der Quermagnetisierung durch eine Inversion-Recovery-Sequenz. Der  $180^\circ$ -Puls dreht die Magnetisierung in negative  $z$ -Richtung. Von dort relaxiert sie wieder und der Zwischenstand kann mit einem  $90^\circ$ -Puls abgefragt werden. Die Länge der Pulse ist symbolisch dargestellt. Die Pulslängen sind so kurz, dass sie in der Zeichnung nicht dargestellt werden können.

### 2.2.B Querrelaxation

Die Querrelaxation mit der Zeitkonstanten  $T_2$  ist ein Prozess der mit der Entropie des Systems zusammenhängt und nicht mit der Energie. Der Verlust der gemessenen Quermagnetisierung hat jedoch verschiedene Ursachen, die durch die drei Relaxationszeiten  $T_2$ ,  $T_2'$  und  $T_2^*$  beschrieben werden. Die Querrelaxation ist durch das vorgestellte Modell des Kernspinensembles nicht zu erklären. Stellt man sich vor, dass ein  $90^\circ$ -Puls eine Drehung des gesamten Kernspinensembles aus der  $z$ -Richtung in die  $xy$ -Ebene bewirkt ist intuitiv klar, dass sich dabei zwar die Energie, aber nicht die Entropie des Systems ändern kann, denn die Sortierung bleibt die gleiche. Das Ensemble besitzt nun eine abrufbare Magnetisierung, bei deren Zerfall die Entropie steigt, wie es bei der Magnetisierung in positive  $z$ -Richtung Fall ist. Da alle Magnetisierungszustände die gleiche Energie besitzen liegt der Gleichgewichtszustand mit maximaler Entropie im vollkommen unmagnetisierten Fall vor.

Die Abnahme der Quermagnetisierung hängt i. A. mit der Dephasierung der einzelnen Kernspins zusammen (s. Abb. 2.17). Mit der Zeit verlieren sie ihre Phasenkohärenz und zeigen in unterschiedliche Richtungen der komplexen Ebene (vgl. Formel 15, Seite 10). Die magnetischen Momente heben dann einander auf und die beobachtbare Gesamtmagnetisierung verschwindet.



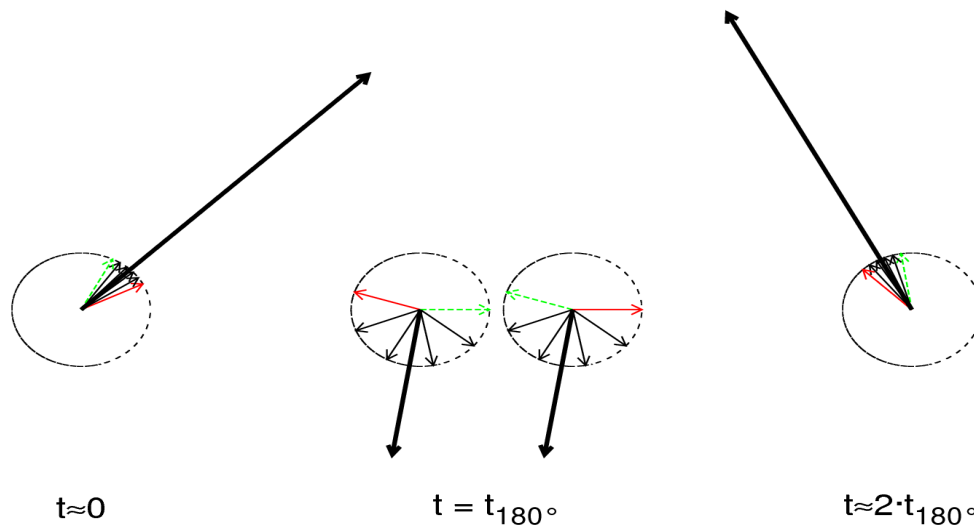


Abb. 2.17.: Links: Kurz nach einem  $90^\circ$ -Puls ( $t=0$ ) zeigen alle Kernmomente praktisch in die gleiche Richtung. Mitte: Die Kernmomente sind durch unterschiedliche Rotationsgeschwindigkeiten dephasiert. Ein  $180^\circ$ -Puls dreht deren Phasenbeziehung zueinander um. In diesem Beispiel hat die Drehung um die Magnetisierungsachse stattgefunden. Rechts: Solange die Phaseninformation erhalten bleibt, können die Spins in einem Echo wieder rephasieren.

### Spin-Spin-Wechselwirkungen

Die die  $T_2$ -Zeit beeinflussenden Prozesse sind Spin-Spin-Wechselwirkungen innerhalb des Kernspinensembles. Bei einem Spin-Flip tauschen zwei Protonen ihre Spininformationen komplett aus. Weil dieser Vorgang Zeit kostet, verlieren die beiden magnetischen Momente ihre Phase bezüglich aller anderen Protonen. Auf die Relaxationsrate  $R_2^{flip}$  haben Häufigkeit der Flips und die dazugehörige Dephasierung Einfluss. [6]

Relativbewegungen der Spins gegeneinander führen für den einzelnen Spin zu fluktuierenden Feldern mit einer Korrelationszeit  $\tau_c^{ss}$ . Es gelten dieselben Überlegungen wie für die Korrelationszeit der Längsrelaxation: Der Anteil der Fluktuationen mit der Larmorfrequenz führt zu entgegengesetzten Übergängen zwischen den Kernspins und wegen der endlichen Wechselwirkungsdauer zu einer Dephasierung der Kernspins gegenüber den anderen Protonen. Diese stochastische Prozesse führen zu einem Zerfall der Magnetisierung mit der Relaxationsrate  $R_2^{hom} = R_2^{flip} + R_2^c$  [6]. Es gilt

$$\frac{1}{T_2} = R_2^{hom} \quad (30)$$

### Paramagnetische Zentren

Die magnetischen Dipolmomente der Protonen können mit den paramagnetischen Zentren wechselwirken, ohne dabei im Mittel Energie auszutauschen. Dies geschieht stets dann, wenn das paramagnetische Zentrum den aufgenommenen Energiebetrag wieder an das Kernspinensemble zurück gibt, bevor es ihn an das Gitter weiterreichen konnte. Diese Prozesse brauchen auch Zeit und lassen die magnetischen Kernmomente um das

makroskopische Dipolmoment schneller irreversibel dephasieren als es für ungestörte Spins der Fall ist. Dies führt zu einer weiteren Relaxationsrate  $R_2^{para}$ .

### ***Einfluss der Längsrelaxation***

Mit dem Aufbau der Längsmagnetisierung entlang des äußeren Feldes geht die Quermagnetisierung verloren, da der Gesamtmagnetisierungsvektor einen Maximalbetrag nicht überschreiten darf. Dies entspricht dem thermodynamischen Theorem, dass die Entropie eines sich frei entwickelnden Systems stets ihrem Maximum zustrebt und dem quantenmechanischen Phänomen, dass man nicht gleichzeitig Längsmagnetisierung und Richtung der Quermagnetisierung eines einzelnen Spins exakt bestimmen kann. Für die entsprechende Relaxationsrate gilt:

$$R_2^{T1} = \frac{1}{2} R_1 = \frac{1}{2 T_1} \quad (31)$$

### ***Feldinhomogenitäten***

Aufgrund lokal unterschiedlicher Magnetfelder durch paramagnetische Verunreinigungen, durch Feldinhomogenitäten oder durch chemische Verschiebung (s.u.) präzedieren die Spins mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten. Dem entgegen wirkt eine Diffusionsbewegung der Kernspins. Die Kernmomente durchlaufen während der Diffusion verschiedene Felder und erfahren ein mittleres magnetisches Feld. So werden die Inhomogenität wieder ausgeglichen (motional narrowing). Im Mittel führt dies jedoch zu einem weiteren Entmagnetisierungsprozess mit der Rate  $R_2^{\Delta B} = \gamma \Delta B$ . Alle genannten Prozesse zusammen führen zum FID mit  $T_2^*$ .

$$\frac{1}{T_2^*} = R_2^{hom} + R_2^1 + R_2^{\Delta B} \quad (32)$$

Der Prozess der Dephasierung durch Feldinhomogenitäten ist teilweise reversibel, denn die Spins behalten zunächst ein definiertes Phasenverhältnis  $\Delta \varphi$ : Das bedeutet, dass eine latente Magnetisierung erhalten bleibt und die Dephasierung durch Feldinhomogenitäten die Entropie des Systems zunächst nicht ändert.

$$\Delta \varphi = \Delta \omega t = \gamma \Delta B t \quad (33)$$

Wenn man durch einen  $180^\circ$ -Puls das Phasenverhältnis der Spins umkehrt, findet der inverse Prozess der Dephasierung statt und die magnetischen Momente der Kernspins rephasieren. Sobald die Kernmomente wieder in Phase laufen baut sich eine messbare Magnetisierung auf, das sogenannte Echo. Der irreversible Teil kommt durch Spins zustande, die nicht im gleichen mittleren Feld zurücklaufen, wie sie dephasiert sind und durch die, die bereits durch einen der anderen vorgestellten Mechanismen relaxiert sind. Erstgenannter Teil führt zu einer Relaxationsrate  $R_2^{inhom}$ . So definiert man  $T_2'$  als eine direkt messbare Größe (s. Abb. 2.18):

$$\frac{1}{T_2'} = R_2' = R_2^{hom} + R_2^{inhom} + R_2^1 + R_2^{para} \quad (34)$$

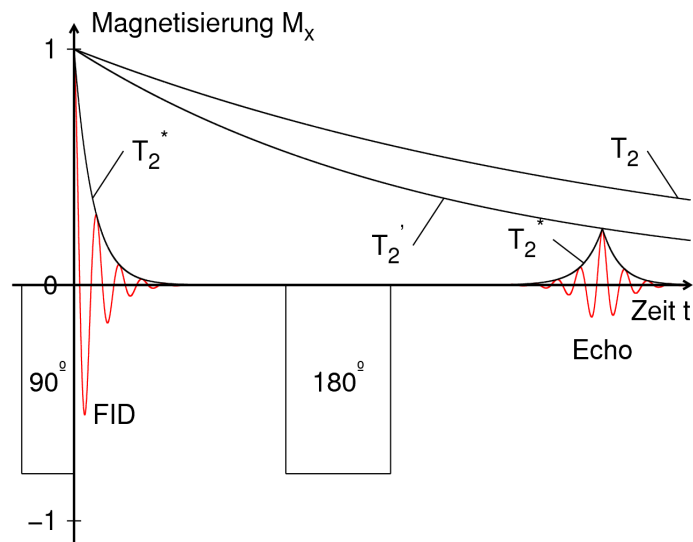


Abb. 2.18.: Graphische Darstellung der verschiedenen Querrelaxationszeiten und deren Bedeutung für die Messsignale. Die HF-Pulse sind symbolisch dargestellt und in Wirklichkeit wesentlich kürzer.

$T_2'$  wird in der Arbeit fortan, wie in der Literatur üblich,  $T_2$  genannt.

### 2.3 Messprinzip

Die „Hydrogen Nuclear Magnetic Resonance“ (H-NMR)-Spektroskopie nutzt die Beeinflussung des lokalen magnetischen Feldes eines Protons durch die Elektronenstruktur des Moleküls und durch die Nachbaratomkerne zur Strukturanalyse. Die Veränderung des lokalen Magnetfeldes im Verhältnis zum externen Feld nennt man chemische Verschiebung. Als Messgröße dient stets die Quermagnetisierung. Möchte man die Längsmagnetisierung bestimmen, muss diese in  $xy$ -Ebene gedreht und dort als Quermagnetisierung analysiert werden.

In der Puls-NMR, Grundlage der MRT, erhält man aus der Fourieranalyse eines FID oder Echos die unterschiedlichen Resonanzfrequenzen der Protonen in Abhängigkeit von ihrer chemischen Umgebung. Voraussetzung ist ein sehr homogenes externes Feld, um eine geringe Linienbreite zu erreichen.

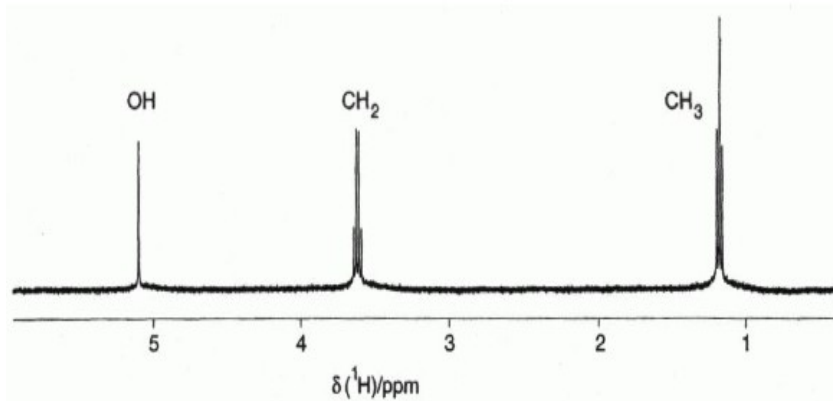


Abb. 2.19:[7]  $^1\text{H}$ NMR-Spektrum von Ethanol ( $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$ ). Die Signalamplitude ist gegen die chemische Verschiebung bezüglich Tetramethylsilan (TMS) aufgetragen. Die Linienaufspaltung stammt von den Wechselwirkungen der Kernmomente untereinander.

In der MRT nutzt man die Resonanzfrequenz-Abhängigkeit vom lokalen Magnetfeld zur Bestimmung der Signalherkunft. Externe Feldgradienten zusätzlich zum homogenen Feld bestimmen das Magnetfeld der Protonen. Über eine geschickte Schaltung der Feldgradienten und Fourieranalyse der Empfangssignale kann man gezielt das Verhalten der Protonen eines Volumenelements (Voxel) in der Probe beobachten.

Zur Analyse des Gewebes stehen dann jedoch nur noch die Relaxationszeiten  $T_1$ ,  $T_2$  und  $T_2^*$ , sowie die Protonendichte zur Verfügung. Chemische Verschiebung führt zu Bildfehlern, weil die Raumzuordnung über die zusätzlich geänderte Larmorfrequenz der Protonen nicht mehr korrekt funktioniert. Zur Kontrastbildung ist daher eine gezielte Beeinflussung des Relaxationsverhalten von Interesse, ohne dabei das lokale Magnetfeld zu beeinflussen.

## 2.4 Magnetische Nanopartikel

Magnetische Nanopartikel bestehen aus einem magnetischen Kern und einer Hülle, die praktisch keine magnetischen Eigenschaften besitzt. Die Untersuchungen finden mit Partikeln aus Eisenoxyd statt, die sich im Ensemble superparamagnetisch verhalten (Super-Paramagnetic Particles of Iron Oxide, SPIO) (Abb. 2.20). Bei einer Größe der Partikel unter ca. 20nm spricht man auch von Ultrasmall SPIO (USPIO) [8].

Die Kerne bestehen aus einer Mischung von Magnetit und Maghämmit [8], diese Eisenoxide verhalten sich ferromagnetisch. Es gibt vielfältige Hüllen, z. B. aus Polymeren, aus Dextran oder Siliziumdioxid. Die Aufgabe der Hülle besteht einerseits darin, die magnetischen Kerne aufzunehmen und auf Distanz zueinander zu halten, und andererseits darin, die Partikel im Lösungsmittel zu stabilisieren oder biologisch zu aktivieren. Dazu kann man die Hülle mit funktionellen Gruppen versehen oder sie mit beliebig komplexen organische Materialien ummanteln.

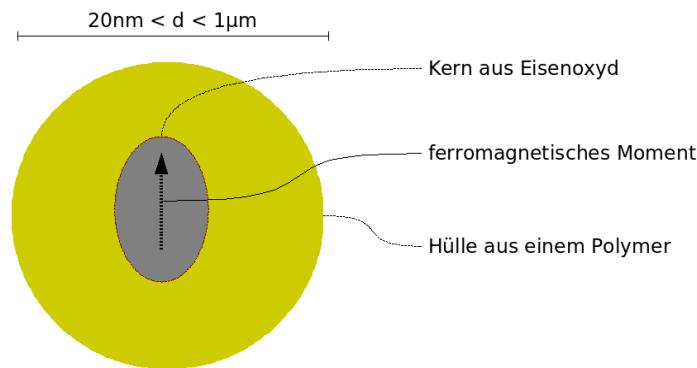


Abb. 2.20: Aufbau eines SPIO

Die Gruppe um Prof. Meinhard Schilling hat gezeigt, dass die Magnetisierungsrichtung starr an die Kristallgeometrie gebunden ist – zumindest auf Zeitskalen eines NMR-Experiments. Dreht sich das Partikel gegen das äußere Feld dreht sich daher die Magnetisierung mit [9].

SPIO kann man unabhängig von ihrer Konzentration  $c$  eine Relaxivität  $r_x$  zuordnen [10]:

$$r_x = \frac{\partial T_x^{-1}}{\partial c} \quad (35)$$

- $r_1$  ist Relaxivität bezüglich  $T_x$ .

Dies stimmt mit den Überlegungen überein, dass sich die Relaxationszeit proportional mit der Anzahl der paramagnetischen Störstellen verkürzt.

Das Verhältnis  $r_1/r_2$  nimmt mit steigendem Partikeldurchmesser ab. Dies scheint im Wesentlichen mit einer Abnahme der  $T_2$ -Relaxivität einherzugehen [8]. Taupitz macht in seiner Habilitationsschrift die Bemerkung, dass sich dieses Verhältnis zugunsten von  $r_1$  verschiebt, wenn der Maghämitanteil im Kristall erhöht wird.

Der Einfluss der Partikelgröße legt nahe, dass die veränderte Korrelationszeit aufgrund der Brown'schen Bewegung bei den Relaxationsmechanismen eine wesentliche Rolle spielt. Die Korrelationszeit der Feldfluktuationen durch die SPIO hängt von der Viskosität der Flüssigkeit und dem hydrodynamischen Durchmesser sowie der Trägheit der Teilchen ab [11].

## 2.5 Ultraschall als Relaxationsquelle

### 2.5.A Ultraschall in Flüssigkeiten

Ultraschall breitet sich in Flüssigkeiten als longitudinale Druckwelle aus. Die Schallschnelle  $v$  ist ein Maß für die Bewegungsgeschwindigkeit der Flüssigkeitsmoleküle während der periodischen Druckschwankungen. Die Flüssigkeitsmoleküle erfahren eine Kraft aus dem Bereich des hohen Druckes heraus zu niedrigerem Druck hin.

### 2.5.B Anwesenheit von magnetischen Nanopartikeln

In den longitudinalen Druckschwankungen der Schallwelle bewegen sich sowohl Protonen wie auch SPIO periodisch mit der Schallfrequenz. Aufgrund der unterschiedlichen Kompressibilität und Dichte von Wasser und SPIO tritt eine Relativbewegung zwischen Wassermolekülen und SPIO auf (Abb. 2.21). Die Protonen erfahren ein mit der Schallfrequenz wechselndes magnetisches Feld und die Wechselwirkungsrate zwischen SPIO und Spinensemble erhöht sich. Dieser Effekt hängt von der Schallschnelle ab und wird gering erwartet.

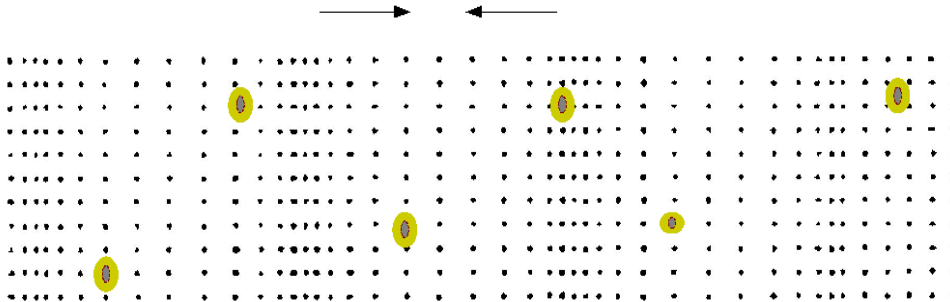


Abb. 2.21: (ergänzt nach [12]) SPIO in einer Druckwelle

#### ***T<sub>1</sub>-verkürzende Wirkung***

Durch die erhöhte Wechselwirkungsrate wird der Energietransfer aus dem Kernspinsystem an die SPIO beschleunigt. Wenn die SPIO die Energie schnell genug abgeben können schlägt sich dieser Effekt in einer Verringerung der  $T_1$ -Zeit nieder.

#### ***T<sub>2</sub>-verkürzende Wirkung***

Die erhöhte Wechselwirkungsrate hat eine schnellere Dephasierung der Kernspins um das magnetische Moment des SPIO zufolge. Dies kann die  $T_2$ -Zeit verkürzen. Ein die Relaxivität beschränkendes Limit ist die Geschwindigkeit, mit der Protonen außerhalb des Einzugsbereiches des SPIO ihre Phasenkohärenz verlieren. Die Dephasierung durch Spindiffusion kann u. U. nicht mehr so schnell aus dem Bereich um ein SPIO in den Rest der Probe transportiert werden, wie zusätzliche Dephasierungen um das SPIO stattfinden. Dann erhöht auch die große Wechselwirkungsrate nicht mehr die Gesamtdephasierung des Systems und die  $T_2$ -Relaxivität durch Ultraschall erfährt Sättigung.

### 2.5.C SPIO als HF-Sender

Wenn der geometrische Schwerpunkt und der Massenschwerpunkt der Partikel nicht mehr an derselben Stelle liegen, erfahren die Partikel im homogenen Druckgradienten ein Drehmoment. Dies wird die Partikel zu einer Kippbewegung veranlassen. Die Kippbewegung findet periodisch mit Schallfrequenz statt und erzeugt im Nahfeld der Partikel ein Wechselfeld (Abb. 2.22). Im Fernfeld heben sich die Wechselfelder der einzelnen Partikel gegenseitig auf, da sich im Probenvolumen viele Wellenzüge der Ultraschallwelle befinden. Die SPIO wirken so in ihrer Umgebung als Sendeantenne elektromagnetischer Strahlung. Die Energie stammt aus dem Ultraschallfeld.

### **Probenvorbereitung**

SPIO werden in der Medizin bereits als Kontrastmittel eingesetzt, sind dort jedoch gleichmäßig mit einem Mantel aus Proteinen oder Antikörpern beschichtet. Diese Beschichtung soll nun einseitig durchgeführt werden, um den Masseschwerpunkt vom geometrischen Zentrum der SPIO zu entfernen. Auf solche Partikel wirkt in der Druckwelle ein Drehmoment und Ultraschall soll die magnetischen Partikel in eine periodische Rotationsbewegung versetzen (vgl. Abb. 2.22).

Diese asymmetrische Beschichtung soll erzielt werden, indem man die chemische Reaktion der organischen Moleküle mit den SPIO einseitig sterisch hemmt. Dazu kann man die Partikel auf eine Fläche sedimentieren, so dass die Reaktionspartner nur an einer Seite angreifen können.

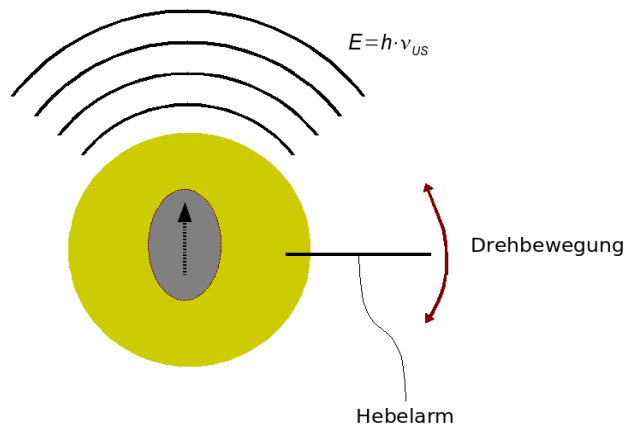


Abb. 2.22: Die periodische Bewegung des Kernmoment lässt das SPIO als Sendeantenne fungieren.

### **$T_1$ -verkürzende Wirkung**

Die erhöhte Photonendichte kann in der Nähe der magnetischen Partikel Überänge stimulieren. Dies wirkt sich in einer Verkürzung der  $T_1$ -Zeit aus. Da der Energietransfer nun zum Photonengas hin stattfindet spielt die energetische Kopplung des magnetischen Moment der SPIO an das Gitter keine beschränkende Rolle mehr. Die Phase der Kippbewegungen der SPIO ist an die Schallgeschwindigkeit und an der Ort in der Probe geknüpft. Deshalb werden die gesendeten elektromagnetischen Wellen nicht kohärent zueinander sein und keine Drehung der Gesamtmagnetisierung erzeugen können.

### **$T_2$ -verkürzende Wirkung**

Die zusätzlichen Übergänge zwischen den Energieniveaus der Spins kosten Zeit und tragen zur Dephasierung der Spins bei. Es ist daher auch zu erwarten, dass sich die  $T_2$ -Zeit verkürzt. Die Geschwindigkeit der Spindiffusion kann hier jedoch wieder eine Rolle spielen, wenn es Bereiche gibt, die nicht im Einflussbereich der SPIO liegen.

### 3 Experimenteller Aufbau

#### 3.1 NMR-Anlage

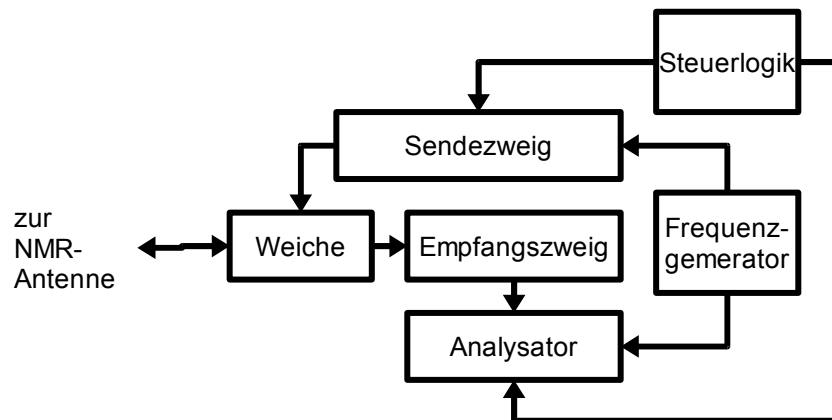


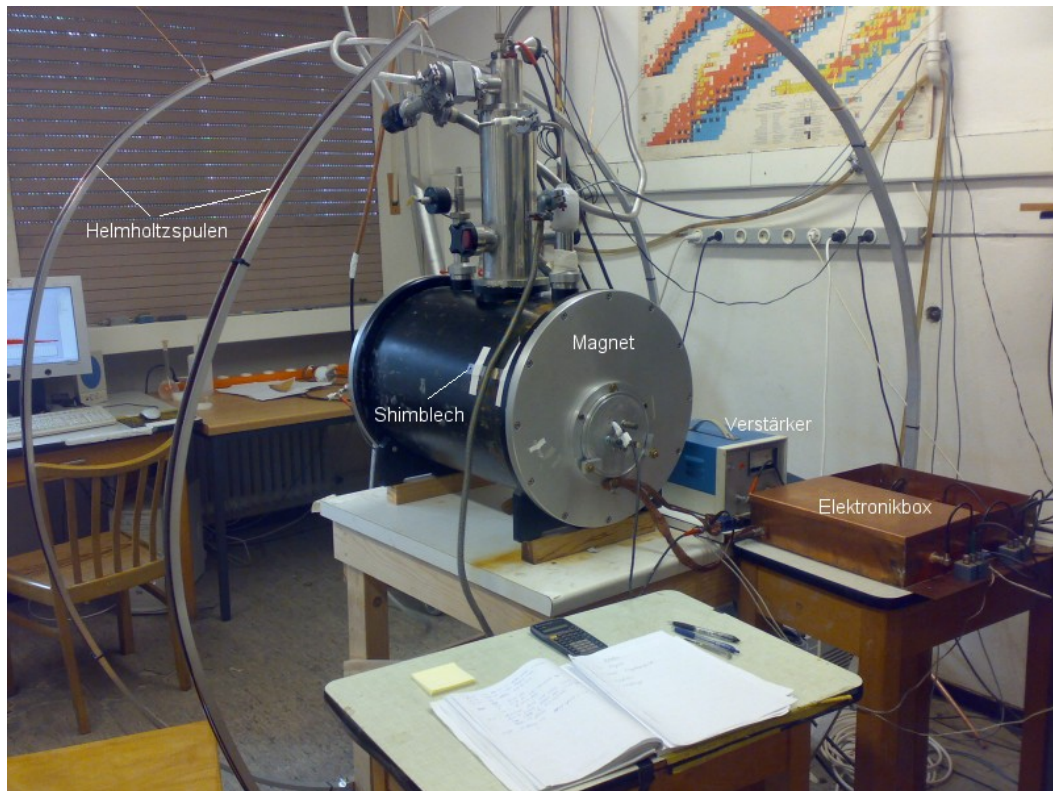
Abb. 3.1: Schematischer Aufbau der NMR-Anlage.

#### **Supraleitender Magnet**

Der supraleitende Magnet ist  $600\text{ mm}$  lang und besitzt eine Raumtemperaturbohrung von  $75\text{ mm}$  Durchmesser. Er kann variabel ein Magnetfeld bis zu  $5\text{ T}$  erzeugen, durch das die Larmorfrequenz  $\omega_L = \gamma B$  der Protonen dem Frequenzgang des US-Emitters angepasst wird. Der optimale Schallübertrag ins Wasser liegt für den eingesetzten Schallkopf bei etwa  $18,5\text{ MHz}$ . Das entspricht einem Magnetfeld von knapp einem halben Tesla. Pro Tag verliert der Magnet bei diesen Feldstärken etwa  $11\text{ mT}$  ( $\Delta \nu_L / \Delta t \approx 0,056\text{ Hz/s}$ ) im Kurzschlussmodus, hauptsächlich durch Ohmsche Verluste an den supraleitenden Kontakten. Der Magnetfelddrift des supraleitenden Magneten erweist sich über einen Tag hinweg als praktisch konstant ( $< 0,1\%$  Driftänderung).

Die Homogenität des Magnetfeldes wird durch passives Shimmen optimiert. Die typische Linienbreite des FID liegt nach dem Shimmen bei  $20\text{ Hz}$  bei einem Probenvolumen von  $100\text{ }\mu\text{l}$ . Dies entspricht  $T_2^* = 100\text{ ms}$ .





*Abb. 3.2.: Der schwarze Zylinder in der Mitte des Bildes enthält den supraleitenden Magnet. Es ist ein Shimblech mit weißem Klebeband montiert. Ein Helmholtzspulenpaar soll den Magnetfelddrift des supraleitenden Magneten ausgleichen. Rechts neben dem SL-Magnet auf dem Tisch steht der Verstärker für die Sendepulse. Die Kupferbox davor enthält die Elektronik des Sende und Empfangszweigs.*

### ***Helmholtzspulen***

Der Resonanzverlauf des Ultraschallmitters ist recht schmal. Für vergleichbare Messungen ist daher eine konstante Larmorfrequenz wichtig, die durch einen Ausgleich des Magnetfelddriftes mit einem Helmholtzspulenpaar (Abb. 3.1) erreicht wird. Der Strom durch das Helmholtzspulenpaar wird computergesteuert linear mit der Zeit erhöht. Die Spulen haben einen mittleren Durchmesser von  $1,9\text{ m}$  und einen Abstand von  $0,8\text{ m}$ . Sie sind symmetrisch um das Probenvolumen aufgestellt. Das Magnetfeld bleibt so für 8 Stunden konstant halten.

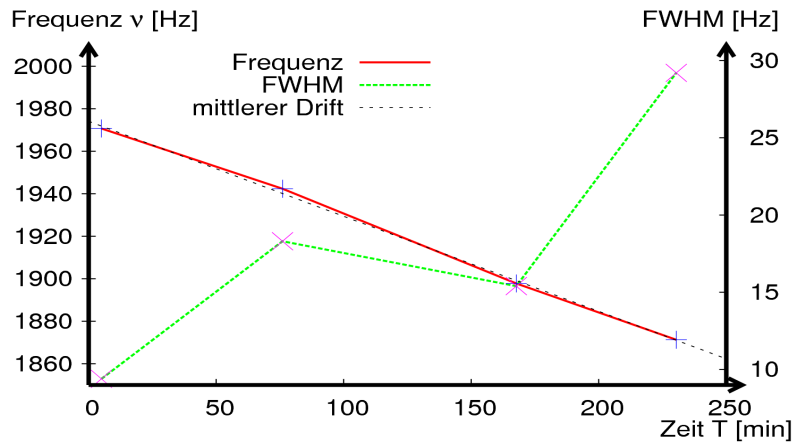


Abb. 3.3.: Linienbreite des FID und die heruntergemischte Larmorfrequenz sind gegen die Zeit aufgetragen. Der mittlere Drift ist auf  $-(8 \pm 0,2) \cdot 10^{-3} \text{ Hz/s}$  reduziert. Die Homogenität hat mit der Zeit stark gelitten. Solche Sprünge weisen auf ein gelöstes Shimblech hin.

### Sende-Empfangsspule

Als NMR-Antenne (Sende- und Empfangsspule) dient eine Torusspule. Felder mit Ursprung außerhalb des Torus induzieren gegenläufige Ströme in der Spule und werden theoretisch nicht empfangen. Aufgrund der endlichen Verarbeitungsgenauigkeit findet eine starke Reduktion, jedoch keine Auslöschung der Signale statt. Die Spule steht senkrecht zum  $B_0$ -Feld und dient zum Senden der HF-Pulse und Empfangen von FID's.

Für die Abstimmung der NMR-Antenne an die Larmorfrequenz sorgt eine regelbare, parallelgeschaltete Kapazität. Eine Impedanzanpassung an das Kabel findet durch einen weiteren regelbaren Kondensator in Reihe statt.

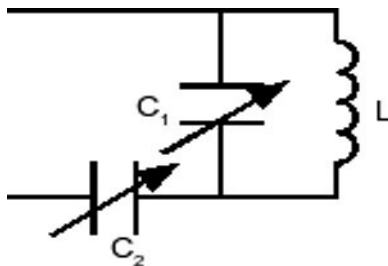


Abb. 3.4.: Schematischer Aufbau der NMR-Antenne: Die Antenne besitzt eine Induktivität  $L$ . Der Kondensator  $C_1$  passt die Resonanzfrequenz des Schwingkreises an, die Kapazität  $C_2$  dient zur Impedanzanpassung an das Kabel.

Die NMR-Antenne dient sowohl als Sendeantenne für  $90^\circ$ -Pulse, als auch als Empfangsantenne für die Magnetisierung.

Der Nachteil der Torusspule liegt in ihrem großen Volumen und damit schlechten Füllfaktor. Die Güte steigt gegenüber einer Torusspule, da die Feldlinien das Volumen der Spule nicht verlassen.

	ausgebaut	im Magnet mit Vorverstärker
Resonanzfrequenz [MHz]	18,52	18,51
FWHM [MHz]	0,27	0,34
Güte Q	68	54

Tabelle 2.: Die Güte der Torusspule im ausgebauten Zustand und in die Messapparatur integriert. Da die Spule nicht perfekt geformt ist verlassen ihre Feldlinien den Torus und durchdringen den supraleitenden Magneten. Die dadurch entstehende Dämpfung verringert die Güte der Antenne im eingebauten Zustand. Die Güte wurde bestimmt nach  $Q = \nu_{res} / FWHM$ .

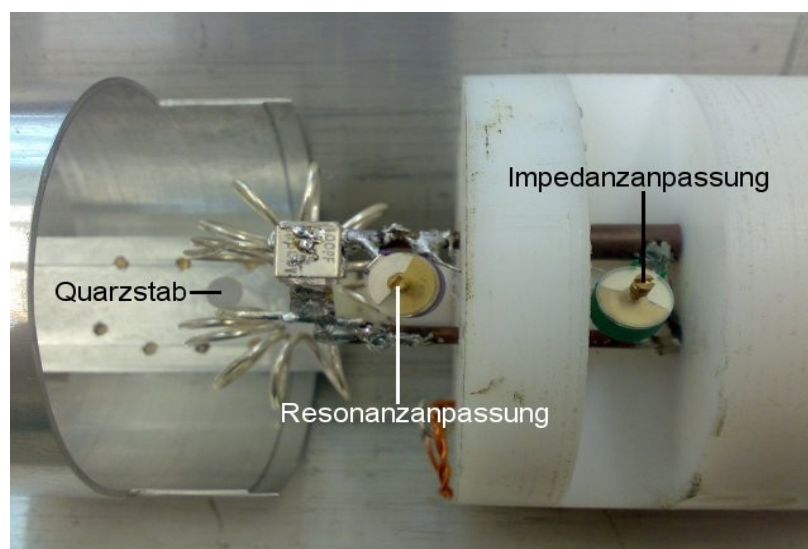


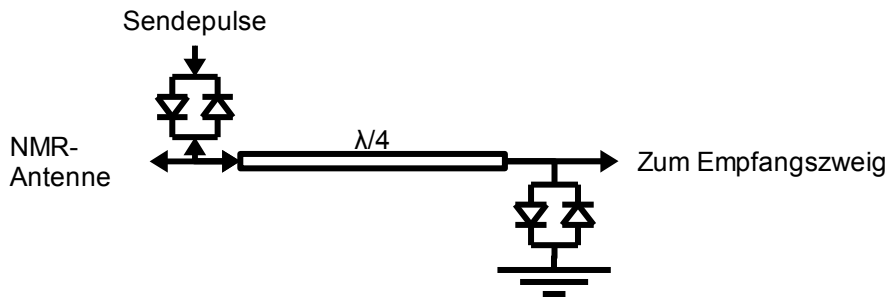
Abb. 3.5.: Sende- und Empfangsspule. Zu sehen ist die regelbare Kapazität zur Impedanzanpassung (rechts), eine feste und eine regelbare Kapazität zur Resonanzanpassung des Schwingkreises (mitte), die Torusspule (mitte) und die Halterung für den Probenbehälter (links). Der Probenbehälter wird auf dem Quarzstab positioniert, der sich zwischen den Enden der Torusspule befindet.

### Weiche

Die Weiche soll den Sende- und Empfangszweig elektrisch voneinander trennen. Empfangssignale sollen nicht am Verstärkerausgang des Sendesystems reduziert werden und die energiereichen Sendesignale sollen nicht die Empfangselektronik belasten.

Die Weiche besteht aus einem  $\lambda/4$ -Kabel und antiparallelen Diodenpaaren. Ein Diodenpaar nach dem Verstärker des Sendesystems verhindert ein Rückkoppeln des FID an den Verstärkerausgang. Bei den niedrigen Spannungen eines empfangenen Signals wird die Durchbruchspannung der Diodenpaare nicht erreicht und der Sendezweig erscheint für das Signal hochohmig abgeschlossen.

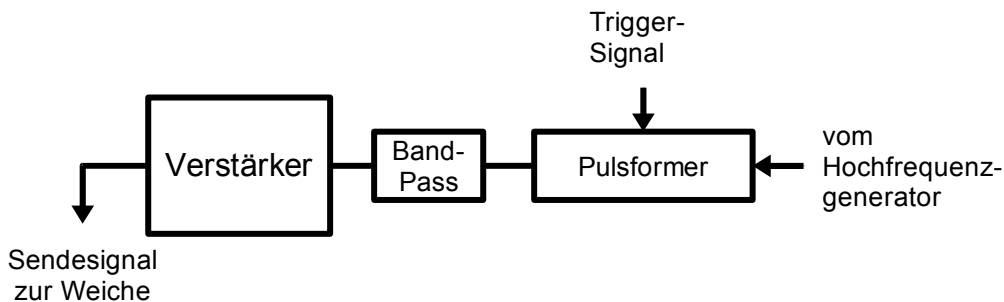
Um das Sendesignal vom Empfangszweig zu entkoppeln und den Vorverstärker nicht zu überlasten schließen weitere Diodenpaare den Empfangszweig nach einem  $\lambda/4$ -Kabel gegen Masse kurz. Das hochvoltige Spannungssignal erfährt durch den Kurzschluss am Kabelende einen  $180^\circ$  Phasensprung, so dass sich das hin- und rücklaufende Signal im  $\lambda/4$ -Kabel gegenseitig auslöschen.



Skizze 1: Ein Diodenpaar verhindert ein Rückkoppeln der Signale von der NMR-Antenne auf den Verstärker im Sendezweig. Weitere Diodenpaare (exemplarisch ist eines dargestellt) schließen Signale hoher Amplitude hinter dem  $\lambda/4$ -Kabel gegen Masse kurz. So wird der Empfangszweig vor den hohen Amplituden der Sendepulse geschützt.

### Sendesystem

Zur Signalanalyse und für die NMR-Pulse wird derselbe Frequenzgenerator genutzt. Der Pulsformer bildet aus dem konstanten Signal Wellenpakete mit rechteckiger Einhüllender. Ein  $180^\circ$ -Puls hat typischerweise eine Länge von  $40\mu\text{s}$  und damit eine Bandbreite von  $25\text{kHz}$ . Die Trägerfrequenz liegt in dem Aufbau einige wenige kHz neben der Larmorfrequenz der Protonen. Ein Bandpass schränkt das Frequenzspektrum ein, so dass der Verstärker keine Rausch- und Störsignale der Elektronik zu verstärken braucht.



Skizze 2: Sendezweig mit seinen wesentlichen Komponenten: dem Pulsformer, dem Bandpass und dem Verstärker. Der HF-Generator liefert ein cw-Signal, der Pulsformer gibt Signale mit rechteckiger Einhüllender weiter.

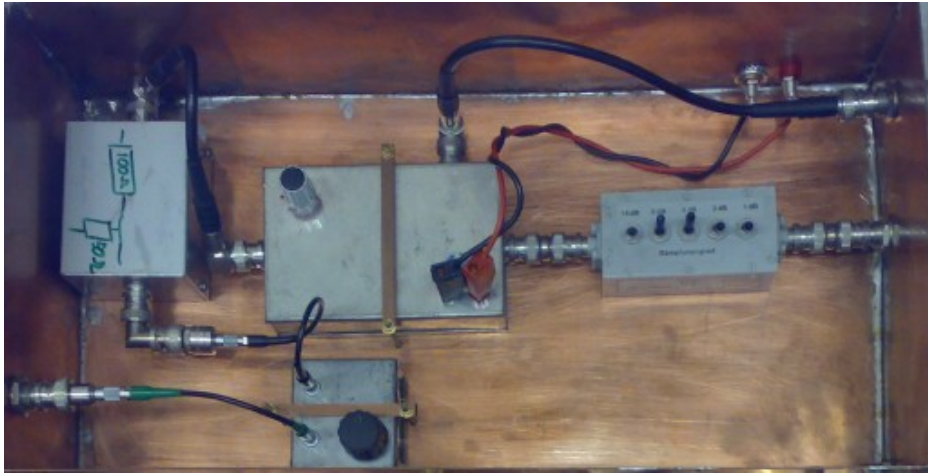
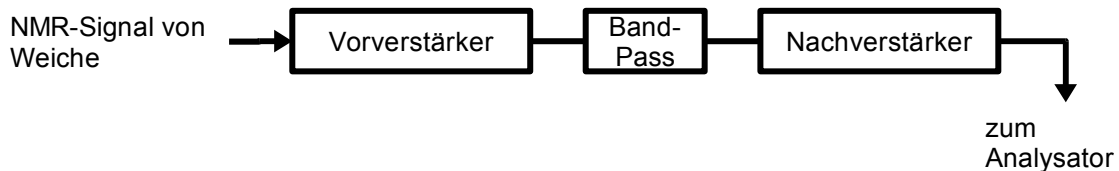


Abb. 3.6.: Sendezweig. Das HF-Signal kommt von rechts und passiert einen Dämpfer bevor es den Pulsformer erreicht. Danach folgt ein Spannungsteiler, der Bandpass (unten), und das Signal verlässt links die Kupferbox in Richtung Verstärker. Dämpfer und Spannungsteiler bereiten das Signal auf den Verstärker vor, dessen erlaubte Eingangsamplitude beschränkt ist.

### Signalaufbearbeitung

Vor der Digitalisierung muss das Antennensignal ( $< 1\text{mV}$ ) verstärkt werden. Ein Bandpass zwischen den Verstärkerstufen sorgt dafür, dass nur das gewünschte Signal, und nicht eventuelles Rauschen, verstärkt wird.



Skizze 3: Signalaufbearbeitung. Der Bandpass wird so gewählt, dass er den weiter verstärkten Frequenzbereich auf einen Bereich um die Larmorfrequenz einschränkt.



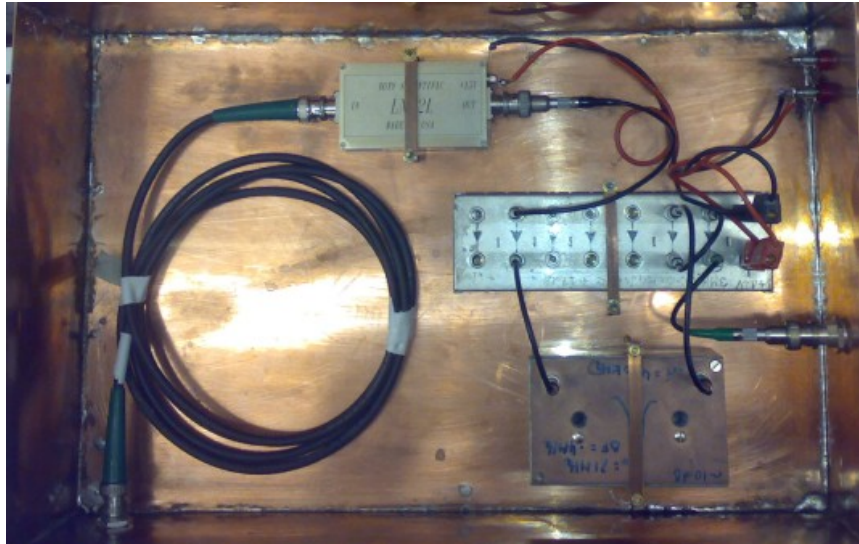
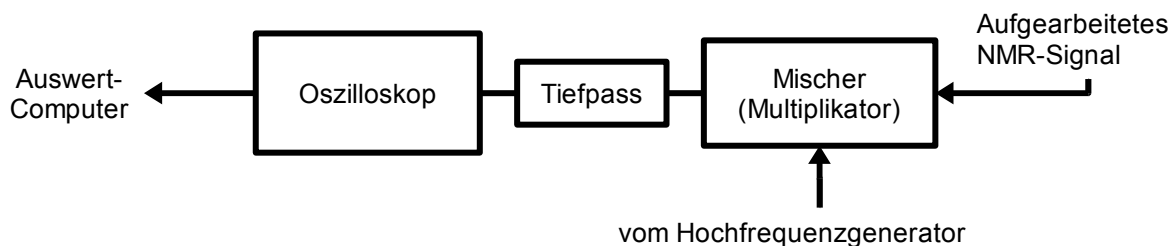


Abb. 3.7.: Das Signal tritt unten links in die Kupferbox ein und passiert das gegenläufig gewickelte  $\lambda/4$ -Kabel. Danach erreicht es den Vorverstärker mit den eingebauten Dioden gegen Masse. Es durchläuft eine Verstärkerstufe, den Bandpass, zwei weitere Verstärkerstufen und verlässt nach rechts die Box zur Signaldetektion.

### Analysator

Das vorverstärkte und geglättete Antennensignal wird mit dem Trägersignal auf wenige kHz heruntergemischt. Der Analog-Digitalwandler (ADC) zeichnet die Differenzfrequenz zwischen Larmor- und Trägerfrequenz auf. Die Trägerfrequenz wird für jede Messung neu angepasst und stets wenige kHz größer als die Larmorfrequenz gewählt. Ein nachgeschalteter Tiefpass schränkt den zu analysierenden Bereich ein, so dass sich möglichst wenig Rauschen aus dem Frequenzen jenseits der Nyquistfrequenz des ADC in das Spektrum gelangt.

Ein digitales Oszilloskop übernimmt die Aufgabe des ADC. Die Samplingrate muss mehr als doppelt so groß gewählt werden wie die maximale Frequenz des zu analysierenden Signals (Nyquist-Theorem).



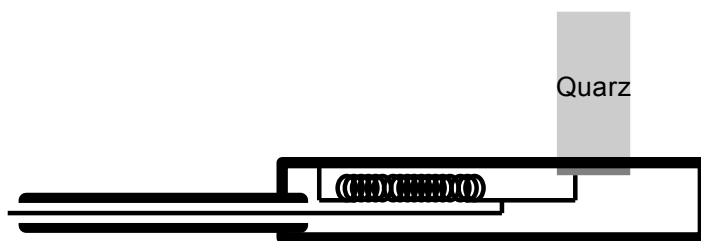
Skizze 4: Empfangszweig. Der Multiplikator mischt die Larmorfrequenz (MHz) herunter in leicht digitalisierbare Frequenzen (kHz). Der nachgeschaltete Tiefpass schneidet das Frequenzspektrum jenseits der Nyquistfrequenz des digitalisierenden Oszilloskops ab, so dass es nicht als Rauschen im analysierten Spektrum erscheint.

### 3.2 Ultraschallsystem

Der Ultraschall soll exakt auf die Larmorfrequenz der Protonen eingestellt werden. Sollte das Ultraschallsystem elektromagnetische Strahlung mit der Betriebsfrequenz abstrahlen, so kann die NMR-Antenne dieses empfangen (vgl. Abb. 3.2). Die NMR-Antenne verstärkt in ihrer Eigenschaft als Schwingkreis das empfangene Signal im Bereich der Probe und die Ultraschall-Hochfrequenz koppelt kohärent an das Kernspinsystem an. Aufgrund der gleichen Frequenzen ist bei der Datenanalyse das Ultraschallsignal nicht von dem Signal der Protonen zu trennen. Wesentliche Aufgabe bei Entwurf und Betrieb des Ultraschallsystems ist daher, elektromagnetischer Übersprecher zu verhindern.

#### Schallemitter

Der Schallemitter besteht aus einem hochfrequenzabschirmenden Gehäuse, einer Piezokeramik und einem Quarzstab als Schalleiter. Die Piezokeramik dient als Schallgeber. Sie schwingt bei periodischer Anregung durch eine Spannung mit deren Frequenz. Besonders stark schwingt sie bei einer Eigenmode (s.u.). Sie befindet sich in einem Gehäuse aus Aluminium (Masse) mit einer minimalen Wandstärke von 2mm. Die Skintiefe beträgt für Wellen mit 20MHz  $0,019\text{ mm}$  [12]. Die 105 Skintiefe dicke Wand ist praktisch dicht für die verwendeten Frequenzen. Der Schall wird durch das Aluminium an einen Quarzstab (36mm Länge) übertragen der im Probenvolumen endet.



Skizze 5: Ultraschallkopf. Die Piezokeramik (dunkelgrau) schwingt im Betrieb und der Ultraschall überträgt sich durch das Aluminium auf den Quarzstab. Die Spule dient zur Impedanzanpassung

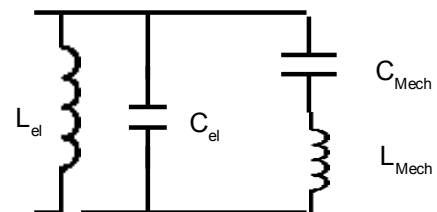


Abb. 3.8: Ersatzschaltbild für die Piezokeramik inkl. Anpassung. Die elektrische Induktivität ist so abgestimmt, dass sie mit dem mechanischen Schwingkreis bei der NMR-Frequenz in Resonanz schwingt.

Die Schallimpedanzen von Aluminium und Quarz liegen eng beieinander. Der Schallübertrag funktioniert daher gut und nahezu die gesamte Schallenergie wird weitertransportiert.

	Schallimpedanz Z [ $10^3 \text{ kg/ms}^2$ ]	Schallgeschwindigkeit c [ m/s ]
Aluminium	17064	6320
Quarz	14482	5570
Wasser	1480	1480

Tabelle 3.: [12] Schallgeschwindigkeiten und Schallimpedanzen für die verwendeten Materialien.

Die Piezokeramik wandelt auch empfangenen Schall in ein Spannungssignal um. Damit kann man die Keramik als Empfänger nutzen und bei ausreichend kurzen Pulsen den an Impedanzübergängen reflektierten Schall messen. Bei einem 170ns langen Anregungspuls stammt das erste Echo nach 442ns vom Übergang Aluminium-Quarz und das zweite Echo nach 9,2µs von der Totalreflektion am Quarzstabende.

Für längere Pulse wirken Aluminium und Quarzstab als Resonatoren. Nach Abschalten der äußeren Spannung schwingen die Resonatoren nach. Durch beobachten der Spannungsamplitude an der Piezokeramik kann man die relative Schwingungsamplitude der Schallwellen im Aluminium-Quarzstab-System bei unterschiedlichen Wellenlängen analysieren. Bei den Eigenfrequenzen wird das Schallsignal deutlich verstärkt.

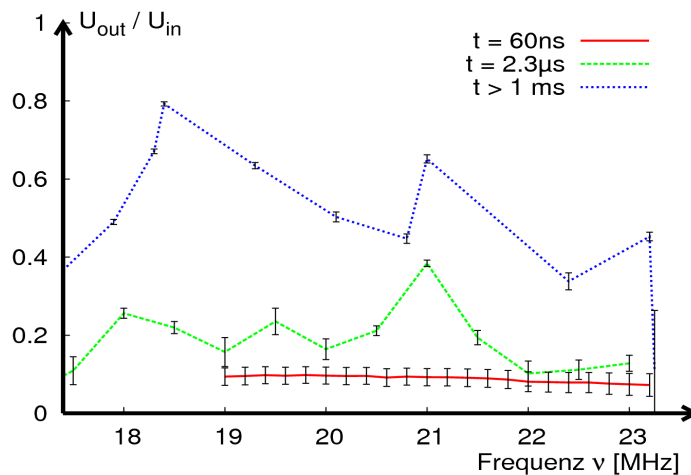


Abb. 3.9.: Mit 60ns-Pulsen wurde der Resonanzverlauf der Piezokeramik ausgemessen. Deren Maximum liegt bei 19,2MHz und ist kaum zu erkennen. 2,3µs-Pulse bilden bereits stehende Wellen im Aluminium. Bei den langen Pulsen >1ms dient der gesamte Schallemitter (Aluminium-Quarzstab-System) als Resonator.



Abb. 3.10.: Das Kupferrohr dient als weitere Abschirmung und als Griff, um die Probe in den Magneten einzuführen. Ganz rechts erkennt man das Aluminiumgehäuse, welches die Piezokeramik und die Anpassungsspule enthält. Der weiße Ring ist ein Teflonröhrchen welches über den Quarzstab gestülpt ist. Es wird die Probe enthalten.

Abb. 3.11.: Teflonhut

### Elektromagnetische Übersprecher

Das Schallsystem sorgt für deutliche elektromagnetische Übersprecher die die NMR-Antenne gut empfängt und verstärkt. Das Signal ist so groß, dass es die Verstärker im Empfangszweig trotz der Abschirmung und der Torusspule übersteuert.



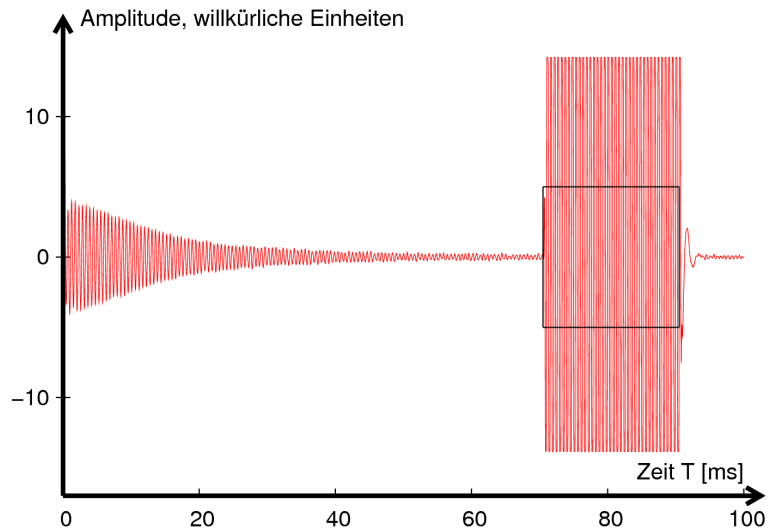
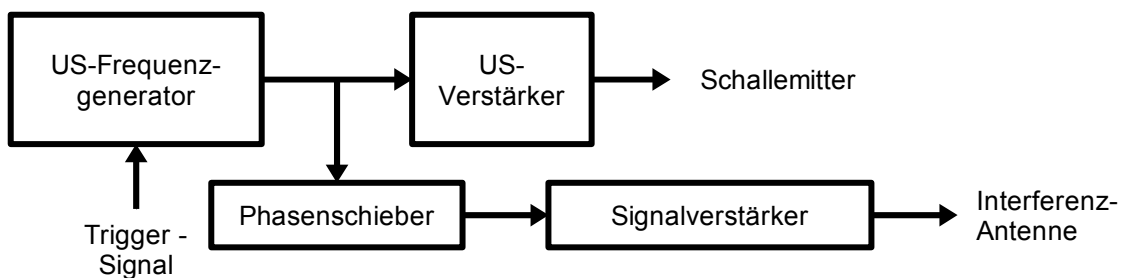


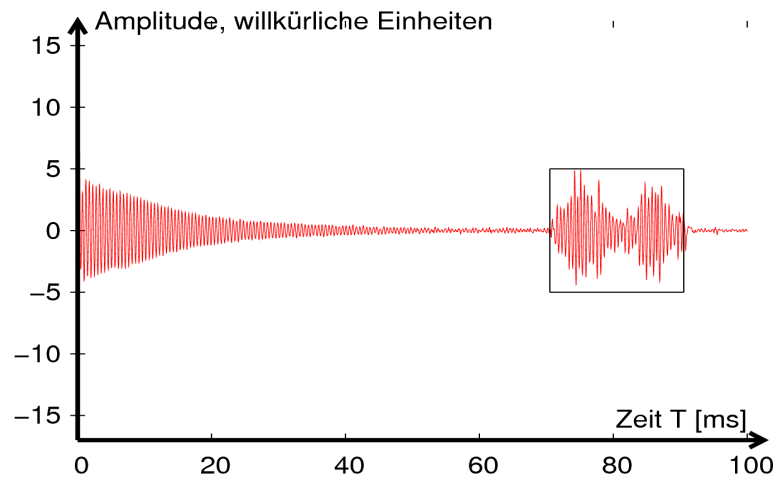
Abb. 3.12.: Links ein FID von Wasser nach einem  $90^\circ$ -Puls, rechts das empfangene Signal während das Ultraschallsystem eingeschaltet ist. Die Verstärker sind übersteuert und schneiden das Signal glatt ab. Am Ende des Pulses erkennt man noch Nachschwinger der Piezokeramik nachdem die Anregungsspannung bereits entfernt worden ist. Der Kasten zeigt die Anregungsdauer der Piezokeramik und die Amplitude bei optimierter Interferenzantenne (s.u.).

### Interferenz-Antenne

Eine zweite Antenne soll während der Ultraschallpulse das magnetische Wechselfeld am Ort der NMR-Antenne weginterferieren. Die Antenne wird mit einem eigenen Verstärker und Phasenschieber mit dem Ultraschall-Steuersignal gespeist. Variation der Antennenausrichtung im Raum, deren Sendeamplitude und Signalphase minimieren das Interferenzsignal.



Skizze 6: Ultraschallzweig. Derselbe Puls wird auf die Antenne und auf den Schallemitter aufgeteilt. Beide zweige besitzen einen eigenen Verstärker.



*Abb. 3.13.: Interferenzminimiertes Ultraschallsignal. Das empfangene Signal wurde durch wechselseitiges Optimieren der Phase und der Sendeamplitude minimiert. Die Amplitude ist hier bereits vergleichbar mit der des FID-Signals und wird in Zukunft noch weiter reduziert werden können.*

## 4 Messungen

### 4.1 $T_1$ -Relaxation durch Ultraschalleinfluss

#### Motivation

Es soll der Einfluss von Ultraschall auf die  $T_1$ -Zeit von Protonen in einer Lösung von magnetischen Partikeln untersucht werden. Dazu wird betrachtet, ob die Magnetisierung unter dem Einfluss von Ultraschall schneller in ihren Gleichgewichtszustand zurückkehrt.

#### Messprinzip

Die Messungen finden mit einer Inversion-Recovery-Sequenz statt. Zunächst soll die Magnetisierung aus dem Gleichgewichtszustand heraus mit einem  $180^\circ$ -Puls umgekehrt werden. Dann wird für eine Zeit  $t_{US}$  Ultraschall eingestrahlt und anschließend mit einem  $90^\circ$ -Puls die Magnetisierung in  $z$ -Richtung abgefragt. Unter dem Einfluss von Ultraschall wird eine schnellere Relaxation erwartet, also während des Ultraschalleinflusses eine Relaxation mit kleinerer  $T_1$ -Zeit.

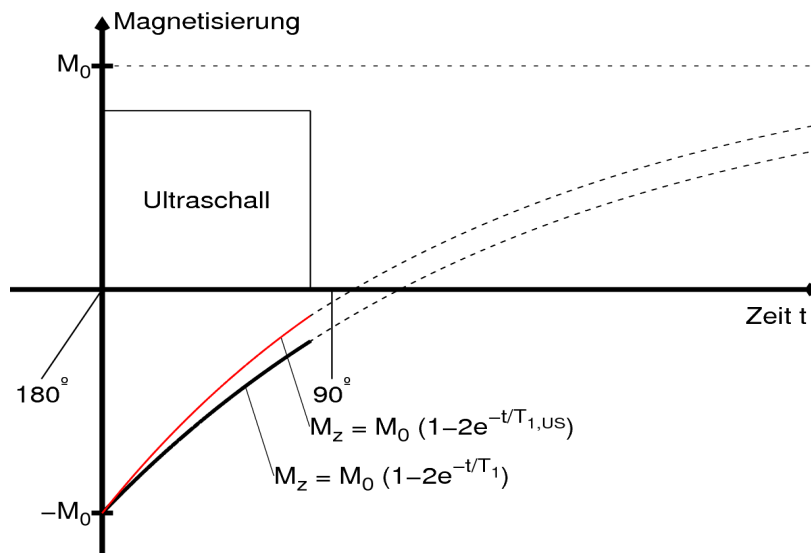


Abb. 4.1.: Beim  $90^\circ$ -Puls wird die Magnetisierung in  $z$ -Richtung abgefragt. Der Unterschied in den Signalamplituden mit und ohne Ultraschall soll vermessen werden.

Der natürliche Drift des Magneten lässt die Larmorfrequenz der Protonen mit der Zeit über einen Frequenzbereich hinwegstreichen. Die Ultraschallfrequenz wird so festgelegt, dass während der Messdauer Larmor- und Ultraschallfrequenz einmal übereinstimmen. Ein resonanter Effekt verändert die Magnetisierung genau dann, wenn die Larmorfrequenz der Protonen gleich der Ultraschallfrequenz ist. Nichtresonante Effekte hingegen, wie in der Arbeit von Ole Oehms vorgestellt, beeinflussen das empfangene Signal über ein breites Frequenzspektrum hinweg.

### Probenvorbereitung

Als Probe stehen PMC20-Partikeln der Firma Kisker-Biotech zur Verfügung. Diese Partikel enthalten 50 Massenprozent Eisenoxid. Bei einem soliden Kern entspräche dies einem Kerndurchmesser von  $11,1\text{ nm}$ . Die Basislösung besitzt laut Herstellerangaben eine Sättigungsmagnetisierung von  $0,17\text{ emu/ml}$ . Für den Versuch wurde die Basislösung um den Faktor 1600 verdünnt auf eine Stoffmengenkonzentration von  $8,3 \cdot 10^{-10}\text{ mol/l}$ . Der Nulldurchgang der Magnetisierung liegt dann bei  $(475 \pm 5)\text{ ms}$ .

### Durchführung

Nach einem  $180^\circ$ -Puls wird für 290ms Ultraschall aktiviert. Um keine Interferenzen mit Nachschwingungen des Schallgebers zu erzeugen, folgt der  $90^\circ$ -Puls 10ms auf das Ende des US-Signals der darauf folgende FID wird analysiert. Der Abfragepuls wird deutlich vor dem Nulldurchgang der Magnetisierung positioniert, um eine eindeutige Zuordnung bezüglich der Signalabschwächung oder Verstärkung treffen zu können (Abb. 4.1).

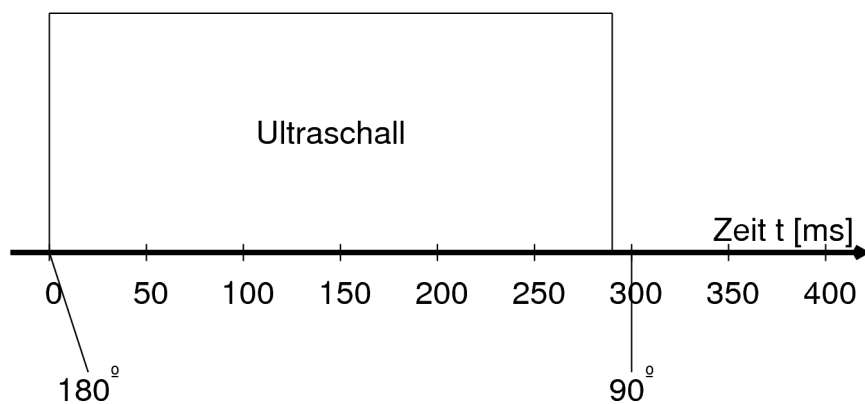


Abb. 4.2.: Messsequenz: Sofort nach dem  $180^\circ$ -Puls wird der Ultraschall für 290ms aktiviert. Nach 300ms wird die Magnetisierung in z-Richtung mit einem  $90^\circ$ -Puls ausgelesen.

Die Wiederholzeit der Messungen beträgt 10s. Es wird abwechselnd ein Spektrum mit aktivem Ultraschall und abgeschalteten Ultraschallzweig vorgenommen.

Der Schallgeber wird mit 40dBm Verstärker-Ausgangsspannung betrieben. Elektromagnetische Übersprecher auf den Empfangszweig werden durch die Interferenzantenne minimiert. Zur Referenz werden die Messungen mit ultraschallentkoppelten Wasser wiederholt. Die Ultraschallentkopplung wird durch ein Luftpolster zwischen Quarzstabende und Wasservolumen erzeugt. Die Messungen mit Wasser werden mit und ohne Interferenzantenne durchgeführt.

### Ergebnis

Für die verwendete Verdünnung der SPIO wird die  $T_1$ -Zeit durch Auffinden des Nulldurchgangs der Magnetisierung zu  $T_1=(678 \pm 7,2)\text{ ms}$  bestimmt. Die  $T_1$ -Zeit für destilliertes Wasser bestimmt sich zu  $(1760 \pm 10)\text{ ms}$ . Die Messungen des Ultraschalleinflusses auf die SPIO-Lösung ergeben ein deutlichen Signalabfall in der Nähe der Resonanzfrequenz (Abb. 4.3).

Die Vergleichsmessungen mit einer ultraschallentkoppelten Wasserprobe (ohne Interferenzantenne) ergeben einen schmalbandigen Abfall der Signalamplitude wenn die Larmorfrequenz mit der Ultraschallfrequenz übereinstimmt (Abb. 4.4).

Eine Messung mit eingeschalteter und optimierter Interferenzantenne weist auch einen Signalabfall auf, der jedoch geringer geworden ist (Abb. 4.5).

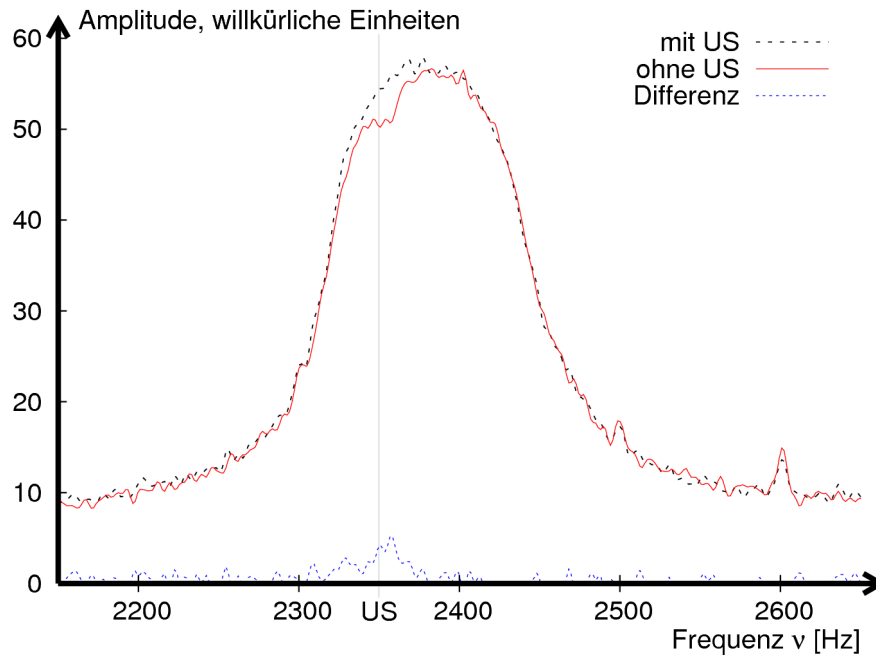


Abb. 4.3.: Spektrum SPIO. Auf der x-Achse ist die Differenzfrequenz zur Mischfrequenz aufgetragen. Man sieht um die US-Frequenz bei 2,35kHz einen deutlichen Abfall des Peaks wenn Ultraschall eingeschaltet ist.

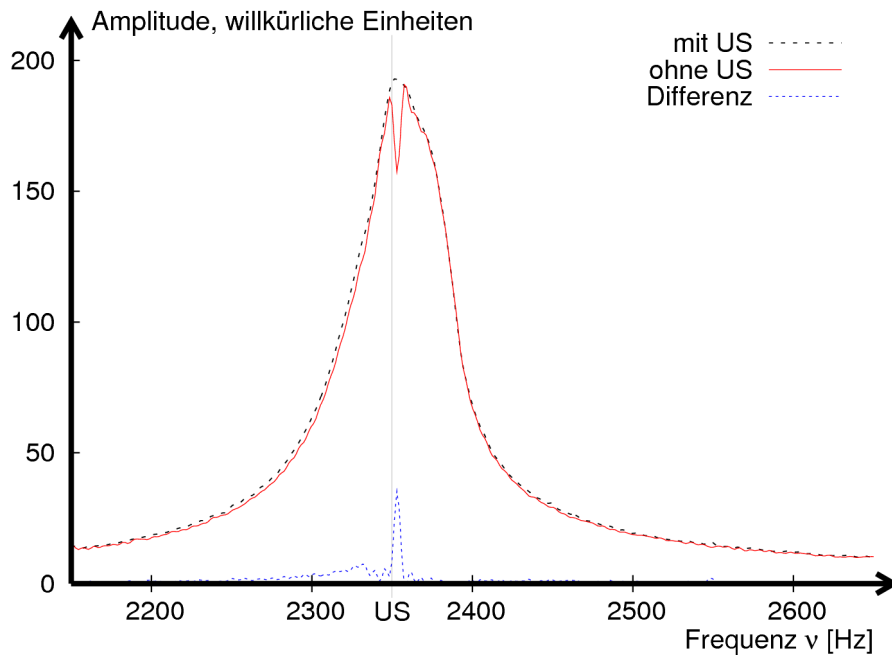


Abb. 4.4.: Wasser, ultraschallentkoppelt. Obwohl kein Ultraschall an die Wasserprobe übertragen wird reduziert sich das empfangene Signal stark. Die beiden HF-Generatoren für Ultraschall und NMR-Anlage stimmen mit ihren Frequenzen nicht exakt überein, deshalb scheint der US-Peak leicht verschoben.

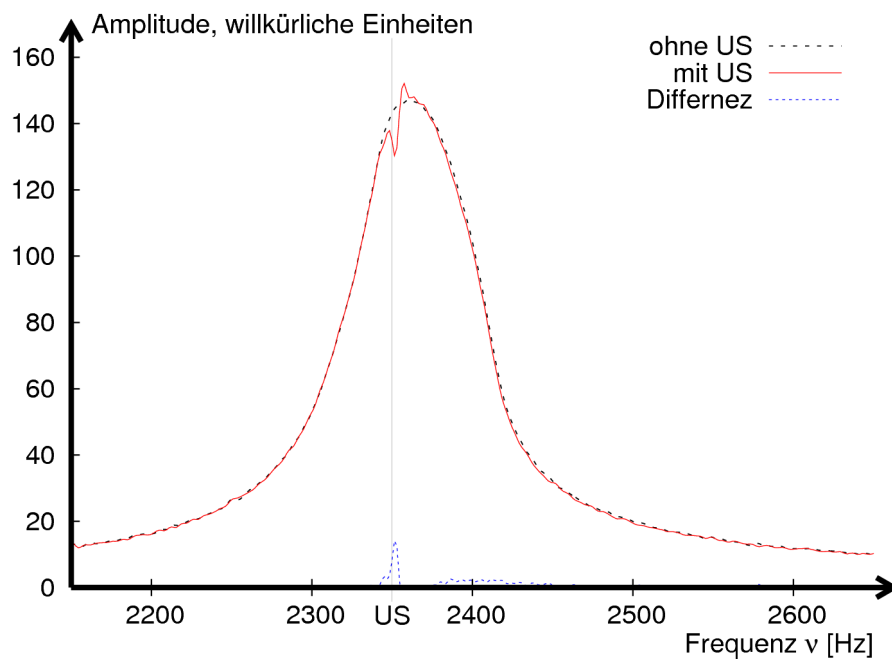


Abb. 4.5.: Wasser, ultraschallentkoppelt. Die Interferenzantenne ist auf möglichst geringe elektromagnetische Übersprecher optimiert. Der Signalabfall zwischen dem Peak mit Ultraschall und ohne ist deutlich zu erkennen.

## 4.2 Relaxationsverhalten

### Motivation

Es soll die relaxationsverkürzende Wirkung in Abhängigkeit von der Größe der SPIO bezüglich  $T_1$ - und  $T_2^*$ -Zeit bestimmt werden.

### Messprinzip

Bei verschiedenen Verdünnungen wird die  $T_2^*$ -Zeit aus der Linienbreite des FID bestimmt und die  $T_1$ -Zeit durch Finden des Nulldurchgangs der Magnetisierung in einer Inversion-Recovery-Sequenz. Es wird erwartet, dass bei hohen Verdünnungen die Relaxationsrate proportional mit der Konzentration steigt.

### Probenvorbereitung

Die Proben werden direkt aus Urlösungen gemischt. Die Urlösungen werden so angerichtet, dass sie jeweils gleiche Sättigungsmagnetisierung im Magnetfeld aufweist ( $(0,065 \pm 0,003) \text{ emu/ml}$ ). Die Angaben dafür stammen aus dem Datenblatt der Anbieter.

Zu dem Vergleich zwischen den Relaxivitäten sind keine Absolutwerte zu den Konzentrationen bekannt. Es werden Silanolpartikel mit  $1\mu\text{m}$  Durchmesser mit Partikeln von etwa  $10\text{nm}$  Durchmesser verglichen.

### Ergebnisse

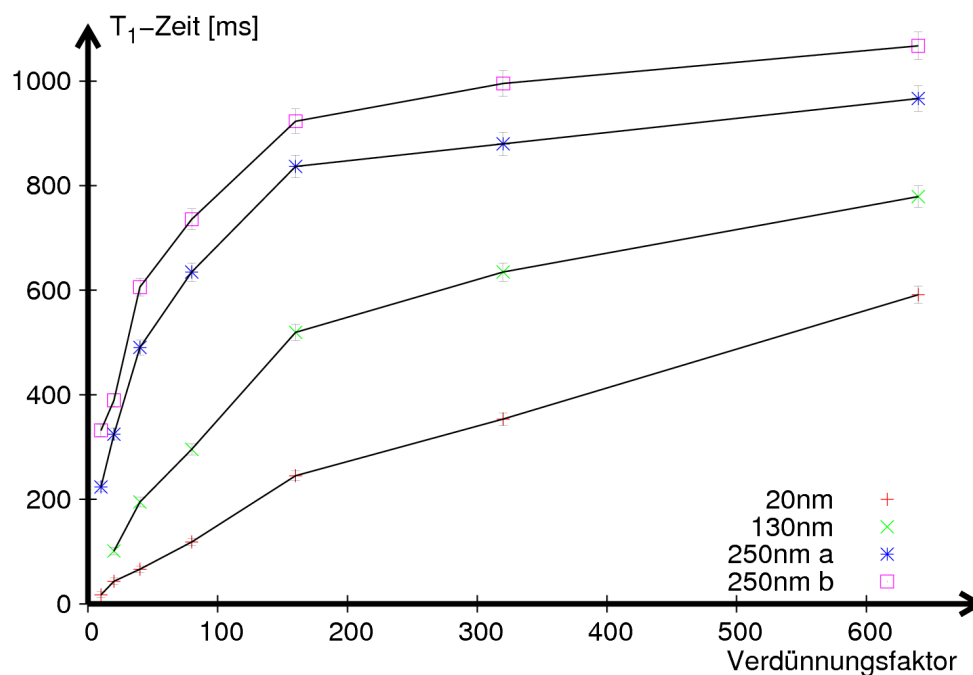


Abb. 4.6.:  $T_1$ -Zeiten für Verdünnungsreihen von SPIO die sich in Durchmesser und Kern unterscheiden. Der erwartete lineare Zusammenhang zwischen Verdünnung und Relaxationszeit kann für starke Verdünnungsfaktoren ab 200 beobachtet werden. Die Fehler stammen aus der Ungenauigkeit bei der Bestimmung des Nulldurchgangs.

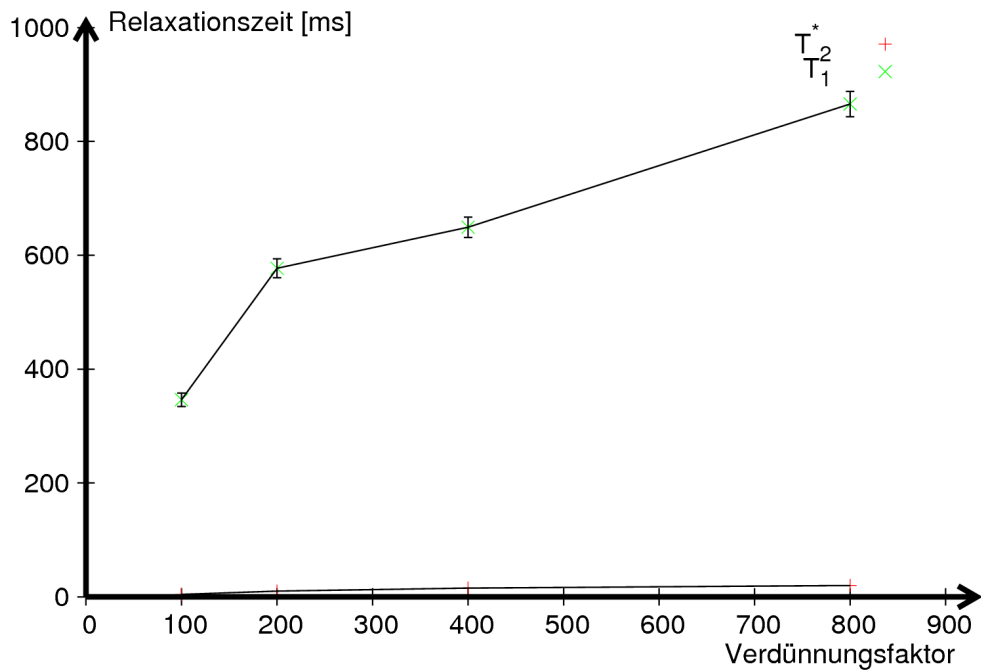


Abb. 4.7.: Relaxationsbeeinflussung der Silanol-Partikel. Obwohl die  $T_1$ -Zeit schnell wieder die des reinen Wassers erreicht bleibt die  $T_2^*$ -Zeit äußerst gering und ändert sich kaum.

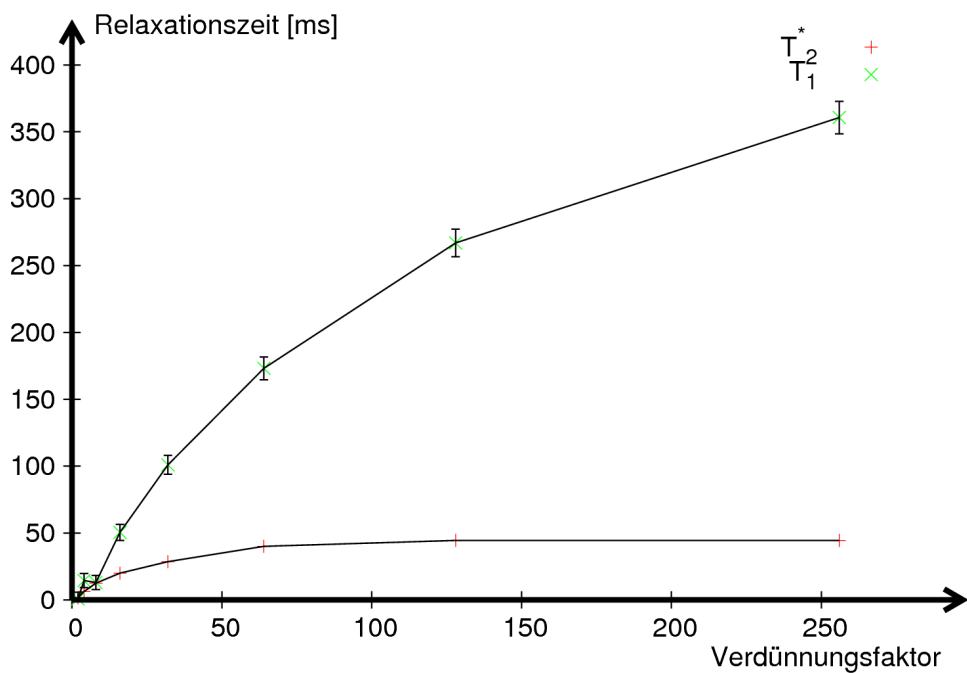


Abb. 4.8.: Relaxationsbeeinflussung der Partikel mit größenordnungsmäßig 10nm Durchmesser. Die  $T_2^*$ -Zeit nähert sich schnell einem konstanten Wert, lange bevor die Längsrelaxation der des Wassers gleichkommt.



### 4.3 Sedimentation

#### *Messziel*

Es soll beobachtet werden, ob magnetische Partikel bei der Sedimentation im magnetischen Feldgradienten clustern. Für verschiedene Anordnungen von Permanentmagneten soll anschließend der Feldgradient vermessen werden. Dies geschieht in Vorbereitung auf eine einseitige Beschichtung der SPIO, um diese, wie im Theorieteil dargestellt, als HF-Sender nutzen zu können.

Die Ortsabhängigkeit des Magnetfeldes zwischen zwei antiparallelen Magneten ist in Abb. 4.2 aufgetragen.

#### *Messprinzip*

Die Sedimentation wird im Feldgradienten eines Permanentmagneten durchgeführt und unter dem Lichtmikroskop beobachtet. Die Feldgradienten werden mit Hilfe einer Hall-Sonde ausgemessen. Die Anordnung der Magneten ist in Abb. 4.2 dargestellt.

#### *Probenvorbereitung*

Zur Sedimentation werden Silanol-1-Partikel der Firma Kisker Biotech gewählt. Diese Partikel haben einen Durchmesser von  $1\mu\text{m}$  und sind daher unter dem Lichtmikroskop noch zu erkennen. Die Partikel werden um den Faktor 3 gegenüber der gelieferten Lösung verdünnt. Ein Probenvolumen von  $5\mu\text{l}$  soll dann auf eine Kreisfläche von  $10\text{mm}$  Durchmesser sedimentiert werden.

#### *Ergebnisse*



Abb. 4.9.: Nadelbildung bei der Sedimentation im Feld eines einzelnen Magneten. 1Skt. entspricht  $5\mu\text{m}$ . Die Partikel haben einen Durchmesser von  $1\mu\text{m}$ .

Bei der Sedimentation im Feldgradienten eines einzelnen Magneten (Sedimentation in  $2\text{mm}$  Abstand, vgl. Abb. 4.2) tritt starke Nadelbildung auf.

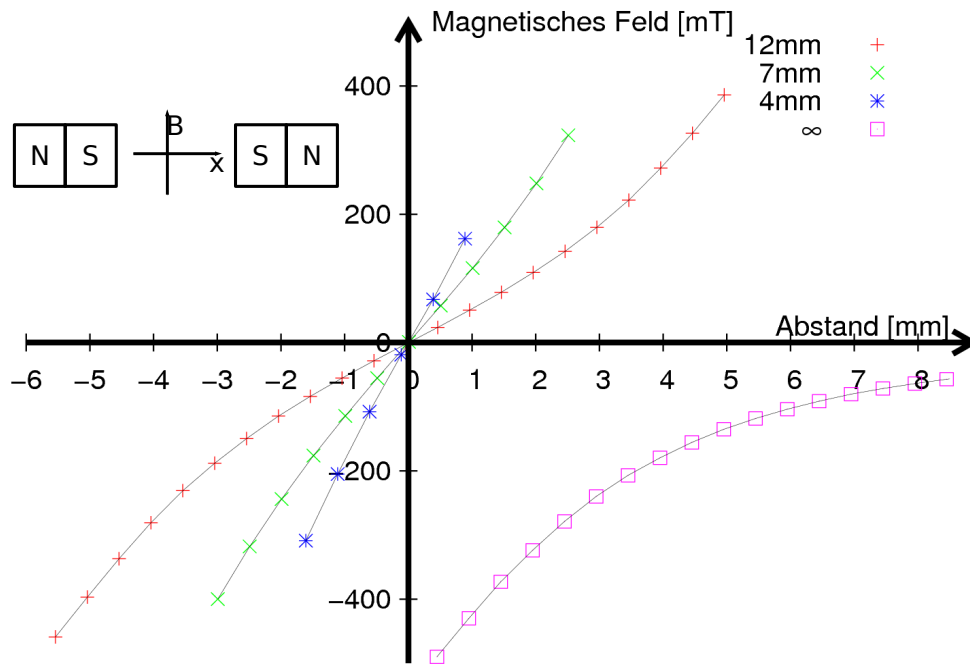


Abb. 4.10.: Magnetisches Feld in Abhängigkeit vom Abstand der beiden Magneten. Bei  $x=0$  befindet sich exakt zwischen den beiden Magneten. Für unendlichen Abstand liegt  $x=0$  an der Oberfläche des vermessenen Magneten (Kurve unten rechts).

## 5 Auswertung und Diskussion

### 5.1 Ultraschallauswirkung

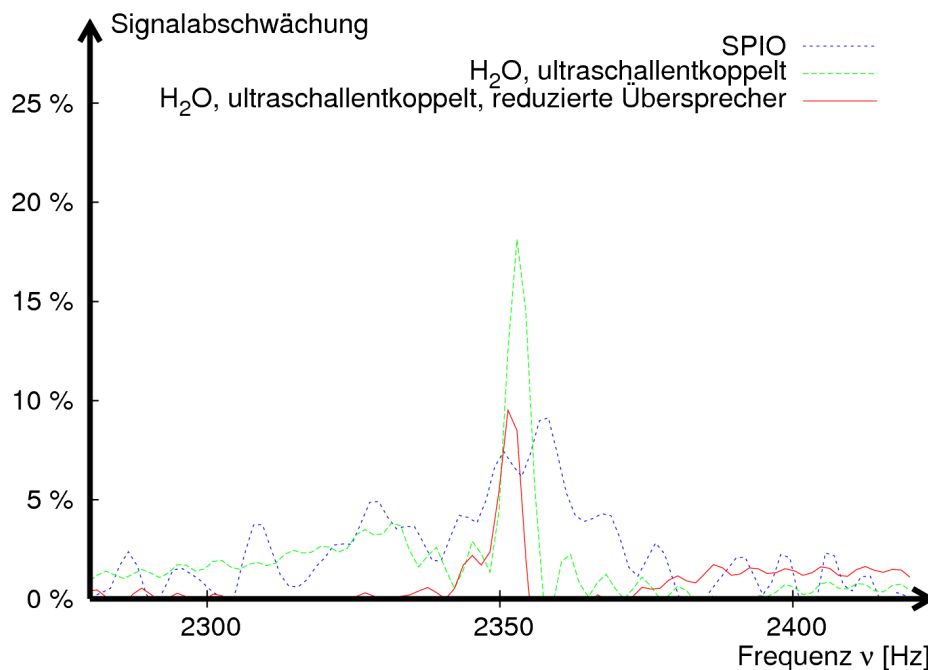


Abb. 5.1.: relative Signalabschwächung, normiert auf die maximale Peakamplitude. Die Interferenzantenne reduziert das Differenzsignal für Wasser auf die Hälfte. Auffällig ist die breite Verteilung bei der SPIO-Probe.

Die Messungen mit Wasser bei entkoppelten Ultraschall belegen, dass wie erwartet elektromagnetische Übersprecher zu einer Signalreduktion führen. Ein besonders deutlicher Hinweis darauf ist die Skalierung des Effektes mit der Amplitude der Übersprecher. Die Signaldauer des Ultraschallpulses beträgt 300ms, das entspricht einer Bandbreite von 3,3 Hz. Die FWHM der Differenzpeaks von Wasser betragen etwa 5 Hz. Die Bandbreite der Reduktion bei den SPIO beträgt etwa 18 Hz (Abb. 5.1). Eine Referenzmessung mit ultraschallentkoppelten SPIO steht noch aus. Die Aufweitung des Peaks kann von den zusätzlichen Feldinhomogenitäten um die magnetischen Partikel herum stammen. Ein Kernspin kann während des Ultraschallpulses durch Orte unterschiedlicher Feldstärken diffundieren. Bei der Analyse hat er dann eine andere Larmorfrequenz als diejenige, mit der er vielleicht zuvor Relaxieren konnte. Eine andere Erklärung liegt in einem möglicherweise recht breitbandigen Ultraschallpuls, der zusätzlich zu den elektromagnetischen Übersprechern eine Reduktion der Längsmagnetisierung mit sich führt.

Elektromagnetische Übersprecher lassen die NMR-Antenne anschwingen und erzeugen ein kohärentes Wechselfeld mit der Ultraschallfrequenz. Eine kohärente Wechselwirkung verursacht in erster Linie eine Drehung der Magnetisierung, jedoch keine Zerstörung. Der Ultraschalleinfluss hingegen wird die Magnetisierung zerstören. Sollte es möglich sein, die Drehung durch die Übersprecher mit einem HF-Puls zu einer 90°-Drehung zu ergänzen ist der Effekt von Ultraschalleinflüssen zu trennen.

## 5.2 Relaxationsverhalten

Bei hohen Verdünnungen ist ein linearer Zusammenhang zwischen Verdünnung und  $T_1$ -Zeit zu erahnen. Dies bestätigt die Vermutung, dass die Relaxationsrate proportional zur Anzahl der Störstellen steigt, denn der Verdünnungsfaktor verhält sich invers zur Konzentration und die Relaxationszeit invers zur Relaxationsrate. Für einen sicheren Nachweis sind im Bereich der linearen Abhängigkeit jedoch weitere Messpunkte notwendig.

Der Partikel „250nm b“ besitzt im Gegensatz zu den anderen Partikeln keinen soliden Kern, sondern eine Kugelschale aus Eisenoxid. Das unterschiedliche Verhalten der  $T_1$ -Relaxation bei Anwesenheit der beiden 250nm-Partikel könnte einem unterschiedlichen Bewegungsverhalten durch verschiedene Massenverteilung der Partikel liegen.

Ein Vergleich der  $T_1$ - und  $T_2^*$ -Zeiten unter dem Einfluss von Partikeln unterschiedlicher Durchmesser lässt vermuten, dass die Wechselwirkungsrate mit den Protonen für kleine Partikel wesentlich größer ist als für die großen Partikel. Wählt man die  $T_1$ -Zeit als Maß für die Geschwindigkeit des Energietransports an die Umgebung fällt für kleine Partikel eine stark reduzierte  $T_2^*$ -Zeit im Verhältnis zur  $T_1$ -Zeit auf (Abb. 5.2). Eine mögliche Erklärung ist, dass die Kernspins aufgrund der erhöhten Wechselwirkungsrate schneller Dephasieren, die Energie jedoch nicht an das Gitter abgegeben, sondern wieder an das Kernspinsystem zurückgegeben wird.

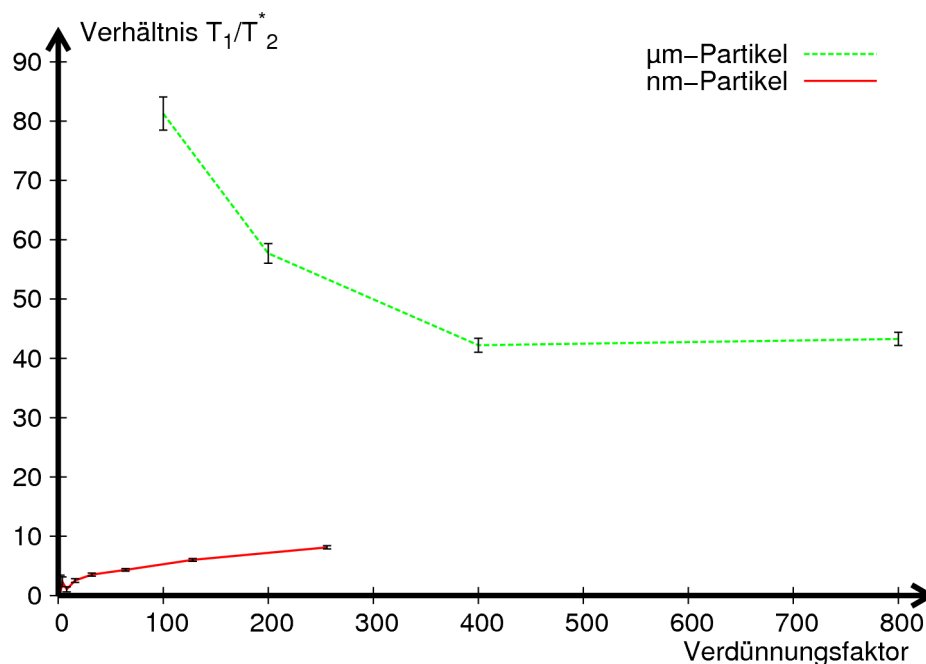


Abb. 5.2.: Die nm großen Partikel haben bei gleicher  $T_2^*$ -Relaxivität einen deutlich stärkeren Einfluss auf die  $T_1$ -Zeit als die  $\mu\text{m}$ -Partikel.

## 5.3 Sedimentation

Da die magnetischen Dipolmomente der SPIO parallel zueinander stehen bildet jedes bereits sedimentierte Teilchen eine Feldliniensenke für die folgenden. Deshalb sammeln sich die Partikel in Nadeln an den Orten der ersten sedimentierten Teilchen. Durch eine Variation der Sedimentationsbedingung soll die Nadelbildung unterdrückt werden.

Hohe Feldgradienten sorgen für große Kräfte auf die Teilchen und daher für eine schnellere Sedimentation. Dies kann verhindern, dass die SPIO während des Sedimentationvorganges Zeit haben, sich an bereits Sedimentierten zu orientieren.

Geringe absolute Magnetfelder erhalten den SPIO Rotationmöglichkeiten. Dadurch verringert sich die effektive Anziehung untereinander, so dass dies einer Clusterung entgegenwirkt.

## 6 Ausblick

Mittlerweile ist ein Weg gefunden, die elektromagnetischen Übersprecher weiter deutlich zu reduzieren mit der Aussicht, dass deren Signalamplitude im Rauschen verschwindet. Die in dieser Arbeit vorgestellten Messungen arbeiten mit sehr langen Ultraschallpulsen, wodurch die Bandbreite der elektromagnetischen Übersprecher sehr gering ist. Daher ist es möglich auch so schon den Effekt der elektromagnetischen Übersprecher von einem Effekt des Ultraschalls zu trennen. Eine mit diesem Aufbau messbare Signalreduktion durch den Ultraschall in Anwesenheit der SPIO ist überraschend, denn die Wellenlänge von Wasser ist wesentlich größer als der Durchmesser der Partikel. Die Partikel bewegen sich so mit der Flüssigkeit mit und Ultraschall hat in erster Ordnung keinen Einfluss auf  $T_1$  und  $T_2$ .

Bezüglich der Sedimentation wurden während des Verfassens der Diplomarbeit gute Fortschritte erzielt, so dass die Probenpräparation in Form von asymmetrischen Nanopartikeln bald in Angriff genommen werden kann. Es sollte bald gelingen, gezielt einseitig große Moleküle wie Streptavidin oder Avidin anzubringen, deren Dimensionen der des SPIO nahe kommen. Durch die hohe Biotinaffinität dieser Proteine ist es möglich, zusätzlich Antikörper oder DNA-Stränge an die Partikel zu binden. Die Asymmetrie der vorbereiteten Nanoteilchen kann daher noch gesteigert werden. Bei dem in dieser Arbeit abgebildeten Sediment liegt die mögliche Ausbeute asymmetrischer Nanopartikel schätzungsweise bereits bei 20%-30%. Eine Umsetzung der in dieser Arbeit vorgestellten Ideen liegt also nicht mehr in weiter Ferne.

Der Einsatz asymmetrischer Partikel verspricht eine deutlich stärkere Kopplung zwischen Ultraschall und Kernspinsystem. Dieser Effekt wird daher gut mit dem hier vorgestellten Aufbau nachzuweisen sein und eindeutig von eventuellen elektromagnetischen Einflüssen zu trennen sein. Erste Messergebnisse werden im Laufe dieses Jahres (2007) noch erwartet.

Gleichmäßig ummantelte und biologisch aktivierte SPIO sind in der medizinischen Diagnostik bereits zugelassen und werden vielfach als Kontrastmittel eingesetzt. Dort werden sie im MRT durch eine Verkürzung der  $T_1$ - und  $T_2^*$ -Relaxationszeiten nachgewiesen. Der Einsatz von Ultraschall verspricht die Nachweisgrenze deutlich zu erniedrigen, so dass bereits geringste Konzentrationen der SPIO im Körper nachzuweisen sind. Dies eröffnet einen neuen Anwendungsbereich der SPIO, speziell in der funktionellen MRT. Funktionalisierte magnetische Nanopartikel, z.B. mit Antikörpern, lassen sich gezielt im ganzen Körper aufspüren. Das Verfahren verspricht eine Nachweisempfindlichkeit wie die der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) oder Single-Photon-Emission Computed-Tomographie (SPECT), verbunden mit der hohen Ortsauflösung und dem schonenden Untersuchungsmethoden der MRT.

## 7 Nachwort und Danksagungen

Diese Arbeit bedeutet das Ende meiner Zeit als Student und stellt sicherlich fachlich wie persönlich einen Höhepunkt des Studiums dar. Fachlich, weil es die umfangreichste wissenschaftliche Arbeit ist, die ich selber komplett und selbständig verfasst habe. Persönlich, denn dieses Jahr war eines meiner schönsten und erfülltesten als Student. Nach einer langen Durststrecke hat die Arbeit an diesem Projekt mir die Freude an der Physik und am Studium zurückgegeben. Ich möchte mich bei all denjenigen bedanken, die mich auf dem Weg hierher unterstützt und begleitet haben:

Zuallererst sicherlich bei meinen Eltern, Angelika und Ulrich Höhl, und Geschwistern Claudia, Andrea, Stephan und Cornelia. Ihr habt mich unterstützt und begleitet, ihr wart da für mich und bei Euch fühl ich mich wohl und willkommen. Immer. Danke.

Für ihre Unterstützung danke ich auch an meinen langjährigen Freunden Helen, Stefan, Martin, Sven und Andi.

Besonderer Dank gilt Herrn Maier, der meine Arbeit betreut und geleitet hat. Es macht Spaß bei und mit Ihnen zu Arbeiten, und es ist mir eine Ehre, bei Ihnen dieses Projekt fortsetzen zu dürfen. Ihre Motivation ist einfach unschlagbar.

Natürlich wäre diese Arbeit ohne die Unterstützung vieler weiterer Personen nicht möglich gewesen:

Besonders erwähnenswert aus der NMR-Gruppe sind André Engelbertz, der sein umfassendes Wissen stets geteilt hat und zur Diskussion bereit war, Nouri Elmiladi mit seinen zwei rechten Händen, seinem scharfen Auge und seiner unendlichen Geduld und Ole Oehms, der mit seiner ruhigen, besonnenen Art immer alles im Griff hatte und weiterhelfen konnte. Danke für die gute Zusammenarbeit in der NMR mit Marcus Radicke, Maurice Schlichtenmayer, Meinert Lewerenz, Sarah Wrede und Jessica Mende. An dieser Stelle sei auch dem Rest der Maier-Gruppe gedankt für die angenehme Arbeitsatmosphäre mit ständiger Bereitschaft, sich gegenseitig zu helfen.

Herr Bernd Habenstein, unser Ultraschallfachmann, ist mit seinem Wissen und der Erfahrung aus dem Projekt nicht mehr wegzudenken.

Herr Prof. Dr. Fritz Vögtle aus dem Kekulé-Institut hat viel Zeit investiert um unsere unsortierten Ideen zu diskutieren und auszuarbeiten.

Herr Prof. Dr. Klaus Wandelt hat dankenswerter Weise in Aussicht gestellt, sein Atomkraftmikroskop für die Sedimentationsüberprüfung zur Verfügung zu stellen.

Externer Dank gilt Prof. Dr. Meinhard Schilling an der Technischen Universität Braunschweig und an seine Mitarbeiter Dr. Fank Ludwig und Eric Heim. Ohne ihr Wissen und ihre Erfahrung mit magnetischen Nanopartikeln wäre ein so rascher Fortschritt bei den Experimenten nicht denkbar gewesen.

Fürs Korrekturlesen bedanke ich mich bei Helen Eckmiller, Christine Negrini, Ole Oehms und André Engelbertz.

Weiterer Dank gilt Herrn Wolf und Herrn D'Hein aus der Elektronikwerkstatt, die geduldig und unermüdlich weitergeholfen haben, Herrn T. Hanfland für die schnelle Hilfe wenn Heliumnotstand herrschte, den Sekretariaten mit Frau Schwenk, Frau Balci & Frau Paus und Frau Mosblech, sowie Herr Dr. Mertler für seine organisatorische Unterstützung.

## 8 Literaturverzeichnis

- [1] H. Vogel: *Gerthsen Physik*, 1999
- [2] E. Fukushima, S. B. W. Roeder: *Experimental Pulse NMR*, 1981
- [3] J. Kowalewski, L. Mäler: *Nuclear Spin Relaxation in Liquids: Theory, Experiments, and Applications*, 2006
- [5] A. Abragam: *Principles of Nuclear Magnetism*, 1961
- [6] A. Engelbertz: *Vergleich orts aufgelöster zerstörungsfreier Methoden zur Plastizitätsuntersuchung*, Dissertationsarbeit, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, 2007
- [8] M. Taupitz: *Ein neues Kontrastmittel für die MRT auf der Basis Citrat-stabiler magnetischer Eisenoxid-Nanopartikel Wirkstofffindung, präklinische Entwicklung und klinische Prüfung*, Habilitationsschrift, 2005
- [9] F. Ludwig, E. Heim, M. Schilling: *Characterization of Magnetic Nanoparticles by Combining Magnetization, Magnetorelaxometry, AC Suszeptibility and Microscopic Measurements*, DPG Frühjahrstagung Dresden, 2006
- [10] C.W. Jung, P. Jacobs: *Physikal and Chemical Properties of Superparamagnetic Iron Oxide mr Contrast Agents: Ferumoxides, Ferumoxtran, Ferumoxsil*, Magnetic Resonance Imaging, Vol 13, No 5, 661-674, 1995
- [11] G. Koenderink, H. Zhang, D. Aarts, M. Lettinga, A. Philipse, G. Nägele: *On the Validity of Stokes-Einstein-Debye relations for rotational diffusion in colloidal suspensions*, Faraday Discuss., 123, 335-354, 2003
- [12] O. Oehms: *Wechselwirkung des Kernspinsystems mit Ultraschall in einfachen Flüssigkeiten*, Diplomarbeit, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, 2006
- [4] C. Morar: *Amplitudenänderung des Kernspinechos durch Ultraschallpulse*, Diplomarbeit, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, 2006
- [7] H. Schwalbe: *Script zur Vorlesung Organische Chemie IV*, <http://schwalbe.org.chemie.uni-frankfurt.de/oc/oc4/script1.pdf>, 2007