

---

**Synthese und Untersuchung von  
funktionalisierten Nanopartikeln und deren  
Anwendung in der Krebstherapie und -diagnose**

---

Der Naturwissenschaftlichen Fakultät der  
Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover  
zur Erlangung des Grades

Doktor der Naturwissenschaften  
Dr. rer. nat.

genehmigte Dissertation

von

Dipl.-Chem. Seyed Mohammad Reza Saadat

geboren am 24.11.1984

in Shiraz/Iran

2013

Referent: Prof. Dr. F. Renz

Korreferent: Prof. Dr. M. Binnewies

Tag der Promotion: 16.12.2013

## **Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die Dissertation „Synthese und Untersuchung von funktionalisierten Nanopartikeln und deren Anwendung in der Krebstherapie und -diagnose“ selbstständig verfasst habe. Alle benutzten Hilfsmittel, Quellen sowie gegebenenfalls die zur Hilfeleistungen herangezogenen Institutionen sind ebenfalls vollständig angegeben.

Die Dissertation wurde nicht schon als Diplomarbeit, Masterarbeit oder in anderer prüfungsrelevanter Form verwendet.

Hannover, den 24.09.2013

-----

Dipl.-Chem. Seyed Mohammad Reza Saadat

## Kurzzusammenfassung

Im Fokus der vorliegenden Arbeit steht die Synthese von funktionalisierten Magnetit-Nanopartikeln ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ), welche als neuartige und vielversprechende Krebstherapeutika und -Diagnostika direkte Anwendung in der Medizin finden.<sup>[a,b]</sup> Ein weiteres Augenmerk besteht darin, diese Syntheseerkenntnisse auf kommerziell erworbene Maghemit-Nanopartikel ( $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ) umzusetzen.

Die durch Funktionalisierung biokompatibel modifizierten magnetischen Nanopartikeln (MNP) können durch die Blutbahn in die Zellen der Krebstumore gelangen und über Antikörpermechanismen, wie in diesem Fall die auf die MNP immobilisierte Folsäure, diese gezielt ansteuern. Über die in der Krebsforschung etablierten Komplexbildner 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraessigsäure (DOTA) und Diethylentriaminpentaessigsäure (DTPA) können nun  $^{68}\text{Ga}$ -Atome, welche als PET-Isotope (Positronen Emissionstomographie) in der Krebsdiagnostik eingesetzt werden, und  $^{213}\text{Bi}$ -Atome, welche als Alphastrahler in der Zelle zur Apoptose (Zelltod) führen, zur Diagnostik und gleichzeitigen Therapie eingesetzt werden.<sup>[c]</sup> Darüber hinaus besteht über den Magnetismus der Partikel die Fähigkeit zur Hyperthermie (therapeutische Überwärmung welche zur Zellschädigung führt) und zum Einsatz als Kontrastmittel in der Magnetresonanztomographie (MRT).<sup>[d]</sup>

Die erhaltenen Nanohybride aus organischen und anorganischen Materialien wurden hinsichtlich ihrer Eigenschaften und daraus resultierenden Fähigkeiten im Einsatz *in vitro* und *in vivo* getestet.

[a] C. Müller, *Einsatz von Nanopartikeln zur Aufreinigung von Zellorganellen des Rezeptor-Recycling-Weges in CHO-Zellen*, Hamburg-Bergedorf, **2009**.

[b] E.A. Heim, *Fluxgate-Magnetrelaxometrie magnetischer Nanopartikel in der Bioanalytik*, Braunschweig, **2009**.

[c] D. Berger, R. Engelhardt, R. Mertelsmann, *Das Rote Buch, Hämatologie und Internistische Onkologie*, 4. Auflage, Eco Med Verlag, **2010**.

[d] N. T. K. Thanh, *Magnetic Nanoparticles, From Fabrication to Clinical Application*, CRC Press, **2012**.

**Schlagerworte:** Krebstherapie, Krebsdiagnose, Magnetische Nanopartikel, PET, DOTA, DTPA

## Abstract

Novel cancer drugs based on magnetic nanoparticles (MNP) are auspicious compounds for therapy and diagnosis.<sup>[a,b]</sup> In this thesis the synthesis of such biocompatible nanomaterials like organofunctionalized magnetite ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) is enhanced, whereby the insights were assigned on commercially available maghemite ( $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ).

Biological modified MNP can pass the blood vessels and infiltrate cancer cells. Antibody mechanisms, like those related to the linked folic acid molecules, let the NP trigger the tumor. Furthermore the also linked chelators 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid (DOTA) and diethylene triamine pentaacetic acid (DTPA) are able to bind  $^{68}\text{Ga}$ -isotopes, used as PET-isotopes (positron emission tomography) in diagnosis, and  $^{213}\text{Bi}$ -isotopes, used as alpha emitter which causes apoptosis of the cell.<sup>[c]</sup> This enables a simultaneous diagnosis and therapy of a tumor. Another application for the magnetism of the particles is the ability for hyperthermia (causing cell damage) and as contrast agent in the MRI (magnetic resonance imaging).<sup>[d]</sup>

The obtained nanohybrids containing organic and inorganic materials were investigated and tested for possible application *in vitro* and *in vivo*.

[a] C. Müller, *Einsatz von Nanopartikeln zur Aufreinigung von Zellorganellen des Rezeptor-Recycling-Weges in CHO-Zellen*, Hamburg-Bergedorf, **2009**.

[b] E.A. Heim, *Fluxgate-Magnetrelaxometrie magnetischer Nanopartikel in der Bioanalytik*, Braunschweig, **2009**.

[c] D. Berger, R. Engelhardt, R. Mertelsmann, *Das Rote Buch, Hämatologie und Internistische Onkologie*, 4. Auflage, Eco Med Verlag, **2010**.

[d] N. T. K. Thanh, *Magnetic Nanoparticles, From Fabrication to Clinical Application*, CRC Press, **2012**.

**Keywords:** cancer therapy, cancer diagnosis, magnetic nanoparticles, PET, DOTA, DTPA

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Theorie</b>	<b>6</b>
2.1	Krebs – Was ist das?	6
2.2	Magnetische Nanopartikel	10
2.2.1	Definition Nanopartikel	10
2.2.2	Magnetismus magnetischer Nanopartikel	11
2.2.3	Synthese magnetischer Nanopartikel	17
2.2.3.1	<i>Top-Down</i> -Methode	18
2.2.3.2	<i>Bottom-Up</i> -Methoden	19
2.2.3.3	Schutz und Stabilisierung magnetischer Nanopartikel	21
2.2.3.4	Funktionalisierung magnetischer Nanopartikel	23
2.2.4	Weitere Eigenschaften von magnetischen Nanopartikeln	24
2.3	Ansätze zur Therapie und Diagnose von Krebs mittels	26
2.3.1	Herkömmliche Verfahren zur Diagnose und Therapie	26
2.3.2	Physiologisches Verhalten von funktionalisierten Nanopartikeln im Körper	41
2.3.3	Möglichkeiten der Anwendung von Nanopartikel in der Diagnostik	46
2.3.4	Möglichkeiten der Anwendung von Nanopartikel in der Therapie	49
2.3.5	Etablierte Anwendungen von Nanokomponenten in der Medizin	53

<b>3</b>	<b>Synthesevorschriften</b>	<b>54</b>
<b>4</b>	<b>Auswertungen</b>	<b>93</b>
4.1	Messmethoden	93
4.2	Ergebnisse	98
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>185</b>
<b>6</b>	<b>Ausblick</b>	<b>187</b>
<b>7</b>	<b>Anhang</b>	<b>189</b>
7.1	Spektren	189
7.2	Literaturverzeichnis	211
7.3	Abkürzungsverzeichnis	215

## 1 Einleitung

Krebs ist eine durch unkontrolliertes Wachstum mutierter Zellen gekennzeichnete Krankheit. Diese bösartigen Gewebeneubildungen (Neoplasie), die sich im Körper ausbreiten können, verdrängen oder zerstören gesundes Gewebe, wodurch im schlimmsten Fall der Tod eintreten kann. In Deutschland ist Krebs mit rund 222.000 Todesfällen pro Jahr als zweithäufigste Todesursache einzustufen.<sup>[1,2,3]</sup>

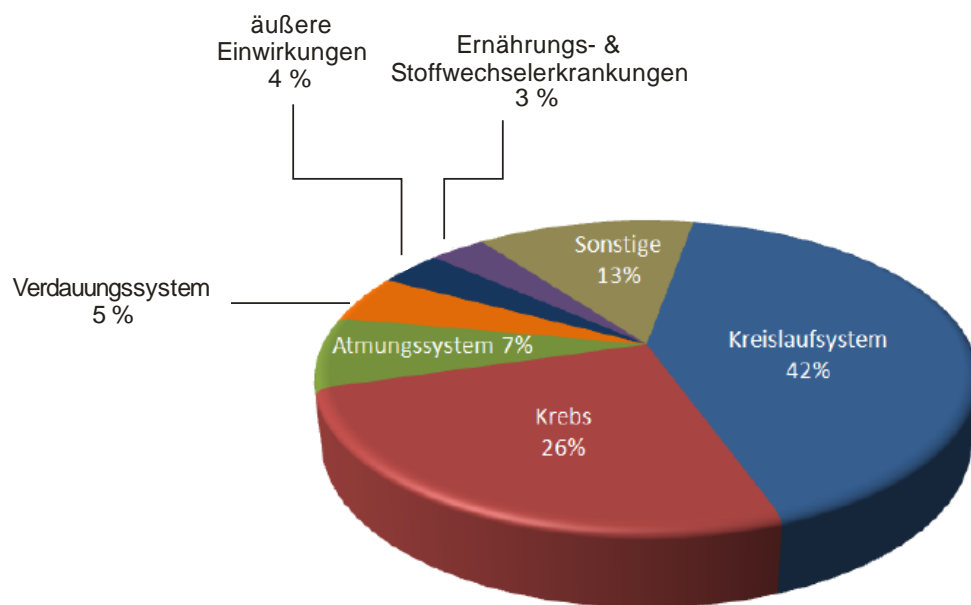


Abbildung 1: Todesursache verschiedener Erkrankungen in Deutschland nach dem Statistischen Bundesamt(2009.)<sup>[4,5]</sup>

Hochrechnungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO, 2008)<sup>[6]</sup> für die Jahre 2008 und 2030 prognostizieren, dass die Krebsmortalität in den kommenden 20 Jahren steigen wird. Es wird davon ausgegangen, dass weltweit die Zahl der Todesfälle durch Krebs von 8,1 Mio. (2008) auf fast 12 Mio. im Jahr 2030 steigen könnte.<sup>[7]</sup>



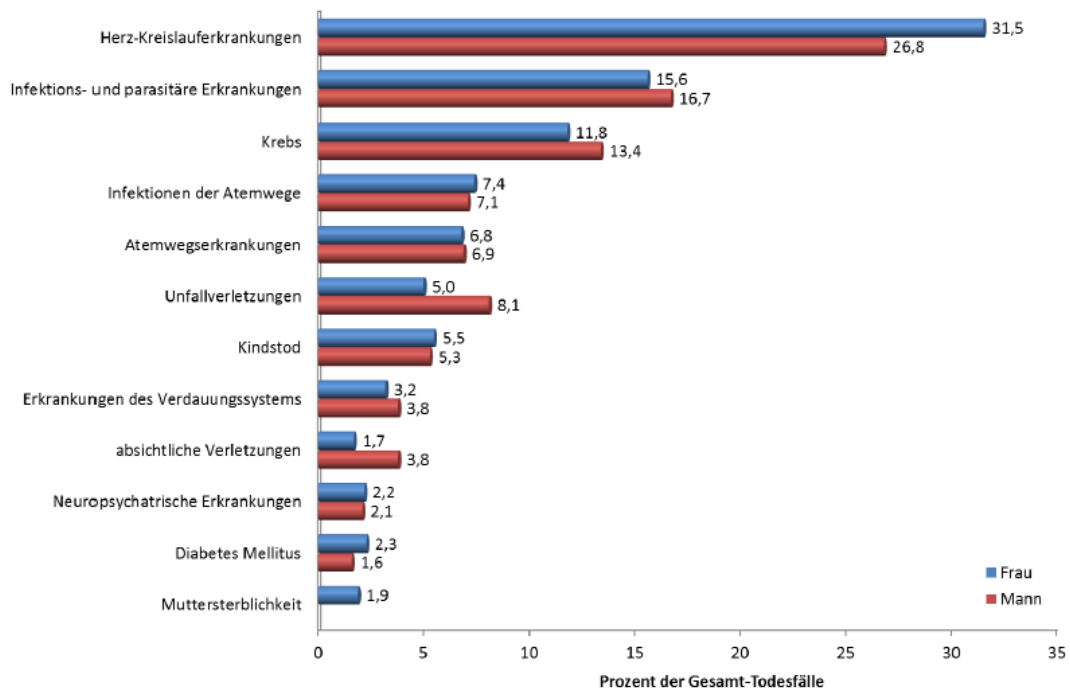


Abbildung 2: Todesursache verschiedener Erkrankungen weltweit nach The Global Burden of Diseases (2008.)<sup>[6,8]</sup>

Somit ergibt sich ein großes Interesse für die moderne Medizin diese „Volkskrankheit“ effektiv und nachhaltig zu bekämpfen. Um dies effizienter zu bewerkstelligen, müssen verschiedenste Disziplinen wie Medizin, Chemie, Physik und Ingenieurwissenschaften eng zusammenarbeiten und im regen Austausch zueinander stehen.<sup>[9,10,11]</sup> Dabei ist es nicht nur das Ziel, die Früherkennung und Diagnose zu verbessern, sondern auch die Therapie für den Menschen weniger belastend, d.h. mit deutlich geringeren Nebenwirkungen zu gestalten.<sup>[9]</sup>

Bisherige konventionelle Therapieansätze stellen die Chemo- oft in Kombination mit Strahlentherapie dar, wobei das chirurgische Entfernen - besonders bei großen Malignomen - das Mittel der ersten Wahl ist und auch bleiben wird.<sup>[12]</sup> Paralleltherapeutische Ansätze bieten dabei die Hyperthermie- bzw. Thermoablationsverfahren, welche auf der Aktivitätsveränderung der Zellen durch Wärmezufuhr beruhen. Wärme - beispielsweise erzeugt durch elektromagnetische Wechselfelder, Ultraschallenergie oder Infrarotstrahlung - schädigt die Zellen des Tumors oder kann diese sogar abtöten. Bei dem Hyperthermie-Verfahren erfolgt eine Erwärmung auf 44 - 46 °C, was zu einer Schwächung der Tumorzellen sowie Limitierung des Wachstums führt. Dagegen werden beim Thermoablations-Verfahren die lokalen Tumorzellen mit 70 °C behandelt, so dass es zum Zelltod kommt.<sup>[13]</sup> In der Hyperthermie, Chemo- und Strahlentherapie, die oft vorzugsweise bei kleinen Tumoren oder fein verteilten Metastasen Anwendung finden, werden erste Ansätze zur gezielten

Ansteuerung (*drug targeting – drug delivery*) in der Klinik getestet.<sup>[9]</sup> Hyperthermiefähige magnetische Nanopartikel können gezielt in der Tumorzelle erhöhte Temperaturen erzeugen, beladene Nanocarrier gezielt gängige Chemotherapeutika wie *cis*-Platin freisetzen und mit Alphaemittern versehene Radiotherapeutika, gezielt Strahlung am Wirkungsort freisetzen, welche Apoptose (Zellsterben) hervorruft.

Mittels spezifischer Funktionalisierung der Oberfläche von Nanopartikeln können diese in unterschiedlichen biomedizinischen Bereichen eingesetzt werden.<sup>[16]</sup> Für diagnostische Zwecke sind schon diverse Medikamente, basierend auf Eisenoxidnanopartikeln oder an Antikörper gebundene gängige Kontrastmittel, etabliert. Vor allem stehen diese oxydischen Verbindungen von Eisen aufgrund der Biokompatibilität, Injizierbarkeit und der *High-Level*-Ansammlung in bestimmten Zielgeweben oder bestimmten Organen und des biologischen Abbaus von Eisen im Mittelpunkt dieses Forschungsbereiches.<sup>[14]</sup> Biokompatible magnetische Nanopartikel (MNP) können dabei in der Magnetresonanztomographie (MRT) und an Antikörper gebundene radioaktive Isotope (beispielsweise <sup>68</sup>Ga), stabil verlinkt an Komplexbilder wie Ethylendiamintetramethylen-Phosphorsäure (EDTMP), in der Positronenemissionstomographie (PET), eingesetzt werden.<sup>[15]</sup> Bei der Anwendung als Kontrastmittel im MRT werden superparamagnetische Nanokomponenten mit bestimmten Proteinen, die das Anlagern an spezifische Oberflächenstrukturen der Krebszellen ermöglichen, funktionalisiert. Mittels dieser Methode können auch geringe Mengen an Tumorzellen nachgewiesen werden, da diese mit einer höheren Konzentration an Rezeptoren versehen sind.<sup>[11]</sup> In der PET werden Schnittbilder von Stoffwechselfvorgängen erzeugt, um die morphologische Struktur von Gewebe und Organen durch Akkumulation des Tracers darzustellen.<sup>[16]</sup>

Ziel in der Medizin ist es somit, weitere, auf Nanotechnologie basierende Methoden zur Therapie und Diagnose zu finden, die einen minimal invasiven Eingriff mit zeitgleich besserer Aussicht auf Detektion und Bekämpfung von Krebs versprechen.<sup>[17,18]</sup>

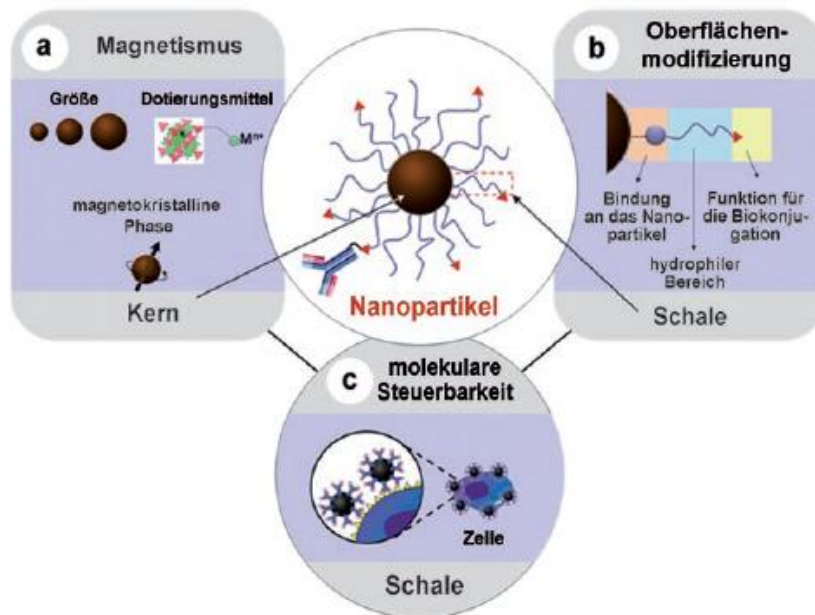


Abbildung 3: Funktionalisierte magnetische Nanopartikel. a) Nanopartikel mit magnetischem Kern, b) Aufbau einer Ligandenschale auf der Oberfläche der Nanopartikel, c) Steuerung von an Nanopartikel gekoppelten Biomolekülen.<sup>[19]</sup>

Das stetig wachsende Interesse an diesen krebstherapeutischen und allgemein biomedizinisch einsetzbaren Nanokomponenten ist die Motivation für die vorliegende Arbeit, deren Gegenstand die Synthese von biokompatiblen magnetischen Eisenoxid-Nanopartikeln ist. Diese Nanopartikel sind aus medizinischer und chemischer Sicht vielversprechend, da sie leicht herzustellen sind und kaum toxische Wirkungen für den Körper aufweisen, da das enthaltene Eisen vom Metabolismus weiterverarbeitet werden kann.

Im ersten Schritt sollten Magnetit-Nanopartikel ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) durch Mitfällung synthetisiert und mittels STÖBER-Prozess mit einer dünnen Siliciumdioxid Schicht zur Stabilisierung ummantelt werden. Eine anschließende Ummantelung mit (3-Aminopropyl)-triethoxysilan (APTES) sollte hinsichtlich der weiteren Verknüpfung von organischen Molekülen durchgeführt werden. Weiterhin wurde angestrebt, 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetra-essigsäure (DOTA) und Diethylentriamin-pentaessigsäure (DTPA) als Komplexbildnerliganden für PET- und Alphastrahlerisotope und Folsäure als Gegenpart der vermehrt auf Krebszellen vorhandenen Folsäurerezeptoren über Amidbindungen auf die Nanopartikel aufzubringen. Im letzten Schritt zu diesem Teil sollte radioinaktives  $\text{Ga}^{3+}$  sowie  $\text{Bi}^{3+}$  und radioaktives  $^{68}\text{Ga}^{3+}$  in die auf die Nanopartikel aufgebrauchten Komplexbildner eingebaut werden.

Weitere Synthesestränge in dieser Arbeit sollten die Ummantelung der MNP mit einer Titandioxid-Schicht um die Siliciumdioxid-Schicht sein, welche die MNP

photokatalytisch nutzbar machen. Anstatt APTES war es von Interesse Dopamin, versuchsweise als Linker zwischen MNP und den organischen Molekülen einzusetzen. In einer Layer-by-Layer-Synthese sollten Polyethylenimin (PEI) und DTPA auf die unfunktionalisierten Nanopartikel aufgebracht werden. Weiterhin sollte das Verhalten von Clusterbildungen der Nanopartikel in Hinsicht auf verschiedene pH-Werte und Metallionen in der Lösung untersucht werden. Exemplarisch war es von Interesse, einige Synthesestränge auch auf kommerziell erworbene Maghemit-Nanopartikel ( $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ , Sigma Aldrich) umzusetzen, um die Übertragbarkeit auf andere MNP zu untersuchen.

Ziel dieser Arbeit war es nun, biokompatible Nanocarrier zu synthetisieren und zu charakterisieren, um den ersten Grundstein auf diesem Gebiet in der Forschungsgruppe zu gründen und potentiell medizinisch kompatible Produkte in Hinblick auf *in vitro* und *in vivo* Versuche zu erhalten.

## 2 Theorie

In diesem Kapitel werden aus medizinischer und chemischer Sicht die Hintergründe zum Thema Krebs erklärt, so dass ein Grundverständnis beider Disziplinen erreicht wird, auf welchem neuartige Nanomedikamente gegründet werden können. Zunächst wird die Krankheit Krebs definiert und von der Medizin wünschenswerte Ansätze erläutert. Diese werden chemisch aufgefasst und es wird versucht, heutige Kenntnisse der Nanotechnologie in Korrelation zu diesen Problemen zu setzen. Schließlich werden theoretische und praktisch angewendete Verfahren vorgestellt und deren Vorteile gegenüber gängiger Methoden beleuchtet.

### 2.1 Krebs – Was ist das?

Krebs ist einer der häufigsten Todesursachen – doch was genau ist Krebs und was macht einen Krebstumor potentiell tödlich für einen Menschen? Beobachtet man zunächst die Häufigkeit von Krebskrankheiten in Bezug zum Alter, fällt auf, dass 60 % aller Neuerkrankungen jenseits des 65. Lebensjahres auftreten. Somit liegt es nahe, dass größtenteils körpereigene Faktoren, wie durch das mit dem Alter schwächer werdende Immunsystem, eine Rolle spielen. Krebsforscher gehen davon aus, dass ca. 90 % aller Neoplasien (bösartige Gewebeneubildungen) durch erworbene und nicht prädisponierende genetische Veränderungen auftreten. <sup>[9]</sup>

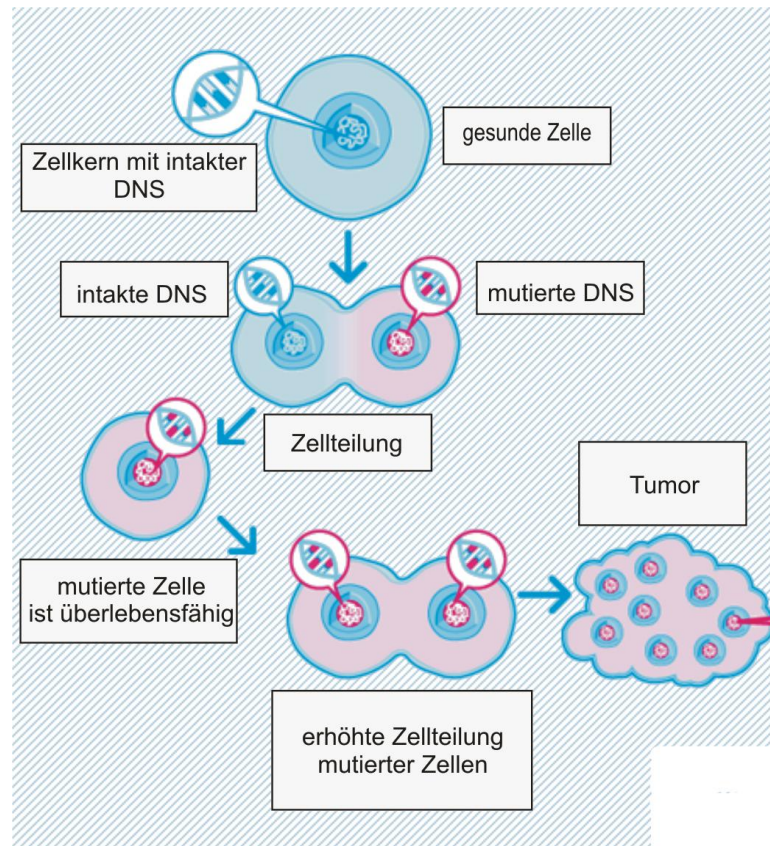


Abbildung 4: Veränderung einer gesunden Zelle zu einer Tumorzelle.<sup>[20]</sup>

Wie sehen nun solche Veränderungen der Zelle im Vergleich zur normalen Zelle aus und was bedeutet das für den Organismus? Im ersten Schritt - der *Initiation* - unterscheiden sich Krebszellen im Erscheinungsbild nicht von gesunden Zellen. In der *Promotion* entstehen transformierte Zellen, hervorgerufen durch Fehler in den DNA-Strängen, die Einfluss auf die Genexpression haben. Die veränderten Zellen erfüllen ihre eigentlichen Aufgaben im Zell- und Gewebegefüge nicht oder nicht richtig, nehmen jedoch sowohl den nötigen Platz als auch die nötigen Nährstoffe für die gesunden Zellen ein. Der erhöhte Nährstoffverbrauch korreliert mit einem schnelleren Wachstum, so dass gesunde Zellen im Laufe der Zeit verdrängt werden. Das zum Zellgeflecht gehörende Organ wird nun nicht mehr ausreichend versorgt, kann seine Aufgabe im Organismus nicht mehr erfüllen und stirbt ab. Ist ein lebenswichtiges Organ wie das Gehirn betroffen und ist das Tumorwachstum zu weit fortgeschritten, kann sogar der Tod eintreten. In der *Progressionsphase* sind nun irreversible Chromosomveränderungen manifest in der Krebszelle. Gefährlich sind jedoch nicht nur diese Zellanhäufungen, genannt Tumor oder Malignom, sondern besonders auch die Tatsache, dass sich diese defekten Zellen über den Blutkreislauf verteilen und an anderer Stelle von neuem ein unkontrolliertes Wachstum wie beschrieben durchlaufen können. Dieser

höchst unvorhersehbare Prozess wird als *Metastasierung* bezeichnet und stellt ein genauso großes Problem wie der eigentliche Tumorursprung dar. <sup>[9,23]</sup>

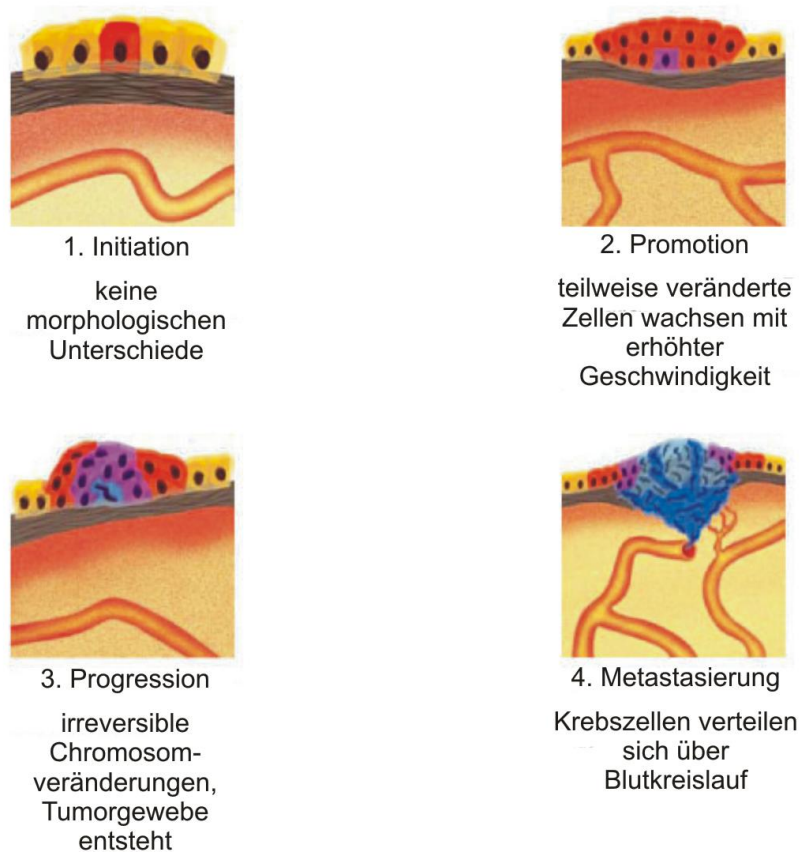


Abbildung 5: Schrittweise Tumorentwicklung. <sup>[21]</sup>

Chirurgisches Entfernen des Tumors ist meist das erste Mittel der Wahl zur Bekämpfung der Geschwulst. Andere Methoden, wie die Chemo- oder Strahlentherapie, setzen am Vorgang der Zellteilung und Mutation der DNS an: Durch Chemotherapeutika wie beispielsweise *cis*-Platin oder durch hochenergetische Strahlung wie z.B.  $\alpha$ - oder  $\gamma$ -Strahlung werden die DNA-Stränge der Krebszellen geschädigt. DNA-Polymerase Enzyme können daraufhin nicht den DNA-Strang abfahren und ablesen, wodurch die Erbinformation nicht repliziert werden kann. Dies hat zur Folge, dass die Zelle sich nicht teilen kann und somit eine Apoptose (programmierter Zelltod) hervorgerufen wird. <sup>[22,25]</sup>

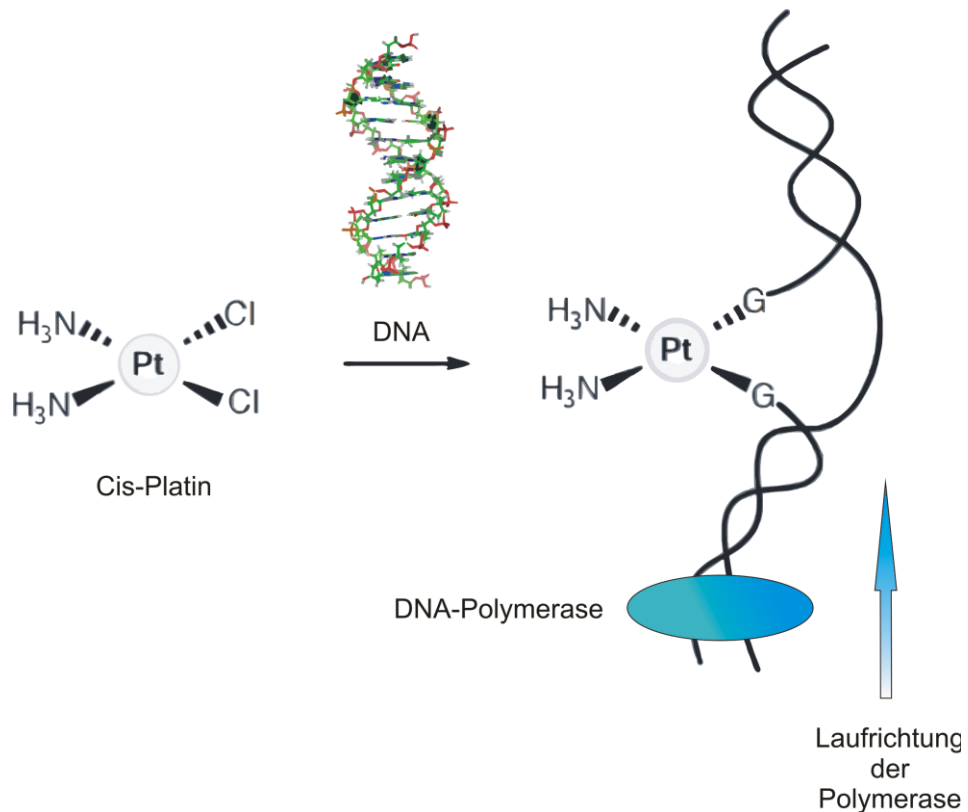


Abbildung 6: DNA-Bruch durch Chemotherapeutika.<sup>[24]</sup>

Die Zukunft der Onkologie wird darüber bestimmt sein, ein optimales Zusammenspiel von Grundlagenforschung und klinischer Forschung anzustreben, so dass eine möglichst gezielte Therapie mit wenigen Nebenwirkungen erreicht werden kann.<sup>[9]</sup>

Ein vielversprechender Ansatz zur zielgerichteten Behandlung ist das Prinzip des *drug targeting*, bei dem gängige Therapie- und Diagnoseagentien an den Wirkungsort transportiert werden. Dazu werden oft Nanopartikel in den Blick gefasst, die biokompatibel und ungefährlich für den Körper sind.<sup>[14]</sup> Doch welche Nanopartikel eignen sich besonders gut und welche Eigenschaften müssen sie aufweisen?



## 2.2 Magnetische Nanopartikel

### 2.2.1 Definition Nanopartikel

Nanopartikel sind im allgemeinen Partikel im Größenbereich von 1-1000 nm, wobei es keinen endgültigen Konsens über die klaren Grenzen gibt. Sie werden von Ihrer Größenordnung und ihrem physikalisch-chemischen Verhalten zwischen Molekülen und Bulkmaterialien angeordnet. So werden ihre Eigenschaften nicht nur von der klassischen Physik beschrieben, sondern müssen, ähnlich wie bei Molekülen, auch quantenmechanisch betrachtet werden.<sup>[26]</sup>

Zunächst einmal soll auf die signifikanten Unterschiede in den Eigenschaften von Nanoteilchen und Bulkmaterialien eingegangen werden: Die augenscheinlichste Differenzierung zwischen Bulk- und Nanomaterialien bezieht sich auf die wesentlich größere Oberfläche von Nanopartikeln. Zur Veranschaulichung: Ein Kubus der Kantenlänge 1 cm hat eine Oberfläche von  $6 \text{ cm}^2$ . Stellt man sich dieses Gebilde bestehend aus vielen kleineren Würfeln der Kantenlänge  $1 \mu\text{m}$  vor, besitzen diese eine Gesamtoberfläche von  $6104 \text{ cm}^2$ . Weitergedacht ergibt eine Kantenlänge von 1 nm sogar eine Oberfläche von  $61013 \text{ cm}^2$ . Durch die Verkleinerung der Einheiten verändert sich einerseits die Gesamtoberfläche, andererseits aber auch das Verhältnis von Oberfläche zu Volumen. So liegen beispielsweise bei einem Nanopartikel mit einem Durchmesser von 10 nm ca. 20 % der Atome an der Oberfläche, während es bei einem Partikeldurchmesser von 1 nm ca. 90 % sind. Da Oberflächenatome weniger Bindungspartner besitzen als innen liegende Atome, weisen sie einen energetisch erhöhten Zustand auf, der zu einer erhöhten Reaktivität führt. Dies ist unter anderem auch ein Grund für die Gefahr der Inkorporation von Nanoteilchen. Viele makroskopische Eigenschaften dieser Materialien sind daher durch ihre Oberfläche bestimmt. So ist eine erhöhte Neigung zur Bildung von Agglomeraten typisch für Nanopartikel und muss für medizinische Zwecke abgeschwächt, im besten Falle beseitigt werden.<sup>[27,28]</sup>

Für biomedizinische Anwendungen muss der Durchmesser von Nanopartikeln unter 200 nm liegen, so dass sie die Zellwände der Krebszellen passieren können. Die Aufnahme wird über einen Endozytosemechanismus oder aber über einfache BROWNSCHE Molekularbewegung eingeleitet.<sup>[29]</sup>

## 2.2.2 Magnetismus magnetischer Nanopartikel

Um das Prinzip des *magnetic drug targeting* und auch den Einsatz von magnetischen Nanopartikeln in der MRT zu verstehen, wird in diesem Abschnitt der Magnetismus von Materie im Allgemeinen und im Speziellen von Nanopartikeln erklärt.

### Materie im Magnetfeld

Betrachtet man die magnetische Flussdichte  $\vec{B}$  und die magnetische Feldstärke  $\vec{H}$  im Vakuum, lässt sich im Zusammenhang mit dem Proportionalitätsfaktor  $\mu_0$ , welcher die magnetische Feldkonstante darstellt, folgende Gleichung aufstellen:

$$\vec{B} = \mu_0 \cdot \vec{H} \quad (1)$$

Ist nun Materie in diesem homogenen Magnetfeld, ändert sich die magnetische Flussdichte  $\vec{B}$ :

$$\vec{B} = \mu_0 (\vec{H} + \vec{M}) \quad (2)$$

$\vec{M}$  bezeichnet dabei die Magnetisierung der Materie und ist das mittlere magnetische Moment pro Volumeneinheit.

Als Maß für die Magnetisierbarkeit von Materie in einem extern angelegten Magnetfeld wird die magnetische Suszeptibilität  $\chi$  eingeführt. In Gleichung 3 wird die Magnetisierung  $\vec{M}$  und die magnetische Feldstärke  $\vec{H}$  über  $\chi$  in Korrelation gebracht:

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

Die meisten Materialien werden anhand ihrer Suszeptibilität als paramagnetisch oder diamagnetisch klassifiziert, auf welche Gleichung 3 anwendbar ist.

Materie, die ohne Einwirkung eines externen Magnetfeldes spontane Magnetisierung aufweist, wird je nach Anordnung der Spins als ferro-, antiferro- oder ferrimagnetisch bezeichnet.<sup>[31,32]</sup>

## Paramagnetismus

Paramagnetische Substanzen bestehen aus Atomen mit ungepaarten Elektronen. Ist kein äußeres Magnetfeld vorhanden, heben sich die magnetischen Momente in Folge einer statistischen Verteilung gegenseitig auf, so dass die Substanz nicht magnetisch erscheint. Möchte man die magnetischen Momente ausrichten, kann ein externes Magnetfeld dies bewerkstelligen. Dabei nimmt die Suszeptibilität positive Werte an. In Abbildung 7 ist ein para- und ein diamagnetischer Stoff abgebildet. Zu erkennen ist, dass in der paramagnetischen Materie das äußere Magnetfeld nach innen gezogen wird.<sup>[31,32]</sup>

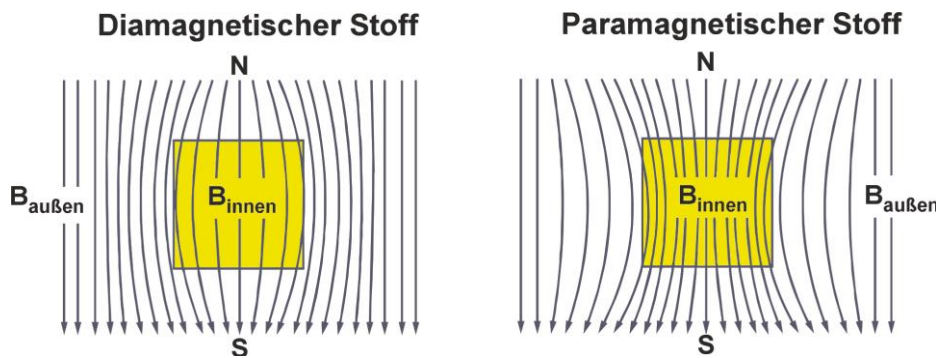


Abbildung 7: Diamagnetischer und paramagnetischer Stoff im Magnetfeld.<sup>[30]</sup>

Bei Zunahme der Temperatur wirkt die gesteigerte Bewegung der Atome der Ausrichtung entgegen, wodurch der Magnetismus geschwächt wird. Die paramagnetische Suszeptibilität ist somit temperaturabhängig. Dies wird im CURIESchen Gesetz, mit  $C$  als die CURIE-Konstante, beschrieben:

$$\chi_{para} = \frac{C}{T} \quad (4)$$

## **Diamagnetismus**

Diamagnetische Substanzen bestehen aus Atomen mit gepaarten Elektronen (siehe Abbildung 7 unten). Sie besitzen also eine abgeschlossene Valenzschale, wodurch sich die Spin- und Bahnmomente der Elektronen gegenseitig aufheben. Abgeschlossene Valenzschalen sind bei chemischen Bindungen von energetischem Vorteil und werden bevorzugt gebildet, woraus sich auch erklären lässt, dass die meisten Substanzen diamagnetisch sind. Die Suszeptibilität nimmt negative Werte ein. Ein angelegtes Magnetfeld wird also nach außen verdrängt, wenn ein diamagnetischer Stoff eingebracht wird (siehe Abbildung 7 oben).<sup>[31,32]</sup>

## **Ferromagnetismus**

Bei ferromagnetischen Substanzen wechselwirken die magnetischen Momente der benachbarten Atome, Ionen oder Moleküle miteinander, so dass sich ein kollektives Phänomen ergibt: Elementare magnetische Momente weisen in einem bestimmten Bereich eine parallele Ordnung und somit ein magnetisches Moment auf. Bereiche gleicher Magnetisierung werden magnetische Domänen oder WEISSsche-Bezirke genannt. Diese Domänen oder Bezirke sind durch sogenannte BLOCH-Wände voneinander getrennt, welche durch Fremdatome oder Fehlstellen im Kristallgitter hervorgerufen werden. Nach außen ist ein ferromagnetischer Stoff jedoch unterhalb der CURIE-Temperatur nicht magnetisch, da die Domänen statistisch verteilt sind und sich in Summe gegenseitig aufheben (siehe Abbildung 8 a). Durch Anlegen eines externen Magnetfeldes lassen sich die magnetischen Momente in den Domänen jedoch in Magnetfeldrichtung ausrichten, was eine nach außen spürbare Magnetisierung hervorruft (siehe Abbildung 8 b). Die Suszeptibilität ferromagnetischer Stoffe ist im Gegensatz zur paramagnetischen Suszeptibilität um etwa sieben bis zehn Größenordnungen stärker und erreicht ihr Maximum am absoluten Nullpunkt. Steigt die Temperatur, erhöht sich auch die Energie, die zur Bewegung der magnetischen Momente in den WEISSschen-Bezirken nötig ist, was der parallelen Ordnung entgegen strebt. Dies hat zur Folge, dass das magnetische Gesamtmoment und die Suszeptibilität der Substanz sich verringern. Oberhalb einer für den jeweiligen magnetischen Stoff charakteristischen Temperatur, der CURIE-Temperatur  $T_C$ , bricht die Ordnung komplett

zusammen und es resultiert Paramagnetismus. Im CURIE-WEISS-Gesetz wird die Temperaturabhängigkeit der Suszeptibilität von Ferromagnetika beschrieben:

$$\chi = \frac{C}{T-T_C} \quad (5)$$

$C$  ist hierbei die CURIE-Konstante.

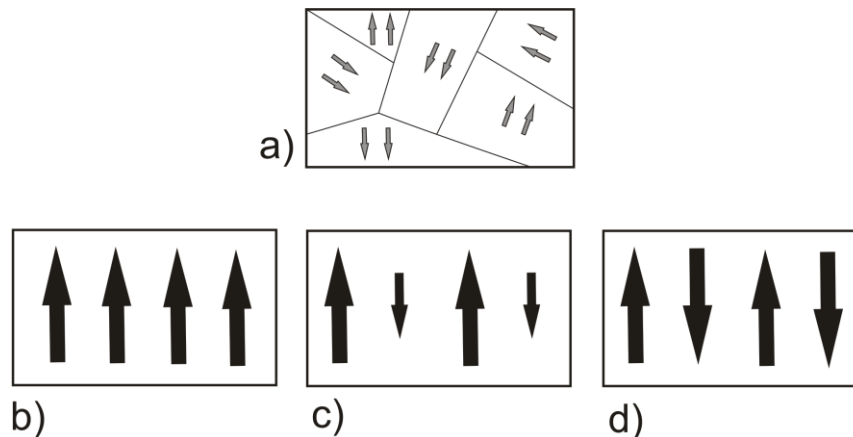


Abbildung 8: a) WEISSsche-Bezirke in einem ferromagnetischen Stoff. Schematisch werden die Spin- und Bahnmomente mit grauen Pfeilen dargestellt, b) Ferromagnet, c) Ferrimagnet, d) Antiferromagnet. Schwarze Pfeile symbolisieren die einzelnen WEISSschen-Bezirke.

Erhöht man die extern angelegte Magnetfeldstärke, steigt die Magnetisierung an, bis sie ab einem gewissen Punkt langsamer wird, erklärbar durch die anfangs schnelle Ausrichtung der WEISSschen-Bezirke. Demnach ist für eine vollständige Magnetisierung eine immer größer werdende Feldstärke nötig, bis die sogenannte Sättigungsmagnetisierung erreicht ist. Bei stufenweiser Erniedrigung des Magnetfeldes verringert sich auch die Magnetisierung, jedoch nur bis zu einem bestimmten Wert – der Remanenzmagnetisierung. Ab diesem Wert besitzt die Substanz auch ohne äußeres Magnetfeld eine Magnetisierung. Setzt man nun eine entgegengerichtete Feldstärke an, um die Remanenzmagnetisierung wieder aufzuheben, muss die sogenannte Koerzitivfeldstärke aufgewendet werden. Wird diese entgegengesetzte Feldstärkenerhöhung weiter verfolgt, entwickelt sich auch hier eine Sättigungsmagnetisierung mit auftretender Remanenzmagnetisierung ähnlich des ersten Verlaufs. Somit sind diese Prozesse ineinander reversibel umführbar und ergeben den typischen Verlauf einer Hystereseschleife (siehe Abbildung 9).

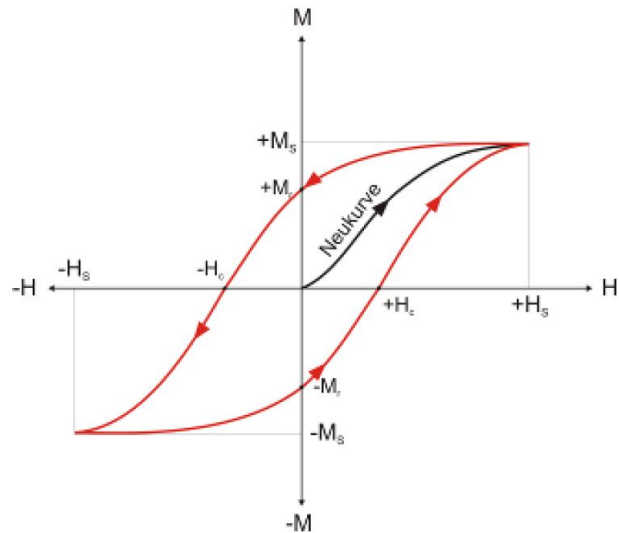


Abbildung 9: Schematische Darstellung einer Magnetisierungs-Hysterese eines Ferromagneten.<sup>[33]</sup>

Sogenannte harte magnetische Materialien besitzen eine hohe Remanenzmagnetisierung und weisen hohe Koerzitivfeldstärken auf, wodurch es zu einer Verbreiterung der Hysteresekurve kommt. Weiche magnetische Materialien verhalten sich genau entgegengesetzt.<sup>[31,32]</sup>

### Ferrimagnetismus

Ferrimagnetika, wie z.B. Magnetit, verhalten sich in Hinsicht ihres Magnetismus fast wie die zuvor beschriebenen Ferromagnetika, mit dem Unterschied, dass ihre Sättigungsmagnetisierung viel kleiner ist. Beim Anlegen eines Magnetfeldes zeigen sie ebenfalls Hystereseverhalten auf. Unterhalb ihrer CURIE-Temperatur erfolgt eine antiparallele Kopplung der Spinmomente innerhalb der WEISSschen-Bezirke (siehe Abbildung 8 c). Obwohl auch hier ein magnetisches Moment erwartet werden würde, bewirkt die statistische Verteilung der magnetischen Domänen eine nach außen hin nicht merkbare Magnetisierung, welche jedoch durch Ausrichtung im Magnetfeld hervorgerufen werden kann.<sup>[31,32]</sup>

## Antiferromagnetismus

Bei vollständiger Ausrichtung aller Spinmomente am absoluten Nullpunkt weisen antiferromagnetische Stoffe innerhalb der WEISSschen-Bezirke keine Magnetisierung auf. Dies resultiert aus der antiparallelen Kopplung der Spinmomente und führt zu Diamagnetismus (siehe Abbildung 8 d). Oberhalb der NÉEL-Temperatur, welche vergleichbar der CURIE-Temperatur ist, bricht die antiparallele Kopplung vollkommen zusammen, so dass ein paramagnetisches Verhalten resultiert.<sup>[31,32]</sup>

## Superparamagnetismus

Der Magnetismus von magnetischen Bulk Materialien wurde oben besprochen. Doch wie verhalten sich Materialien, deren Partikelgröße unterhalb der Grenze der WEISSschen-Domänen liegen?

Die Größe der WEISSschen-Bezirke ist von dem Material des magnetischen Stoffes abhängig und befindet sich etwa in der Größenordnung 0,01 mm bis 1 mm.<sup>[35]</sup> Sinkt die Kristallitgröße, verkleinern sich auch die magnetischen Domänen, was einen Anstieg der Koerzitivfeldstärke und einen Rückgang der Suszeptibilität zur Folge hat. Unterhalb einer kritischen, stoffspezifischen Größe ist es energetisch ungünstig BLOCH-Wände auszubilden und es entstehen nanoskalige Eindomänen-Kristallite, die von einander abgetrennt sind. Hier sind alle atomaren, magnetischen Momente des Gebildes parallel zueinander (siehe Abbildung 10). Dieses Phänomen wird als Superparamagnetismus bezeichnet, da sich eine Substanz, bestehend aus solchen Nanodomänen, makroskopisch wie ein Paramagnet verhält, jedoch aus einem ferro- oder ferrimagnetischen Stoff besteht und somit auch deren Sättigungsmagnetisierung erreicht.



Abbildung 10: Vom magnetischen Bulk Material zu paramagnetischen Nanopartikeln. Die grauen Pfeile symbolisieren das magnetische Moment der Region.

Das Hystereseverhalten von Nanopartikeln (siehe Abbildung 11) lässt sich über die geringe Feldstärke, die benötigt wird, um die Domänen auszurichten, erklären: Da nur getrennte Einzeldomänen vorliegen, ist deren Ausrichtung mit wenig Energie verbunden. Bei Abschalten des externen Magnetfeldes resultiert keine Remanenz, da sich die Nanoteilchen in einer statistischen Verteilung anordnen und nach außen hin kein magnetisches Moment aufweisen.<sup>[34]</sup>

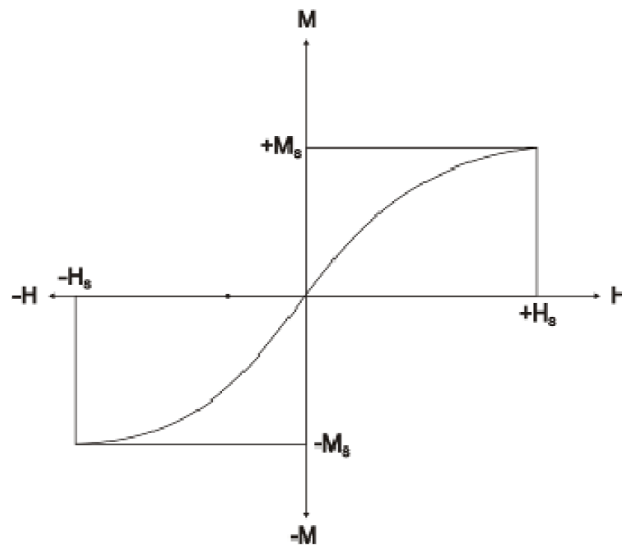


Abbildung 11: Schematische Darstellung einer Magnetisierungs-Hysterese von superparamagnetischen Nanopartikeln.<sup>[33]</sup>

Für die Medizin ist das große magnetische Moment bei vernachlässigbarer Remanenz von superparamagnetischen Nanopartikeln essentiell, da diese so schnell auf ein angelegtes Magnetfeld reagieren und zielgerichtet gesteuert werden können.<sup>[36]</sup>

### 2.2.3 Synthese magnetischer Nanopartikel

Biokompatible Nanopartikel in der Medizin weisen im Idealfall Größen unter 200 nm auf und besitzen superparamagnetische Eigenschaften, damit einer Agglomeration und daraus möglichen Embolie entgegengewirkt wird. Darüber hinaus ist der starke Magnetismus zur magnetischen Zielansteuerung vorteilhaft. Magnetit- oder Maghemit-Nanopartikel werden aufgrund ihrer geringen Toxizität, hohen Biokompatibilität und ihres Superparamagnetismus vorzugsweise genutzt. Eisenoxide werden von körpereigenen Makrophagen zu Eisen und Sauerstoff zersetzt und sind somit biologisch abbaubar. Desweiteren lassen sich Eisenoxide leicht nach dem *core-shell*-Prinzip mit



Siliciumdioxid stabilisieren und über organische Linker, die an diese Schicht binden, weiter funktionalisieren.<sup>[37]</sup> Im Folgenden werden allgemeine Synthesestrategien für Nanokomponenten beschrieben und im Speziellen auf die Herstellung von Eisenoxid Nanopartikel eingegangen.

### 2.2.3.1 *Top-Down*-Methode

Es werden zwei Denkansätze zur Darstellung von Nanokompositen angewendet. Auf der einen Seite können Bulk-Materialien zerkleinert werden, was auch als *Top-Down*-Methode bezeichnet wird. Auf der anderen Seite können Nanomaterialien durch eine *Bottom-Up*-Methode erhalten werden, bei dem die Synthese aus kleineren Atomen und Molekülen erfolgt.

Die *Top-Down*-Methode, die meist über Mahlprozesse abläuft, liefert in technischem Maßstab derzeit nur Partikelgrößen in  $\mu\text{m}$ -Bereichen.<sup>[38,39]</sup> Im Labor können hingegen Zerkleinerungen von Feststoffen und Kristallen im Nanometerbereich in Kugel- bzw. Planetenmühlen erreicht werden.<sup>[40]</sup> Verwendet werden dabei Mühlen mit Mänteln und Mahlwerk aus harten Keramiken wie Korund, Zirkoniumdioxid oder metallischen Werkstoffen wie Stahl und Wolfram. Das Ausgangsmaterial wird durch hochfrequente Schüttelbewegungen zerkleinert, bis die gewünschte Feinheit der Probe erreicht wurde, wobei es auch hier Limitierungen in der Größe gibt. Erfahrungsgemäß sind Partikel, je nach Substanz und deren Vorgeschichte, bis zu 20 nm erhaltbar. Nachteil ist jedoch, die nicht einheitliche Form und der stark aggregierte Zustand der Partikel.<sup>[41,42]</sup>

*Bottom-Up*-Methoden, bei denen nasschemische Methoden wie Sol-Gel-Prozesse oder kontrollierte Fällungsreaktionen benutzt werden, liefern oftmals bessere Ergebnisse.<sup>[43,44,45,46]</sup> Im Folgenden Abschnitt wird genauer auf diese Methoden eingegangen.

### 2.2.3.2 Bottom-Up-Methoden

#### **Mitfällung**

Die Mitfällung ist eine einfache und gut steuerbare Methode, Eisenoxide wie Magnetit oder Maghemit in großem Maßstab aus wässrigen  $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ -Lösungen herzustellen. Dabei wird eine Base zur Salzlösung zugegeben und die Partikel in einer Schutzgasatmosphäre meist bei Raumtemperatur durch spontanes Ausfällen gewonnen. Die Größe und Zusammensetzung der magnetischen Nanopartikel ist steuerbar über das  $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ -Verhältnis, den pH-Wert, die Ionenstärke des Mediums, die Reaktionstemperatur und den verwendeten Eisensalzen. Für großtechnische Synthesen ist vor allen Dingen Interessant, dass bei gegebenen Reaktionsbedingungen, die Synthese reproduzierbar ist. Typische magnetische Sättigungswerte der Partikel liegen bei 30 bis 50  $\text{emu} \cdot \text{g}^{-1}$ . Wo Maghemit-Partikel eine relativ hohe Stabilität an Luft oder in schwachen Säuren und Basen aufweisen, oxidieren Magnetit-Partikel schnell unter diesen Bedingungen.

Einer Polydispersität der erhaltenen Teilchen kann durch kurze Nukleationspulse und einem langsamen, kontrollierten Wachstum entgegengesteuert werden, so dass monodispersere Teilchen erzeugt werden können.<sup>[36]</sup> Mit Hilfe organischer Additive ist eine Stabilisierung wie auch kontrollierte Reduktion von Magnetit zu Maghemit möglich. Zum Beispiel können Maghemit-Nanopartikel mit einstellbarer Größe von 2 bis 8 nm durch Bildung von Magnetit in Gegenwart von Trinatriumcitrat in basischem Medium und anschließender Oxidation mit Eisen(III)-nitrat bei 900 °C erhalten werden.<sup>[47]</sup>

Organische Anionen nehmen durch zwei konkurrierende Mechanismen auf die Bildung von Eisenoxiden Einfluss: Durch Komplexierung der Metallionen kann eine Nukleation verhindert werden, wodurch es zur Bildung größerer Partikel kommt, da die Zahl der gebildeten Keime klein ist. So wird das System vom Teilchenwachstum dominiert. Auf der anderen Seite können organische Ionen, welche von den Wachstumskeimen adsorbiert werden, das Teilchenwachstum hemmen, was die Bildung kleinerer Partikel zur Folge hat.<sup>[36]</sup>

## Thermische Zersetzung

Möchte man kleine magnetische Nanokristalle mit möglichst hoher Monodispersität und im großen Maßstab erhalten, ist die thermische Zersetzung metallorganischer Verbindungen in hoch siedenden Lösungsmitteln ein gutes Mittel der Wahl. Stabilisierende Tenside ermöglichen bei der Synthese ein leicht weiterverwendbares Produkt.<sup>[48,49,50]</sup> Precursor für thermische Zersetzungsreaktionen zur Gewinnung metallischer Nanopartikel, können dabei Metallacetylacetonate,  $[M(\text{acac})_n]$  ( $M = \text{Fe}, \text{Mn}, \text{Co}, \text{Ni}, \text{Cr}; n = 2 \text{ oder } 3; \text{acac} = \text{Acetylacetonat}$ ), oder Carbonyle sein. Als Tenside werden oft Fettsäuren, Ölsäure und Hexadecylamine verwendet. Entscheidende Parameter für die Steuerung der Kristallgröße und Form der Nanopartikel sind dabei die Stoffmengenverhältnisse der Edukte und die Menge des Lösungsmittels. Weiterhin haben Reaktionstemperatur und Reaktionsdauer Einfluss auf den Alterungsprozess.<sup>[51,52,53,54]</sup>

Sind oxidische Nanopartikel gewünscht, wird oft ein zweistufiger Prozess angewendet. So kann Eisenpentacarbonyl in einer Mischung aus Octylether und Ölsäure bei 100 °C zersetzt werden. Zugabe von Trimethylaminoxid,  $(\text{CH}_3)_3\text{NO}$  als mildes Oxidationsmittel führt zu monodispersen  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ -Nanokristallen mit einer Größe von ca. 13 nm. Die Zersetzung von Precursoren mit kationischen Metallzentren liefern direkt die Oxide: Bei der Synthese von  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ -Partikeln zersetzt man  $[\text{Fe}(\text{acac})_3]$  in Gegenwart von 1,2-Hexadecandiol, Ölsäureamin und Ölsäure in Phenolether. Der Durchmesser und die Morphologie der Nanopartikel kann durch Variieren der Reaktivität und Konzentration der Precursor gesteuert werden, wobei die Reaktivität durch Kettenlängenvariation und Konzentrationsänderungen der Fettsäuren einstellbar ist. Dabei gilt: Je kürzer die Kettenlänge, desto größer die Reaktivität. Alkohole und primäre Amine können die Reaktionsgeschwindigkeit beschleunigen und die erforderliche Reaktionstemperatur senken.<sup>[55,56]</sup>

## Hydrothermalsynthese

Diese Synthesemethode basiert auf einem allgemeinen Phasentransfer- und Phasentrennmechanismus, der an den Grenzflächen der Flüssigen-, Festen- und Lösungsmittelphasen stattfindet. Mit dieser Strategie können beispielsweise  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ - und  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$ -Nanopartikel in monodispersen Durchmesser von etwa 9 bis 12 nm hergestellt werden. Der genaue Mechanismus ist noch nicht bekannt, was jedoch in Anbetracht der Vorteile akzeptiert wird, da die gewünschten Materialien steuerbar und in hoher Qualität erhalten werden.<sup>[57,58]</sup>

### 2.2.3.3 Schutz und Stabilisierung magnetischer Nanopartikel

Eine stabile kolloidale Lösung bestehend aus magnetischen Nanopartikeln resultiert entweder aus sterischer oder elektrostatischer Abstoßung, je nachdem welche Stabilisatoren verwendet werden. So können beispielsweise Magnetit-Nanopartikel, hergestellt in Mitfällungsreaktionen, durch elektrostatische Abstoßungskräfte stabilisiert werden, da eine positive Partikeloberflächenladung erzeugt wird.<sup>[59]</sup> Im Gegensatz dazu sind durch thermische Zersetzung hergestellte Nanopartikel meist sterisch durch die aufgetragenen Fettsäuren oder Tenside stabilisiert.<sup>[60]</sup>

Aufrechterhaltung der Kolloidstabilität über einen längeren Zeitraum ohne Agglomeration ist ein wichtiger Aspekt für die praktische Anwendung magnetischer Nanopartikel. Schützungen der Partikel mit einer undurchlässigen Schicht, die verhindert, dass Sauerstoff, Säuren oder Basen die Oberfläche der Teilchen auflösen und abtragen, ist ebenfalls eine unabdingbare Eigenschaft und oft korrelieren Schützungen und Stabilisierungen von Nanopartikeln eng miteinander.<sup>[61,62,63,64,65]</sup> Im Folgenden werden die zwei Schutzstrategien genauer beschrieben.

### Tensid und Polymer beschichtete magnetischer Nanopartikel

Eisenoxide werden, aufgrund des guten Ergebnisses, über die Oberflächenladung und die Verwendung spezifischer Tenside stabilisiert. Beispielsweise sind Magnetit-Nanopartikel, hergestellt über Mitfällung von  $\text{Fe}^{2+}$ - und  $\text{Fe}^{3+}$ -Salzen in Ammoniak,

normalerweise negativ geladen und agglomerieren. Zum Erhalt stabiler Kolloide wird der Niederschlag der Nanopartikel mit wässrigem Tetramethylammoniumhydroxid oder mit wässriger Perchlorsäure versetzt, um den Niederschlag zu redispersieren und durch Zugabe von Tensiden ein Kolloid zu bilden.<sup>[66,67]</sup> Nach Bedarf können die Magnetit-Nanopartikel mit wässriger Salpetersäure behandelt und anschließend mit Eisen(III)-nitrat zu Maghemit weiteroxidiert werden. Es entstehen positiv geladene  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Nanopartikel, da die Hydroxygruppen auf der Oberfläche im sauren Medium protoniert sind.<sup>[68]</sup>

Tenside und Polymere können chemisch oder physikalisch gut auf magnetischen Nanopartikeln verankert werden, wobei sie Mono- oder Doppelschichten bilden. Diese erzeugen meist eine sterische Abstoßung, welche ein Gleichgewicht zwischen den magnetischen und den Van-der-Waals-Anziehungskräften, welche auf die Nanopartikel wirken, schafft. Polymere mit funktionellen Gruppen wie Carbonsäuren, Phosphaten oder Sulfaten können ebenfalls an die Oberfläche von Magnetit und Maghemit binden.<sup>[69,70,71]</sup> Geeignet hierfür sind zum Beispiel Polypyrrole, Polyaniline, Polyalkylcyanacrylate, Polyester wie Polylactate, Polyglycolsäuren und Polycaprolactone.<sup>[72]</sup> Nanopartikel mit biokompatiblen Polymeren wie PEI oder PEG werden als *drug-delivery*-Systeme sowie als Kontrastmittel für MRT Untersuchungen erforscht und teilweise angewendet.<sup>[73]</sup>

### **Silicatbeschichtung magnetischer Nanopartikel**

Auf Grund ihrer Stabilität unter wässrigen Bedingungen bei niedrigen pH-Werten, sowie durch die leichte Oberflächen-modifizierbarkeit haben Silicat-Beschichtungen viele Vorteile. Der STÖBER-Prozess und Sol-Gel-Prozesse sind hierbei die Hauptvertreter zur Beschichtung von Nanopartikeln mit Silicaten.<sup>[74]</sup> Die Dicke der SiO<sub>2</sub>-Schicht wird durch Variation der Ammoniak- und Tetraethoxysilan-Konzentration (TEOS) eingestellt. Die resultierende Oberfläche ist hydrophil und leicht durch andere funktionelle Gruppen wie z.B. durch (3-Aminopropyl)triethoxysilan (APTES) modifizierbar. Die Funktionalisierung kann den Partikeln neue Eigenschaften verleihen, sodass sie als Biomarker im Körper eingesetzt werden können.

Da Eisenoxidoberflächen eine starke Affinität zu Silicat haben, ist kein Starter nötig, um die Silanisierung anzutreiben. Durch die negative Ladung der SiO<sub>2</sub>-Schale sind die

Nanopartikel in Wasser ohne Zusatz von Tensiden redispergierbar. Nachteil der Silicatbeschichtung von Nanopartikeln ist die schwer kontrollierbare Dicke der Silicat-Schalen, welches noch weiter erforscht werden muss.<sup>[75,76]</sup>

#### 2.2.3.4 Funktionalisierung magnetischer Nanopartikel

Im vorigen Teil wurden die Methoden zur Schützung von Nanopartikeln besprochen. Doch wie können nun die hergestellten Partikel für die direkte Anwendung funktionalisiert werden?

Die auf die Nanopartikel aufgebrauchten Schutzschalen dienen nicht nur der Stabilität sondern können auch zur weiteren Funktionalisierung eingesetzt werden. So können z.B. katalytisch aktive Spezies, Wirkstoffe, spezifische Bindungsstellen oder andere funktionelle Gruppen aufgebracht werden. Die leichte Trennung und vorhersehbare Anordnung dieser funktionalisierten Nanopartikel (bewirkt durch externe magnetische Felder) ermöglicht einen Einsatz als Katalysatorträger, bei Prozessen mit immobilisierten Enzymen, bei der Herstellung magnetisch steuerbarer, bioelektrokatalytischer Systeme und beim An- oder Abtransport von beliebigen chemischen Substanzen.<sup>[77,78,79]</sup>

Eisenoxid-Nanopartikel, dispergiert in Toluol, können mit polyedrischem oligomerem Octa(tetramethylammonium)-Silsesquioxan (TMA-POSS) komplett wasserlöslich funktionalisiert werden. Die TMA-POSS-Austauschstrategie kann aber auch auf andere, durch Monoschichten geschützte Nanopartikel angewendet werden: Mit Ölsäure stabilisierte Eisenoxid-Partikel werden dadurch wasserlöslich und sehr stabil in biologisch relevanten pH-Bereichen und Salzkonzentrationen.<sup>[80]</sup>

Die meisten derzeit in der Biotechnologie verwendeten Teilchen sind superparamagnetisch, was bedeutet, dass sie mit einem äußeren Magnetfeld magnetisiert und nach Entfernen des Magneten sofort redispergiert werden können. Die magnetische Trennung dient als schnelle und einfache Methode zum effizienten und zuverlässigen Einfangen von Proteinen und biologisch relevanten Substanzen allgemein. Magnetische Eisenoxid-Nanopartikel mit aufgebrachtem Dopamin können beispielsweise zur Trennung von Proteinen verwendet werden. Dopamin, welches ein zweizähliger Endiol-Donor ist, kann die nicht koordinierten Fe-Atom-Oberflächestellen in eine Gitterstruktur mit oktaedrischer Umgebung der Sauerstoff

koordinierten Fe-Atome umwandeln, woraus eine feste Bindung des Eisenoxids an das Dopamin resultiert.<sup>[81,82]</sup>

Weitere Anwendungsmöglichkeiten für magnetische Nanopartikel liefert der Ansatz zur Verwendung als *drug-delivery*-System: An magnetische Nanopartikel gebundene Wirkstoffe werden nach der Injektion in den Blutkreislauf mithilfe lokalisierter Magnetfelder an den gewünschten Therapieort geführt, dort bis zum Ende der Therapie festgehalten und schließlich wieder entfernt. So kann eine hohe lokale Wirkstoffkonzentration mit minimaler Nebenwirkung für gesundes Gewebe, welches nicht mediziert werden soll, verabreicht werden.<sup>[83,84]</sup> Folsäure kann beispielsweise zusätzlich als Tumor-Marker zur Krebszelldetektion auf die Nanopartikel aufgebracht werden. Es bindet spezifisch mit hoher Affinität an der Oberfläche von vielen Tumorzellen, deren Folsäure Rezeptoren übermäßig vorhanden sind. Vorteile sind zum einen die Stabilität, der Kostenfaktor und die nicht immunogene Reaktion von Folsäure verglichen mit Proteinen wie monoklonalen Antikörpern. Weiterhin ist eine Wanderung des Folsäure-Nanopartikel Gebildes im Zellzytoplasma möglich, was einen intrazellulären Transport von Antikrebsmitteln durch die Zellmembran hindurch begünstigt.<sup>[85]</sup>

Trotz erfolgreicher *in vivo* und *in vitro* Studien, sind umfassende klinische Studien bislang problematisch. Aspekte wie z.B. die größenkontrollierte Synthese und Stabilität der Nanopartikel, die Biokompatibilität, die Bindung des Wirkstoffs an die Nanoträger und die physiologischen Parameter sind noch nicht hinreichend geklärt.<sup>[83,84]</sup>

#### 2.2.4 Weitere Eigenschaften von magnetischen Nanopartikeln

Für medizinische Anwendungen der Nanopartikel ist es also unumgänglich über die Blutlaufbahnen an ihre Bestimmungsorte zu gelangen. Um deren Verhalten in dem „Trägermedium“ Blut zu verstehen, müssen einige weitere Aspekte in der Kolloidchemie verstanden werden.

Wie oben erwähnt, agglomerieren Nanopartikel aufgrund ihrer großen und reaktiven Oberfläche sehr schnell.<sup>[27]</sup> Ihr Superparamagnetismus ist ein kleiner Aspekt, der dies verhindert.<sup>[37]</sup> Weitere Stabilisierungseffekte werden durch Hüllen um die Nanopartikel erreicht.<sup>[60]</sup>

Zwei Sorten von Kolloiden sind stabilisierbar: Zum einen gibt es die hydrophoben Kolloide, die durch adsorbierte Ionen eine elektrostatische Abstoßung der Teilchen hervorrufen. Diese diffuse Schicht aus Ladungsträgern (auch STERN-Doppelschicht genannt) ist nur in engen Bereichen stabil und kann schnell durch Elektrolyte oder Veränderungen im pH-Wert der Lösung gestört werden. Ein Beispiel dafür sind reine  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ -Nanopartikel. Zum anderen gibt es hydrophile Kolloide, die durch sterische Hinderung mittels angelagerter organischer Moleküle und einer großen Hydrathülle eine Abstoßung der Partikel hervorrufen. Sind die Enden der angelagerten organischen Moleküle mit fest angebrachten Ladungsträgern, wie z.B. Carboxyl-, Amin- oder Sulfatgruppen, versehen, kommt zusätzlich eine elektrostatische Abstoßwirkung der Partikel hinzu. Hydrophile Kolloide sind stabil gegenüber Elektrolyten und pH-Wert-Änderungen der Lösung.

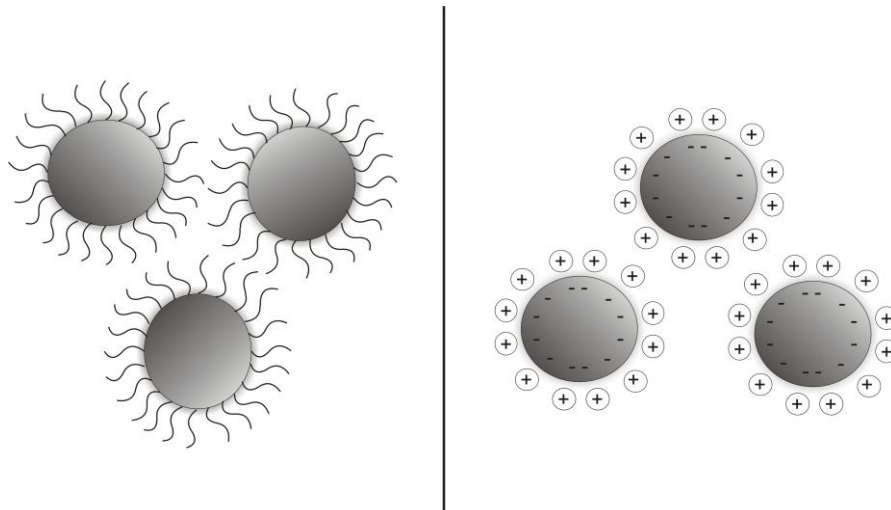


Abbildung 12: links, hydrophiles Kolloid. Fest aufgebrachte Hülle von org. Stabilisatoren; rechts, hydrophobes Kolloid. Lose Schicht von gleichnamigen Ladungsträgern.

Zu beobachten ist, dass bei hydrophoben Kolloiden ein pH-Wert im starken sauren oder basischen Bereich ein Ausflocken der Partikel hervorruft, welches sich bei magnetischen Nanomaterialien im Abziehverhalten mit einem Magneten äußert: Im neutralen pH-Bereich sind die Partikel schwerer abtrennbar als im sauren oder basischen, da dort noch keine spontane Ausflockung und Absetzung der Partikel stattgefunden hat. Bei hydrophilen Partikeln, wie beispielsweise funktionalisierten Magnetit Nanokristallen, ist aufgrund ihrer hohen Toleranz gegenüber Ladungsträgern kein großer Unterschied des Abziehverhaltens bei verschiedenen pH-Werten zu erkennen. Das große magnetische Moment der superparamagnetischen Materialien bewirkt ein immer gleich gutes Ansprechen auf ein externes Magnetfeld.<sup>[86,87,88]</sup>



## 2.3 Ansätze zur Therapie und Diagnose von Krebs mittels Nanotechnologie

In den vorigen Kapiteln wurde die Krankheit Krebs beschrieben und die Möglichkeiten, magnetische Nanopartikel so zu synthetisieren und zu funktionalisieren, dass sie in den Körper gezielt eingebracht werden können. Grundgedanke dabei ist es, die gängigen Therapie- und Diagnosestrategien bei der Krebsbekämpfung durch gezieltes Ansteuern der Krebszellen zu verbessern und weniger belastend für den Organismus zu machen. Mit einer kurzen Zusammenfassung der medizinischen Vorgehensweisen und anschließender Übertragung auf das biomedizinische Potential von Nanopartikeln sollen in diesem Kapitel die Möglichkeiten des Einsatzes der Nanotechnologie dargestellt werden. Abschließend werden schon jetzt etablierte Verfahren in der Diagnostik und Therapie mit biokompatiblen Nanokomponenten vorgestellt.

### 2.3.1 Herkömmliche Verfahren zur Diagnose und Therapie

#### **Diagnostik**

Neben einer zunehmend verbesserten morphologischen Diagnostik mittels moderner Schnittbildverfahren wie der Computertomografie (CT) oder der Magnetresonanztomografie (MRT) sind moderne radiologische Verfahren, wie die Positronenemissionstomografie (PET) in Kombination mit der CT (PET-CT) sowie einer neuen Variante der PET-MRT, in der Lage auch funktionelle Bildgebungen bis hin zur molekularen Ebene zu ermöglichen. Daraus resultieren eine bessere Verlässlichkeit der Diagnose sowie eine objektivierbare Therapiekontrolle, was eine Weiterentwicklung in diesen Bereichen nützlich und auch notwendig macht.<sup>[9]</sup>

Um das geeignetste, bildgebende Verfahren auszuwählen, müssen mehrere Aspekte berücksichtigt werden: die Biologie des Primärtumors und Mechanismen der hämatogenen Metastasierung einhergehend mit der Sensitivität und Spezifität des jeweils eingesetzten bildgebenden Verfahrens, die Wahrscheinlichkeit von Vorhandensein und Entstehung von Fernmetastasen, die Auswirkungen auf den Patienten und der Kosten/Nutzen-Faktor der jeweiligen Untersuchung. Besonders die unterschiedlichen Untersuchungsmethoden müssen aufgrund ihrer zum Teil erheblichen

Schwankungen in Sensitivität und Spezifität gezielt auf die Situation zugeschnitten werden. Beispielsweise ist bei Knochenmetastasen im MRT eine hohe Sensitivität von 90-100 % gegeben, allerdings ist dies mit einer geringen Spezifität verbunden. Im selben Maße gilt die CT als Referenzmethode bei der Abklärung von Lungentumoren. Somit ist eine Kombination verschiedener Verfahren in Abhängigkeit von der Tumorart teilweise erforderlich.<sup>[90,91]</sup>

Die MRT ist durch die gute Ortsauflösung und dem großen Weichteilkontrast eine ideale Methode zur Diagnose von Knochenmetastasen. Im Vergleich zur CT ist die MRT bei der Suche nach Fernmetastasen bei Patienten sensitiver und konnte bei 25 % der Patienten zu einer Änderung der Therapie führen. Nachteilig ist jedoch die Schwierigkeit im MRT auch kleinere Lungenentzündungsherde aufzuspüren, was auch auf die eingeschränkte Sequenzauswahl für die einzelnen Organe im Rahmen einer Ganzkörperuntersuchung zurückzuführen ist.<sup>[9,90,91]</sup>

Um die Magnetresonanztomographie und die Positronenemissionstomographie, auch im Hinblick auf die Anwendung mit magnetischen Nanopartikeln, besser zu verstehen, werden im Folgenden beide Methoden näher beschrieben.

### *MRT - Magnetresonanztomographie*

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein bildgebendes Verfahren basierend auf der NMR-Methode (Nuclear Magnetic Resonance). Es wird zur Darstellung von Schnittbildern weicher Gewebe verwendet. Dabei werden NMR-Signale von Protonen im Gewebe im MRT zu Schnittbildern verrechnet. Aufgrund unterschiedlicher Protonendichte und Relaxationszeiten lassen sich die untersuchten Areale differenzieren. Die zu untersuchende Körperpartie wird in ein Magnetfeld mit einem Gradienten eingebracht. Die beobachtete Resonanzfrequenz der Protonen verändert sich in die Richtung des Gradienten (z.B. z-Richtung), da sich die Protonen in Regionen unterschiedlicher Feldstärken befinden. Chemisch nicht äquivalente Protonen werden bei derselben Frequenz dabei, anders als in der NMR, generell mit niedriger Auflösung verarbeitet. Erhalten wird die Verteilung der Protonen als Funktion des Ortes durch Messung des Resonanzsignals.<sup>[92]</sup> Es ist zu erwähnen, dass Atome mit ungerader Nukleonenzahl (z.B.  $^1\text{H}$  oder  $^{13}\text{C}$ ) erfasst werden, da deren Atomkerne einen permanenten Eigendrehimpuls (Spin) besitzen, und somit ein permanentes magnetisches

Dipolmoment  $\mu$ . Wird der Kern in ein statisches, magnetisches Feld  $B_0$  gebracht, so richtet sich der Kernspin nach  $B_0$  aus. Der Kern wird aus seiner Ruhelage gebracht und präzidiert um die Richtung von  $B_0$  herum.<sup>[93]</sup>

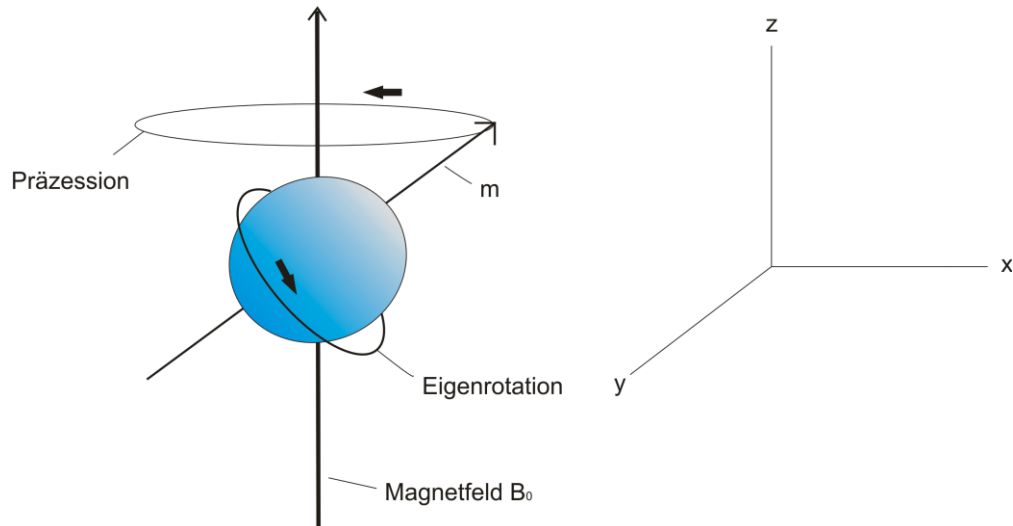


Abbildung 13: Präzessionsbewegung des Kerns.  $m$  ist das magnetische Moment präzedierend um die z-Richtung des Feldes  $B_0$ .<sup>[93]</sup>

Abstellen des angelegten Feldes bewirkt einen Rückfall des Kerns, entsprechend dem thermischen Gleichgewicht, in die ursprüngliche Lage zurück. Legt man ein zweites Magnetfeld  $B_T$  im rechten Winkel zu  $B_0$  an, beginnt eine erneute Präzession des Kerns bis zur Einstellung eines Gleichgewichtszustands. Um den Kern dauerhaft in Präzession zu halten, verwendet man für  $B_T$  ein hochfrequentes Wechselfeld, das in der x,y-Ebene rotiert. Die Resonanzfrequenz, auch Larmorfrequenz  $\omega$  genannt, der Präzessionsbewegung wird über die Larmorgleichung definiert:

$$\omega = \gamma \cdot B_0 \quad (6)$$

Das gyromagnetische Verhältnis  $\gamma$  ist für jeden Kern charakteristisch und wird experimentell bestimmt. Für medizinische Zwecke werden MR-Tomographen mit einer Feldstärke  $B_0$  von 1 - 1,5 T betrieben. Für  $B_0 = 1$  T entspricht die Lamorfrequenz  $\omega$  einer Radiofrequenz von

$$\frac{\omega_0}{2\pi} = 42,57 \text{ MHz} \quad (7)$$

Die Dauer der Radiopulse wird so abgestimmt, dass eine kohärente Antwort der magnetischen Momente der Kerne im MRT zu messen ist. Wird der Radiofrequenz-Puls abgestellt, wird durch induzierte Ströme diese kohärente Antwort in Aufnahmespulen des Tomographen detektiert. Die Aufnahmespulen verstärken das Signal um einen Faktor von 50 - 100. Änderungen in  $B_0$  und  $B_T$  bewirken eine Resonanz in bestimmten Kernen. Das magnetische Moment wird um  $90^\circ$  in die x,y-Ebene gekippt und präzediert in der Ebene von  $B_T$ . Eine Spule in x,y-Richtung misst die induzierte Spannung, welche proportional zur Quermagnetisierung  $M_T$  der magnetischen Momente aller Kerne ist. Die Größe  $M_T$  korreliert dabei mit dem Gewebetyp und dem Ort.

Existiert ein ausreichend langer hochfrequenter Puls in x,y-Ebene, so präzedieren alle Kerne in dieser Ebene, während die Magnetisierung in z-Ebene gegen Null geht. Nach Abstellen des Pulses kommt es zur Spin-Gitter-Relaxation. Hierbei wird die Energie der Kerne an das Gitter abgegeben. Die Spins relaxieren exponentiell in Richtung von  $B_0$ , wobei für die Magnetisierung gilt:

$$m_z = m \left( 1 - e^{\frac{-t}{T_1}} \right) \quad (8)$$

Die Spin-Gitter-Relaxationszeit  $T_1$  ist die Zeit, nach welcher die Magnetisierung in z-Ebene 63 % der Ausgangsmagnetisierung  $M_0$  erreicht hat. Die rotierende Quermagnetisierung  $M_T$  zerfällt sehr rasch durch Dephasierung, wobei die Relaxation durch Wechselwirkung der benachbarten Spins zustande kommt und deshalb als Spin-Spin-Relaxation bezeichnet wird. Für die Quermagnetisierung gilt:

$$m_{x,y} = m \sin(\omega_0 t + \phi) e^{\frac{-t}{T_2}} \quad (10)$$

Die Querrelaxationszeit  $T_2$  ist erreicht, wenn die Quermagnetisierung  $M_T$  37 % der Ausgangsmagnetisierung  $M_0$  erreicht hat.

Erzeugen lokale Inhomogenität im angelegten Longitudinalfeld die Dephasierung, wird  $T_2$  in Gleichung 10 durch die kürzere Relaxationszeit  $T_2^*$  ersetzt:

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \gamma \frac{\Delta B_0}{2} \quad (11)$$

$\Delta B_0$  ist dabei die Veränderung des Feldes, verursacht durch Homogenitätsänderungen im Feld oder durch lokale Unterschiede in der magnetischen Suszeptibilität des Systems. Superparamagnetische Eisenoxidpartikel haben einen besonders ausgeprägten Effekt auf die  $T_2^*$ -Relaxationszeit.<sup>[94]</sup> Bei normalen Feldstärken eines MRT sind diese magnetisch gesättigt und erzeugen ein lokales, störendes, bipolares Feld, welches  $T_2^*$  stark verkürzt, während  $T_1$  in geringerem Ausmaß vermindert wird. Durch den Suszeptibilitätseffekt wird also eine erhöhte  $T_2^*$ -Relaxationsrate erzeugt, die sich durch Magnetisierungsdifferenzen zwischen unterschiedlichen Volumenpixeln im MRT-Bild äußern. Sammeln sich superparamagnetische Nanopartikel an bestimmten Stellen im Körper an, resultieren lokale Feldgradienten, die eine Dephasierung der Spins beschleunigen und das MRT-Signal messbar verändern.<sup>[93]</sup> Besondere Anwendung nimmt dieses Phänomen bei superparamagnetischem Eisenoxid als Kontrastmittel ein, da die magnetische Suszeptibilität von Eisenoxid sehr hoch ist und es dadurch zu einer hohen induzierten Magnetisierung kommt.<sup>[94]</sup> Wichtige Parameter für die Bewertung eines Kontrastmittels sind die Relaxationsraten  $R_1$  und  $R_2$

$$R_{1,2} = \frac{1}{T_{1,2}} \quad (12)$$

und die Relaxivität  $r_{1,2}$  ( $s^{-1}mM^{-1}$ ), welche die Stärke die Relaxationsraten pro Konzentrationseinheit eines Kontrastmittels angibt. Die Relaxivität ergibt sich als Proportionalitätskonstante aus

$$R_{1,2} = R_{1,2}^0 + r_{1,2}C \quad (13)$$

mit  $R_{1,2}^0$  als Relaxationsrate ohne Kontrastmittel in der Probenmatrix.  $R_{1,2}$  gibt die Relaxationsrate der Probe mit einem Kontrastmittel der Konzentration  $C$  an.<sup>[94,95]</sup>

## *Aufbau eines Magnetresonanztomographen*

Magnetresonanztomographen bestehen aus einem Hauptfeldmagneten, welcher das statische Feld  $B_0$  erzeugt, einer Gradientenspule, einem Hochfrequenzsender und -empfänger, Shimspulen, welche die durch die Masse des Patienten verursachte Störungen von  $B_0$  ausgleichen, Messsequenzen und einem Computer, der das Bild errechnet. Die Gradientenspule ist entlang der x-, y- und z- Richtung angelegt und erzeugt ein lineares Gefälle in der Magnetfeldstärke. Hintergrund ist die Detektion des aufgenommenen Signals, welcher dem Ort der Entstehung zugeordnet werden kann. Abfolgen von Hochfrequenz-Impulsen stellen die Messsequenzen dar, die die Kernspins manipulieren. Dabei variiert man die Abstände zwischen den Impulsen und den Empfangszeitraum für das Antwortsignal. Die Signalintensität verringert sich, je geringer der Abstand zwischen Hochfrequenz-Impulsen und dem Empfangszeitraum ist, da der vollständig relaxierte Ausgangszustand des Systems noch nicht eingestellt werden konnte. Auch die Beschaffenheit des Gewebes lässt sich als Kontrastunterschied, hervorgerufen durch unterschiedliche Signalintensitäten, verrechnen. Bei einer Messung wird die Repetitionszeit ( $T_R$  = time to repeat, Zeitintervall zwischen den Hochfrequenz-Impulsen), die Echozeit ( $T_E$  = time to echo, Zeitintervall zwischen Empfangssignal und Anregungsimpuls), die Stärke und zeitliche Abfolge der Hochfrequenz-Impulse sowie der Auslenkwinkel (*Flip*-Winkel) variiert und die Daten gegeneinander ausgewertet. Ist eine  $T_1$ -Sequenz gewünscht, werden  $T_R$  und  $T_E$  kurz gewählt, bei langer  $T_R$  und  $T_E$  werden  $T_2$ -Sequenzen erhalten.<sup>[96]</sup>



Abbildung 14: Magnet-Resonanz-Tomograph.<sup>[97]</sup>

## *PET - Positronenemissionstomographie*

Die Positronenemissionstomographie (PET) ist eine funktionale und quantitative Bildgebungsmethode. Dabei werden radioaktiv markierte Substanzen, die direkt oder indirekt am Stoffwechselgeschehen beteiligt sind, ohne dabei den Stoffwechsel zu beeinträchtigen, in den Körper injiziert. Die radioaktiven Isotope, die verwendet werden, sind instabile neutronenarme Radionuklide, welche sich später unter Positronenemission stabilisieren:



Das emittierte Positronen-Antimaterieteilchen wechselwirkt mit der umgebenden Materie und verliert so kinetische Energie, bis es mit seinem Materie-Gegenpart - dem Elektron - intermediär zu einem Positronium rekombiniert. Anschließend findet die Annihilation unter Emission von zwei  $\gamma$ -Quanten der Energie 511 keV statt, welche infolge des Energie- und Impulserhaltungssatzes in einem Winkel von  $180^\circ$  zueinander emittiert werden. Diese Vernichtungsstrahlung kann durch einen Ringdetektor aufgefangen werden (siehe Abbildung 15). Damit dieser Prozess detektiert werden kann, müssen die  $\gamma$ -Quanten innerhalb einer Koinzidenzzeit von 15-20 ns auf den Detektor eintreffen. Zu beachten ist, dass nicht der Entstehungsort des Positrons, sondern der Ort der Annihilation ermittelt wird. Dadurch kommt es zu einer Unschärfe der Ortsbestimmung der eigentlichen Positronenemission und damit des zu untersuchenden Gewebes von 1-6 mm. Die Unschärfe wird mit steigender Positronenenergie des verwendeten Nuklids größer, da die mittlere freie Weglänge bis zum genügenden Energieverlust des Positrons mit seiner Energie steigt.<sup>[98]</sup>

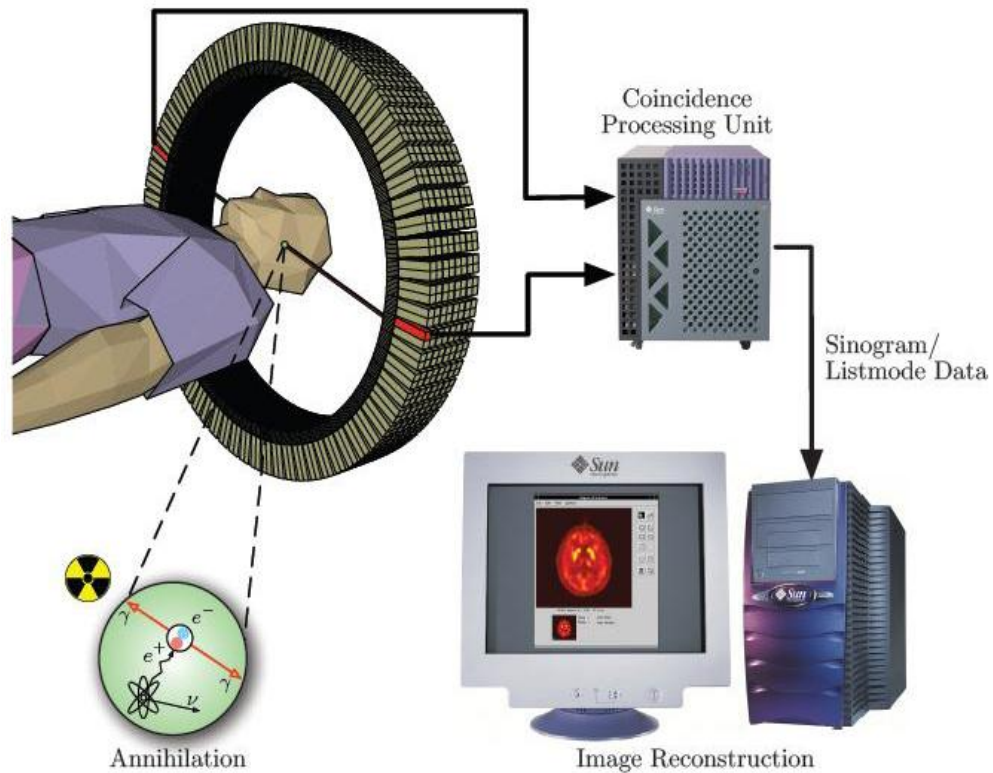


Abbildung 15: Prozess der Annihilierung und Detektion des  $\gamma$ -Quants.<sup>[99]</sup>

Um einen biochemischen Prozess zu visualisieren, ist es unabdingbar, ein geeignetes Biomolekül zu wählen und dieses mit einem geeigneten Positronen-Emitter zu markieren. Bei der Wahl des Radionuklids sind Halbwertszeit, Häufigkeit der Positronenemission, Energie der Positronen, chemische Eigenschaften, Syntheseweg und Verfügbarkeit des Isotops von großer Bedeutung. Die Halbwertszeit des Isotops muss mit der biologischen Halbwertszeit des zu markierenden Biomoleküls korrelieren, um eine signifikante Diagnose treffen zu können. Somit sind Prozesse mit langer biologischer Halbwertszeit nicht mit kurzlebigen Nukliden untersuchbar.<sup>[100]</sup>



Tabelle 1: Wichtige PET-Isotope in der Medizin.<sup>[100]</sup>

Isotop	$T_{1/2}$	Umwandlungsart [%]	$E_{\beta^+ \text{ max}}$	max. Reichweite in Wasser
$^{11}\text{C}$	20,30 min	$\beta^+$ 99,8 EC 0,2	0,96 MeV	3,8 mm
$^{13}\text{N}$	9,96 min	$\beta^+$ 100	1,19 MeV	5,0 mm
$^{15}\text{O}$	2,03 min	$\beta^+$ 99,9 EC 0,1	1,73 MeV	7,6 mm
$^{18}\text{F}$	109,65 min	$\beta^+$ 96,9 EC 3,1	0,63 MeV	2,2 mm
$^{68}\text{Ga}$	67,71 min	$\beta^+$ 89,1 EC 10,9	1,90 MeV	13,6 mm
$^{72}\text{As}$	1,1 d	$\beta^+$ 87,8 EC 12,2	1,12 MeV	4,8 mm
$^{76}\text{Br}$	16,7 h	$\beta^+$ 66,5 EC 33,5	3,60 MeV	15,5 mm
$^{86}\text{Y}$	14,7 h	$\beta^+$ 31,4 EC 68,6	1,18 MeV	5,3 mm
$^{124}\text{I}$	4,17 d	$\beta^+$ 23,0 EC 67,0	2,14 MeV	9,7 mm

Der zur Zeit in der Medizin am häufigsten eingesetzte Tracer ist die F-18-Deoxyglukose (FDG). Da Tumore einen erhöhten, regionalen Glukosestoffwechsel aufweisen, kann über PET eine Lokalisation stattfinden. Die Sensitivität von FDG in PET-Untersuchungen liegt je nach Tumorart bei über 85 %. Nachteilig sind falschpositive Resultate, welche häufig bedingt durch das Vorliegen eines Entzündungsherdes im Körper vorkommen.<sup>[100,9]</sup>

Abbildung 16: Positronen-Emissions-Tomograph.<sup>[101]</sup>

Radionuklid-Generatoren stellen eine einfache und verlässliche Quelle für die Tracer-Synthese da. Hierbei werden die benötigten Isotope aus einem Gefüge von Mutter/Tochter-Nukliden über Eluierung gewonnen. Voraussetzung für einen einsetzbaren Generator ist eine quantitative Abtrennung des Tochternuklids, so dass eine nuklid- und radiochemisch reine Form des Isotops erhalten wird. Mutternuklide werden entweder von Spaltprodukten des Urans (z.B.  $^{99}\text{Mo}$  und  $^{90}\text{Sr}$ ) oder Zerfallsprodukten von  $^{233}\text{U}$  ( $^{229}\text{Th}/^{225}\text{Ac}$ ) erhalten oder sie werden direkt in Teilchenbeschleunigern (z.B.  $^{62}\text{Zn}$  und  $^{68}\text{Ge}$ ) produziert. Anders als bei den in Beschleunigern produzierten PET-Nukliden wie  $^{11}\text{C}$ ,  $^{15}\text{O}$  oder  $^{18}\text{F}$  werden für Generator-Nuklide nach der Erzeugung des Mutternuklids keine großtechnischen Einrichtungen benötigt. So erhält man eine kostengünstige und vor allen Dingen leicht zugängliche Möglichkeit, radioaktive Tracer für den unmittelbaren Gebrauch bereitzustellen. Mit dieser Technik können nuklearmedizinische Praxen ohne Anbindung an Großeinrichtungen wie Zyklotronen behandeln.<sup>[98]</sup>

### *PET-MRT-Hybrid*

Die immer häufiger eingesetzte PET- und CT-Hybridtechnik (PET-CT) hat viele der PET-spezifischen Probleme gelöst, vor allen Dingen die nicht ausreichende Lokalisation einer pathologischen, fokalen oder diffusen Tracer-Aufnahme aufgrund der geringen morphologischen Auflösung. Die Kombination beider Messmethoden in einem Gerät erlaubte erstmalig hochqualitative Fusionsbilder, durch die früherer Falschdiagnosen relativiert oder sogar beseitigt werden konnten.<sup>[9]</sup>

Im Vergleich zur PET-CT, welche seit Jahren z. B. bei der Diagnostik onkologischer, entzündlicher und neurodegenerativer Erkrankungen eingesetzt wird, bietet der neue Ansatz einer PET kombiniert mit MRT einen wesentlich besseren Weichteilkontrast für beispielsweise innere Organe, Muskulatur oder Gehirn, bei gleichzeitig deutlich reduzierter Strahlenbelastung für den Patienten.<sup>[102]</sup>

Wünschenswert wäre nun die Entwicklung von Kontrastmitteln für ein PET-MRT-Hybridgerät, welche, angebunden an PET-Tracer, zur Synchronität und damit besseren Detektion beitragen würden. PET-Tracer, die an superparamagnetischen Nanopartikeln gebunden sind, wären dabei eine elegante Lösung.

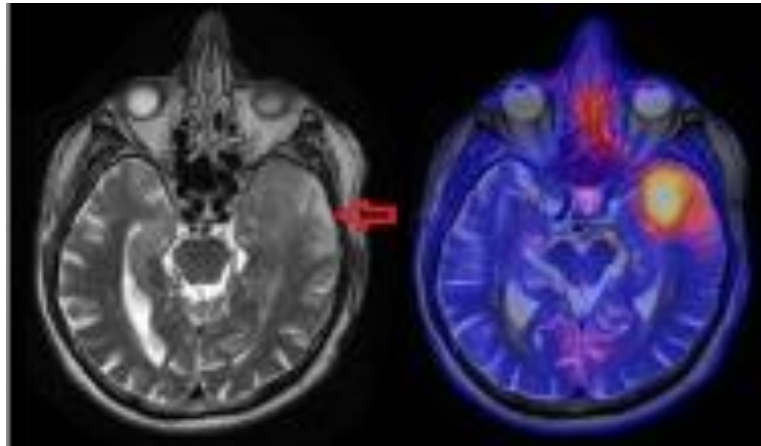


Abbildung 17: links: MRT-Aufnahme des linken Temporallappens des Gehirns. Es ist eine leichte Schwellung zu erkennen. rechts: Aufnahme eines PET-MRT-Hybridgerätes. Die Region ist deutlich markanter ausgeprägt und leichter zu lokalisieren.<sup>[102]</sup>

## Therapie

Im Folgenden Kapitel werden die gängigsten Therapiemethoden zur Krebsbekämpfung vorgestellt. Dabei wird hauptsächlich auf die Ansätze eingegangen, die in Kombination mit der Nanotechnologie verbessert werden können. Andere Methoden, wie beispielsweise die Chirurgie, finden verständlicherweise nicht auf Nanoebene statt.

### *Chemotherapie*

In Abschnitt 2.1. wurde die Chemotherapie mit *cis*-Platin angesprochen, bei der durch eine Bindung des Moleküls an die DNA die Transkription dieser durch die DNA-Polymerase verhindert wird und die Zelle dann infolge von Apoptose abstirbt. Andere Zytostatika fungieren nach demselben Prinzip. Folgend sollen einige Zytostatika und der allgemeine Ablauf einer Chemotherapie vorgestellt werden.

Die chemische Tumorthherapie ist zusammen mit der chirurgischen Behandlung und der radioaktiven Strahlentherapie die dritte wichtige Säule der Tumorbekämpfung. Chemotherapeutika werden über den Blutkreislauf verabreicht und wirken systemisch. Dadurch sind sie in der Lage, nicht nur den Primärtumor, sondern auch Metastasen zu

erfassen. Solche Zytostatika sind Medikamente, die die Tumorzellteilung hemmen oder Tumorzellen zum Absterben bringen, allgemein auch als Apoptose bezeichnet. Durch den Einfluss auf die DNA-, RNA- oder Proteinsynthese oder die Hemmung bestimmter Proteine, die die Proliferation (Zellwachstum und -vermehrung) und/oder das Überleben der Tumorzelle steuern, kommt es zu einer zytotoxischen Wirkung im Sinne eines programmierten Zelltods oder eines Zelluntergangs (Nekrose).

Die Selektivität von Zytostatika auf Tumorzellen ist relativ. Sie beruht auf der deutlich höheren Stoffwechselrate der mutierten Zellen. Darüber hinaus bestimmen physikochemische Eigenschaften der Medikamente die Gewebeverteilung und somit z. T. auch die Toxizität dieser. Beispielsweise kann die Blut-Hirn-Schranke nur von besonders lipophilen Stoffen überwunden werden. Viele angewendete Zytostatika greifen innerhalb der Zelle in diverse Stoffwechselfvorgänge während des Zellzyklus ein, wobei die DNA als primäres Angriffsziel dient. Auftretende Zytostatikaeffekte auf die DNA sind: nicht oder nicht richtig abgelesene Informationen von der DNA, so dass ein für die Zelle überlebenswichtiges Genprodukt (Funktionsprotein) ausbleibt, ausbleibende oder fehlerhafte Verlängerung der Kette eines DNA-Stranges, Verhinderung der Entspiralisierung der DNA, so dass Informationen nicht abgelesen werden können oder ein DNA-Strang-Bruch (Chromosomenstrangbruch), wobei die DNA nicht repariert werden kann.

Simultan zur Chemotherapie wird oft eine Strahlentherapie durchgeführt, wobei die sensibilisierende Aktivität bestimmter Zytostatika ausgenutzt wird, um tumorizide Effekte der Strahlentherapie zu verstärken.<sup>[9]</sup> Doch wie genau wirkt die Strahlentherapie bei der Krebsbekämpfung?

### *Strahlentherapie*

Es existieren vielseitige Möglichkeiten zur perkutanen Strahlentherapie über Linearbeschleuniger, bei denen Elektronenstrahlen hoher kinetischer Energie erzeugt werden. Exotischere Strahlenarten wie Protonen, Neutronen, schwere Ionen und Heliumkerne werden in aufwendigeren Beschleunigern wie Synchrotronen und Zyklotronen erzeugt.<sup>[9]</sup> Doch wie genau hat Strahlung Einfluss auf Krebszellen und Zellen im Allgemeinen?

Radioaktive Strahlung entfaltet hauptsächlich ihre Wirkung durch die Verhinderung der Zellproliferation im Gewebe. Es werden zwei Effekte unterschieden: Die direkte und die indirekte Ionisation der DNA-Makromoleküle durch die Strahlung. Bei der direkten Methode wird der DNA-Strang durch eintreffende Strahlung beschädigt. Quantitativ bedeutsamer ist jedoch die indirekte Methode, bei der aus dem Wasser gebildete freie Radikale, vor allem Hydroxylradikale, verschiedenste Schäden an der Erbsubstanz anrichten. Der Hauptanteil der Schäden wird demnach durch Einzel- und Doppelstrangbrüche, Basenmodifikationen, Insertionen und Delationen, Inter- und Intrastrang-DNA-DNA-Verbindungen oder DNA-Protein-Crosslinks verursacht.<sup>[103]</sup>

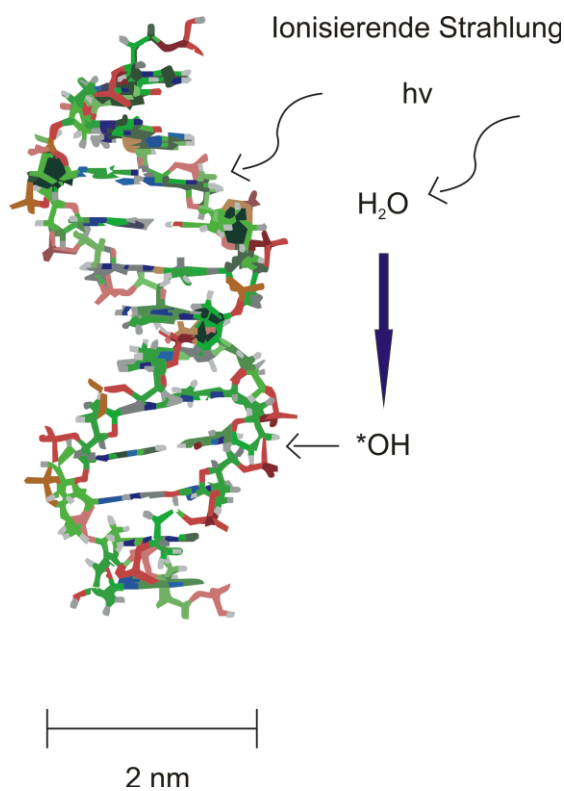


Abbildung 18: Direkte und indirekte Ionisation einer DNA-Doppelhelix durch radioaktive Strahlung.<sup>[103]</sup>

Ein Schaden an der DNA, der nicht effizient repariert werden kann, wird während einer der nächsten Zellteilungen zum Zelltod führen. Dieser Effekt ist neben dem programmierten Zelltod (Apoptose) der wichtigste Mechanismus der strahleninduzierten zytotoxischen Tumorbekämpfung. In der Medizin werden meist fraktionierte Strahlendosen verabreicht, da gesundes Gewebe über funktionierende Zellreparaturmechanismen verfügt und so Zeit zum Regenerieren hat, wohingegen Tumorzellen aufgrund ihrer Fehlfunktion schlecht regenerieren und dadurch schneller absterben.<sup>[103]</sup>

Problematisch bei der Strahlentherapie ist die Tatsache, dass sich meist gesundes Gewebe sowohl innerhalb des Tumors, als auch in der Eintritts- und Austrittsstelle des Therapiestrahls befindet. Deshalb kann diese vielversprechende Therapiemethode nur begrenzt eingesetzt werden. Bei der sogenannten Brachytherapie werden umschlossene, radioaktive Stoffe in unmittelbarer Nähe zum Tumor eingesetzt, so dass eine weitgehende Schonung des umliegenden, gesunden Gewebes gewährleistet ist. Bei der interstitiellen Therapie werden radioaktive Substanzen direkt in das zu bestrahlende Gewebe implantiert. Die intrakavitäre Therapie nutzt Applikatoren, in denen sich die radioaktive Quelle während der Bestrahlung befindet, um diese in körpereigene Hohlräume einzuführen und so das Zielobjekt zu bestrahlen.<sup>[9]</sup>

Sogenannte Radioimmunokonjugate bestehen aus radioaktiven Isotopen, welche an krebsspezifische Antikörper gekoppelt sind, wodurch eine quasi innere Bestrahlung erfolgt. Es kann zwischen Alphastrahlern und Betastrahlern unterschieden werden: Alphastrahlen sind schnelle, zweifach positiv geladene Heliumkerne ( ${}^4_2\text{He}^{2+}$ ). Ihre starke Ionisations- und Dissoziationswirkung machen sie chemisch und biologisch sehr wirksam.  $\alpha$ -Partikel erzeugen DNA-Doppelstrangbrüche und haben im Gewebe eine geringe Reichweite.  $\beta$ -Strahlen entstehen beim radioaktiven Zerfall bestimmter Radionuklide und bestehen aus Elektronen  $e^-$  mit einer Energie von mehreren Megaelektronenvolt (MeV). Betastrahlen bewirken DNA-Einzelstrangbrüche und können mehrere Zellschichten durchdringen. Als dritte Strahlungsart bei Radioimmunokonjugaten gibt es noch  $\gamma$ -Strahlen. Es handelt sich hierbei um kurzwellige elektromagnetische Wellenstrahlung mit hoher Energie. Die ersten zugelassenen Radioimmunokonjugate sind  ${}^{131}\text{I}$ od (Tositumomab-Tiuxetan) oder  ${}^{90}\text{Y}$ ttrium (Ibritumomab).<sup>[9,103]</sup>

Heutzutage wird in der Strahlentherapie sowohl die Dosisverteilung im Patienten als auch die Bestrahlungszeit mithilfe geeigneter Software und leistungsfähiger Computer berechnet. Basisdaten für diese Bestrahlungsplanung liefern anatomische Informationen, die durch bildgebende Verfahren wie CT, MRT und PET gewonnen werden, und physikalische Daten der jeweiligen Strahlenart. So wird eine Abschätzung der Antitumorwirkung und möglicher Nebenwirkungen realisierbar und kann effektiv umgesetzt werden.

In naher Zukunft werden die Fortschritte der technisch-physikalischen Aspekte der Strahlentherapie noch enger mit den Entwicklungen der medikamentösen

Therapieformen verbunden werden, einschließlich neuer Formen wie der *targeted therapies*.<sup>[103]</sup>

### *Hyperthermie*

Die Hyperthermie, die eine kontrollierte Temperaturerhöhung von 39-44 °C im Zielgebiet hervorruft, ist in Kombination mit der Chemo- oder Strahlentherapie ein verbreitetes Behandlungskonzept. Neben direkter zytotoxischer Wirkung bei Temperaturen  $\geq 42,5$  °C sind strahlen- und chemosensibilisierende sowie indirekt immunmodulatorische Effekte im erwärmten Gewebe bei Temperaturen um die 39-42 °C bekannt. Ein weiteres Einsatzgebiet ist die resultierende gezielte Anreicherung bzw. Aktivierung innovativer Wirkstoffe im Tumor. Man unterscheidet in der klinischen Hyperthermie zwischen invasiver und nichtinvasiver technischer Energieankopplung mittels physikalischer Energieträger wie Ultraschall oder elektromagnetischer Strahlung am Körper des Patienten. Es wird auf eine selektive Erwärmung des Tumorgewebes abgezielt, wobei Tumorzellen gegenüber Wärme empfindlicher reagieren als gesunde Zellen. Desweiteren unterscheidet man zwischen lokaler Oberflächenhyperthermie und regionaler Tiefenhyperthermie zur Überwärmung entsprechend lokalisierter Malignome. Die Teilkörperhyperthermie wird zur Behandlung einer tumortragenden Körperregion eingesetzt. Die Ganzkörperhyperthermie zielt auf die artifizielle Erhöhung der Körpertemperatur bei systemischer Metastasierung der Krebserkrankung ab.<sup>[9]</sup>

Ab 40 °C entsteht eine Proteindenaturierung und -synthesehemmung in den erwärmten Zellen. Konformationsänderungen beeinträchtigen die Stabilität, Fluidität und Transporteigenschaft von intrazellularen Membransystemen, wie beispielsweise dem endoplasmatischen Retikulum und den Mitochondrien, und führen dadurch allgemein zu einer schlechteren Durchblutung in der Region, was zur Folge hat, dass in diesen Bereichen die Temperatur umso schneller ansteigen kann. Für den hyperthermiebedingten Zelltod ist neben einer direkten zytotoxischen Wirkung mit Nekrose auch die Induktion einer Apoptose verantwortlich.<sup>[104]</sup>

Radio- und/oder chemoresistente Tumorareale, welche während der Hyperthermiebehandlung vermindert durchblutet und mit Sauerstoff versorgt werden, sprechen besonders auf eine Wärmetherapie an. Durch den Blutstau wird der Wärmeabtransport

vermindert, so dass ein zytotoxischer Effekt, hervorgerufen durch Denaturierung, auftritt. Typischerweise kann es in Teilbereichen auch zu einer Perfusionssteigerung kommen, allerdings in geringerem Maße verglichen zum umliegenden Normalgewebe. So entsteht eine höhere Anflutung von Chemotherapeutika zum Tumor, welches einen zusätzlichen, positiven Effekt darstellt. Auch eine Anhäufung von Nanopartikeln im Tumorgewebe wäre so signifikant gesteigert. Über diesen Effekt ließe sich eine regionale Hyperthermie über gezielte Anreicherung von Nanopartikeln ausnutzen.<sup>[103,9]</sup>

### 2.3.2 Physiologisches Verhalten von funktionalisierten Nanopartikeln im Körper

Im vorigen Kapitel wurden die Grundmethoden der Diagnostik und Therapie von Krebskrankheiten vorgestellt und deren Vor- und Nachteile dargelegt. Ziel ist es nun, über zielgerichtete Steuerung die gängigen Verfahren dahingehend zu verbessern, dass sowohl die Menge an Medikamenten, die einhergehende Belastung für den Patienten und die Kosten der gesamten Therapie gesenkt werden.

Dem Stand der Technik entsprechend sind biokonjugierte Nanopartikel einsatzrelevant für Diagnose- und Therapie Zwecke. Laufende Studien zeigen konkrete Einsatzbereiche und Verbesserungsmöglichkeiten dieser Nanosonden.<sup>[105]</sup> Besonders magnetische, auf Eisenoxid basierende Nanopartikelhybride können pharmakologisch nahezu unbrauchbare oder sogar für gesunde Zellen schädliche Medikamente direkt an den gewünschten Ort transportieren und ermöglichen somit die Anwendung von ansonsten hochpotenter Arzneimittel.<sup>[15]</sup>

Um zu verstehen, wie diese Nanoteilchen überhaupt als *smart drugs* fungieren können, müssen die Reaktionen des Organismus auf solche körperfremde Substanzen geklärt werden.



## Größenspezifische Zellaufnahme von Nanopartikeln

Die geringe Größe von Nanopartikeln erlaubt einen effizienten Antransport von Medikamenten, da diese durch das Endothel (innere Wandschicht von Blut- und Lymphgefäßen) und Epithel (Deckgewebe) direkt zu Entzündungsherden, zu Mikrokapillaren oder Tumoren gelangen können. Durch die Steuerung des Partikeldurchmessers werden die Nanocarrier in spezifischen Organen passiv angereichert: Größere Partikel um die 200 bis 600 nm werden schnell vom Immunsystem entdeckt und reichern sich gehäuft in der Leber und den Nieren an. Sehr kleine Partikel mit einem Durchmesser von 20 nm und weniger verbleiben länger im Blutkreislauf und können die sonst undurchlässige Blut-Hirn-Schranke durchdringen. Da die kleinsten Kapillaren im menschlichen Körper 5-6  $\mu\text{m}$  groß sind, sollten zu medizinischen Zwecken eingebrachte Teilchen deutlich kleiner sein und keine Aggregation aufweisen, so dass eine Embolie (teilweiser oder vollständiger Verschluss eines Blutgefäßes) ausgeschlossen werden kann.<sup>[15]</sup>

Der erste Schritt zur Zellaufnahme von Antikörper-funktionalisierten Nanoteilchen ist die Bindung eines zellspezifischen Liganden an den Oberflächenrezeptor der Zelle (Antikörper-Antigen-Bindung). Die Rezeptorantwort führt dann zum Mechanismus der Endozytose, bei dem das an den Rezeptor gebundene Objekt in die Zelle eingeschleust wird (siehe Abbildung 19): Nachdem sich die Antikörper-Antigen-Bindung ausgebildet hat, stülpt sich die Zellmembran nach innen ein. Diese Einstülpung wird von der Innenseite der Zelle mit dem Protein Clathrin stabilisiert, bis sich ein ummanteltes Vesikel von der äußeren Zellmembran abspaltet. Dieses wird durch die Proteinhülle stabilisiert, bis es ins Innere der Zelle vorgedrungen ist, wo eine Fusion mit dem Endomembransystem stattfindet. Der Rezeptor wird über ein erneut abgespaltetes Vesikel zur äußeren Zellmembran geführt, wohingegen das transportierte Teilchen im Zellinneren verbleibt. Dort kann nun der Nanocarrier seine aufgeladenen Substanzen freigegeben oder zur Diagnose verweilen.<sup>[105]</sup>

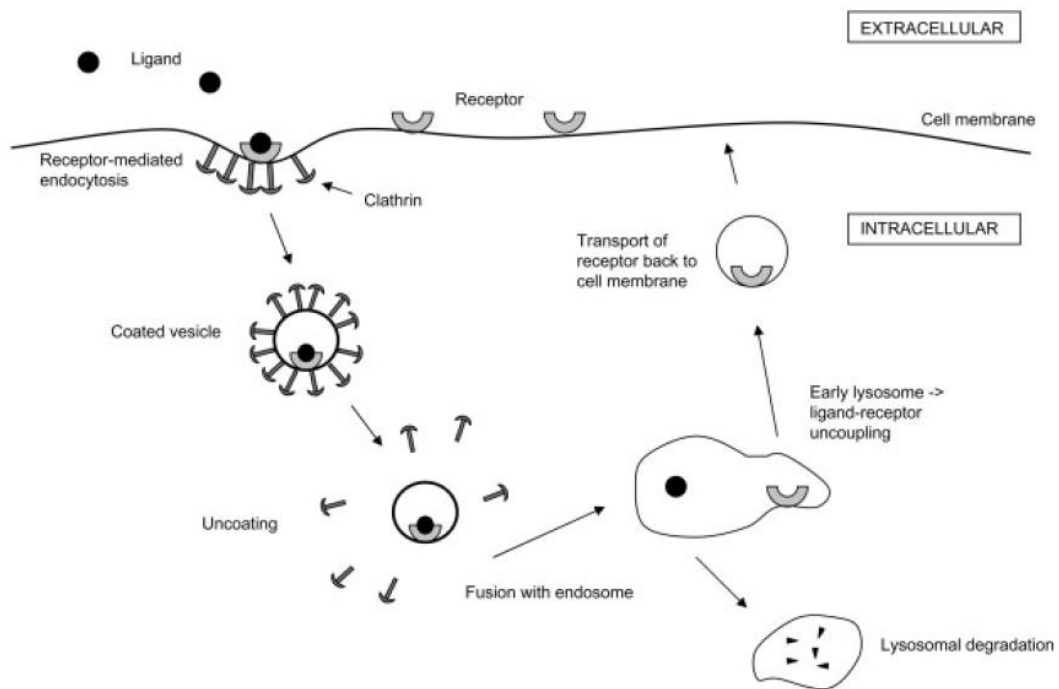


Abbildung 19: Endozytose eines Antikörper-Nanopartikel Adduktes.<sup>[105]</sup>

Auf diese Art und Weise werden die Nanopartikel auch von Phagozyten im Körper nach einer Weile abgebaut. Dabei ist die Größe und die Biokompatibilität ein entscheidender Faktor, wie in den Vorkapiteln dargestellt wurde. Bedenken über den Abbau von Nanopartikeln sind aufgrund fehlender Langzeitstudien zwar relevant, jedoch von dem Material der eingebrachten Teilchen anhängig. Magnetit- und Maghemit-Partikel sind in diesem Zusammenhang und in der injizierten Menge von 12-25 mg Fe/kg Gewebe unbedenklich für den Organismus, da sie einfach in den Nährstoffbedarf eingegliedert werden können.<sup>[15,105]</sup> Eisenoxid wird genau wie endogenes Eisen nur langsam eliminiert. 16-21 % der injizierten Eisendosis wird nach 84 Tagen ausgeschieden. Ein Überschuss an Eisen wird im Protein Ferritin gespeichert. Der menschliche Körper kann bis zu 3500 mg Eisen speichern. Chronische Eisentoxizität entwickelt sich erst, wenn die Eisenkonzentration in der Leber 4 mg Eisen pro Gramm Gewebe überschreitet.<sup>[118]</sup>

## Antikörper-funktionalisierte Nanopartikel

Wie in Abschnitt 2.2.3.4 erwähnt, ist es ein großes Anliegen Nanoteilchen so zu funktionalisieren, dass sie ihren Weg zum Bestimmungsort ohne äußere Einflüsse selber finden. Die einfachste Methodik hierzu ist das *triggern* über Antikörper.

Folgendes Beispiel verdeutlicht den Effekt: Nachdem tumorerkranken Mäusen *Doxorubicin* (eines der am häufigsten eingesetzten Chemotherapeutika) intravenös verabreicht wurde, konnte in Lunge und Leber eine ca. zehnmal höhere Bioakkumulation als im Tumor festgestellt werden. Zum Vergleich wurde anderen Mäusen derselbe Wirkstoff gekoppelt an einen spezifischen Tumormarker verabreicht und ergab eine bis zu 100mal wirksamere Anreicherung im Tumor als im normalen Gewebe.<sup>[108]</sup>

Der Mechanismus der Aufnahme ist derselbe wie oben beschrieben (siehe Abbildung 19). Die meisten Zellen besitzen Rezeptoren für essentielle Vitamine wie Folsäure oder Biotin (Vitamin H) oder HER-Rezeptoren (human epithelial receptor). Diese Substanzen gelangen nur über die „alternative Route“, also über rezeptorgesteuerte Endozytose, in die Zelle. Diese Rezeptoren sind auf der Oberfläche von Tumorzellen überdurchschnittlich stark vertreten, da die Krebszellen aufgrund ihres rapiden Wachstums einen erhöhten Stoffwechsel aufweisen.<sup>[106]</sup> Studien zeigen, dass über eine Konjunktion mit Nanomaterialien nicht nur die Aufnahme der Therapeutika in den angesteuerten Zellen stark ansteigt, sondern auch insgesamt die Medikamentenmenge reduziert werden kann bei gleichbleibendem oder verbessertem Therapieerfolg. Somit sinkt auch die Wahrscheinlichkeit, dass gesundes Gewebe beschädigt wird.<sup>[107]</sup>

Besteht eine erfolgreiche Inkorporation von magnetischen Nanopartikeln, können Krebszellen über ein externes Magnetfeld separiert werden. Hierdurch könnte eine Metastasierung verhindert und somit eine nachhaltige Therapie gewährleistet werden.<sup>[113]</sup>

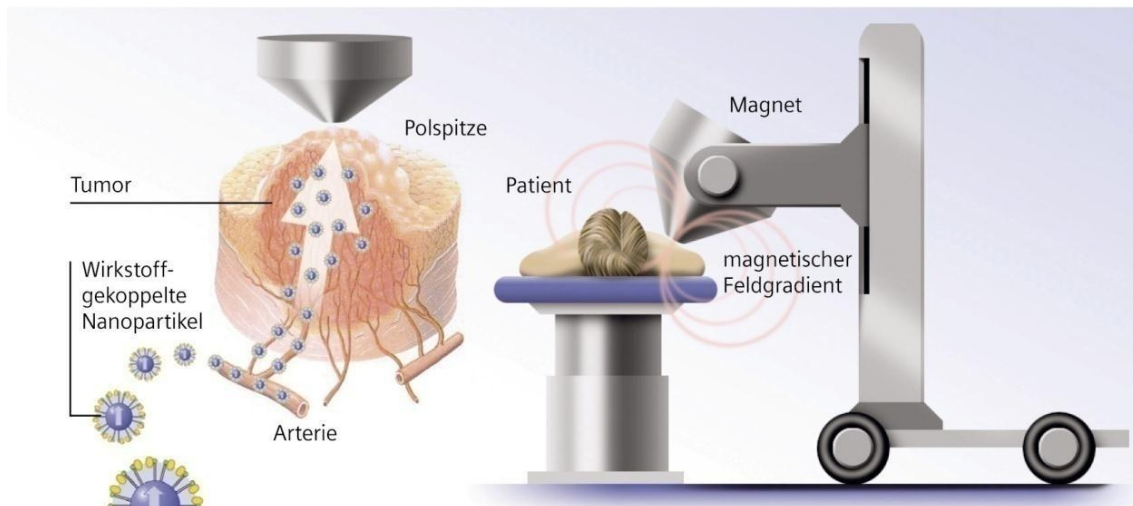


Abbildung 20: Magnetisches *tumor targeting*. Magnetische Nanohybride mit gekoppeltem Wirkstoff werden über ein externes Magnetfeld an den Wirkort transportiert.<sup>[114]</sup>

Über magnetische Nanopartikel können aber auch Wirkstoffe gezielt im Körper platziert werden (siehe Abbildung 20). Dabei wird ein Elektromagnet an den Patienten herangefahren und über einen definierten Magnetfeldgradienten die Nanosonden gesteuert. Diese Methode kann auch in Kombination mit Antikörper-Funktionalisierung stattfinden, wodurch ein weiterer Kontrollfaktor der Medikamentengabe gewährleistet ist. Bei Bedarf können so sogar die eingebrachten Nanopartikel wieder aktiv aus dem Körper entfernt werden.<sup>[114]</sup>

### **EPR Effekt (*Enhanced Permeability and Retention*)**

Eine Anreicherung von an Nanopartikel gebundenen Wirkstoffen kann im Tumor auch über den sogenannten EPR-Effekt erreicht werden: Da die Blutgefäße im Tumor sehr schnell wachsen, entstehen im Gegensatz zu gesunden Geweben Lücken im Endothelgewebe zwischen den Zellen der Blutgefäßwände. Durch diese intakte Schicht können Nanopartikel in den Tumor eindringen, aufgrund des Blutdrucks in den Blutgefäßen jedoch nicht mehr heraus gelangen und werden somit zur Ablagerung im Tumorgewebe gezwungen.<sup>[115]</sup> Die Porengröße im Endothel kann sich bis auf 600 nm erweitern. Zudem funktioniert das abführende Lymphsystem oft nur im gesunden Gewebe und ist im Tumor defekt oder komplett ausgeschaltet, so dass ein Abtransport nicht mehr ausreichend erfolgen kann.<sup>[116]</sup>

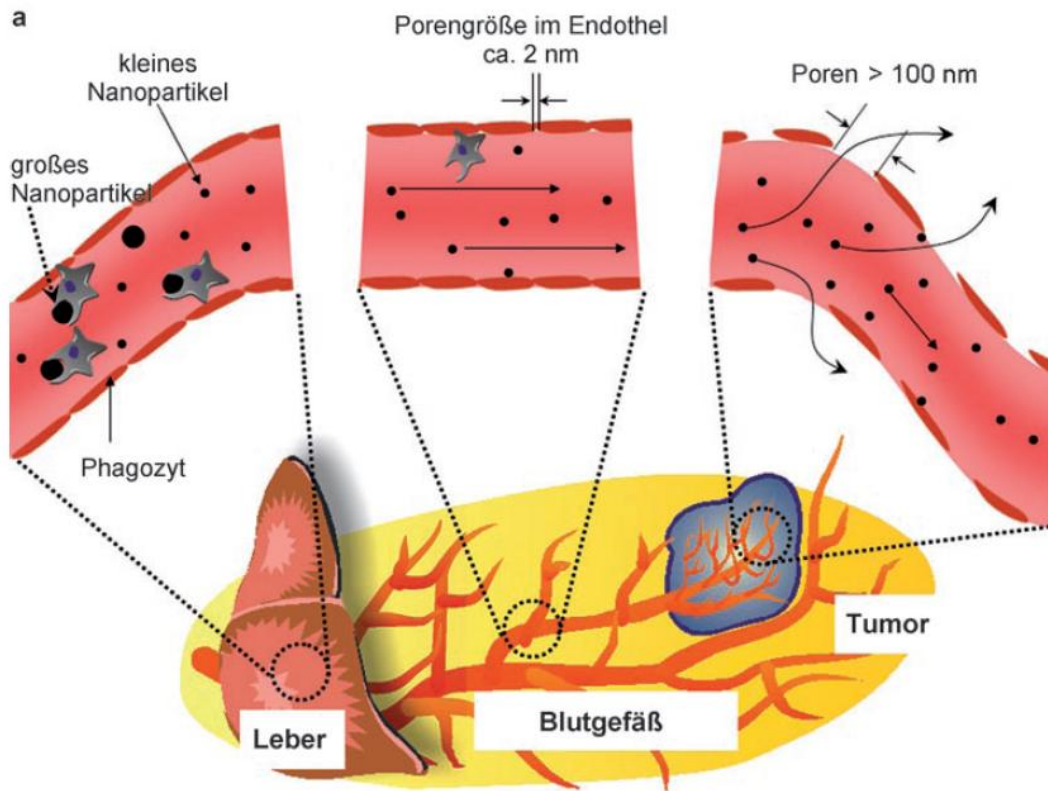


Abbildung 21: Darstellung des EPR-Effektes bei Nanopartikeln.<sup>[19]</sup>

### 2.3.3 Möglichkeiten der Anwendung von Nanopartikeln in der Diagnostik

#### Nanopartikel als PET-Tracer

Üblicherweise werden so genannte *targeting devices* wie Dextran oder andere Zuckerderivate, welche für den Stoffwechselvorgang von der Krebszelle benötigt werden, andere Proteine oder Substanzen, die spezifisch von dem zu untersuchenden Gewebe gebraucht werden, an PET-Isotop-Komplexbildner wie 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraessigsäure (DOTA) oder Diethylentriamin-pentaessigsäure (DTPA) gebunden, um ein stoffwechselgebundenes Diagnosebild vom Tumor zu bekommen.<sup>[117]</sup>

Über eine Konjugation der PET-Isotope und der *targeting devices* mit superparamagnetischen Nanopartikeln, ergibt sich die Möglichkeit einer simultanen PET/MRT-Untersuchung. Das Resultat der computergestützten Verrechnung der erhaltenen Bilder liefert eine bessere Lokalisation und Einschätzung des Tumors. DOTA-<sup>64</sup>Cu-gelabelte Nanopartikel, verbunden mit dem Tripeptid Arginin-Glycin-

Aspartat, zeigten gegenüber einfachen DOTA-<sup>64</sup>Cu-gelabelte Nanopartikeln eine höherer Aufnahme rate im Tumor.<sup>[15]</sup>

Eine andere Möglichkeit zur simultanen PET/MRT-Messung wären Kontrastmittel in Form von DTPA-<sup>68</sup>Ga- oder DOTA-<sup>68</sup>Ga-gelabelten mit Folsäure versehenen Magnetit-Nanopartikeln, mit einer Halbwertszeit des <sup>68</sup>Ga von ca. 68 min. Nach Beendigung der Untersuchung könnte das Kontrastmittel über ein externes Magnetfeld wieder entfernt werden.<sup>[110]</sup>

### **Nanopartikel als Kontrastmittel im MRT**

(Super-)paramagnetische Kontrastmittel wie Magnetit oder Maghemit erhöhen den Gewebekontrast um ein Vielfaches, da sie die longitudinalen und transversalen Relaxationszeiten der Protonenspins verkürzen. Üblich ist eine intravenöse Kontrastmittelgabe, seltener eine orale und hierbei auch spezifisch zur Darstellung des Magen-Darm-Traktes. Über Antikörper oder Proteine wird das Kontrastmittel aktiv am Zielgewebe angereichert. Positive Kontrastmittel sind in der Regel paramagnetisch. Sie bewirken eine Verkürzung von  $T_1$  und erhöhen die Signalintensitäten in  $T_1$ -gewichteten Bildern, wobei die Bereiche heller erscheinen.<sup>[15]</sup> Eingesetzt werden Komplexverbindungen mit gepaartem Elektronenspin und langen NMR-Relaxationszeiten wie zum Beispiel Gadolinium-, Mangan- oder Eisen-Komplexe. Sowohl Gadolinium als auch Mangan müssen stabil komplexiert werden, da die freien Ionen toxisch für den Körper sind. Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion ist die Anwendung von gadolinium- und manganhaltigen Kontrastmitteln kontraindiziert. Ablagerungen von Gadoliniumionen können eine nephrogene systemische Fibrose (NSF) hervorrufen - eine Wucherung des Bindegewebes in Haut, Muskeln und inneren Organen. Negative Kontrastmittelanreicherungen erscheinen dunkel im MRT-Bild. Für diesen Zweck können superparamagnetische Eisenoxide in Form von Nanopartikeln eingesetzt werden, welche eine lokale Inhomogenität im Magnetfeld erzeugen und somit zur schnelleren Spin-Spin-Relaxierung ( $T_2^*$ -Effekt) führen (siehe auch Abbildung 22).<sup>[105,119]</sup>

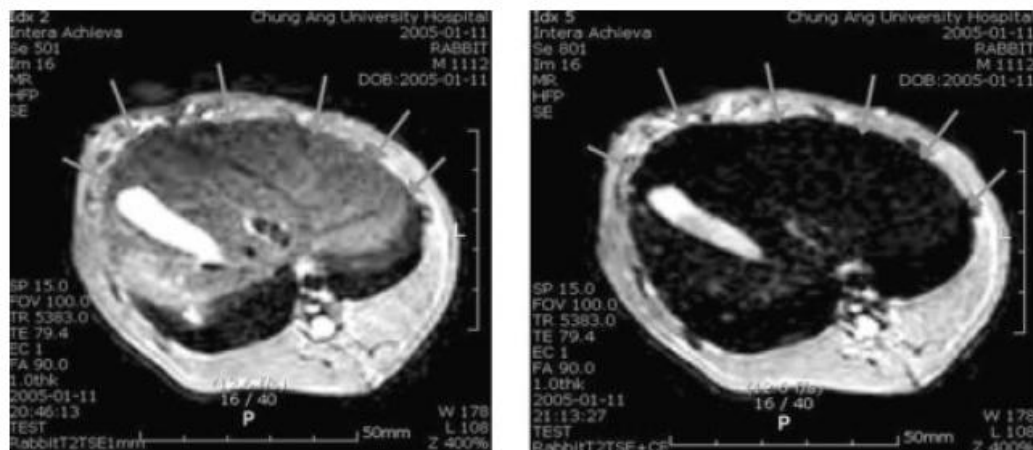


Abbildung 22: T<sub>2</sub>-gewichtetes MRT-Bild der Leber einer Ratte:

Links: ohne superparamagnetische Nanopartikel, rechts: mit Polyvinylpyrrolidon (PVP) ummantelte Eisenoxid Nanopartikel.<sup>[105]</sup>

Eisenoxidbasierte Kontrastmittel können über die Partikelgröße ihrer biologischen Wirkung eingeteilt werden: Man unterscheidet zwischen *ultrasmall superparamagnetic iron oxides* (USPIO;  $d < 50$  nm), *superparamagnetic iron oxides* (SPIO;  $d \approx 50$  nm) und deutlich größeren paramagnetischen Partikeln. Letztere werden bei der Darstellung des Magen-Darm-Traktes oral verabreicht. Ein Beispiel hierfür ist Lumirem<sup>®</sup> (silikonisiertes Eisenoxid, Guerbet). SPIO werden in der Blutbahn schnell von Makrophagen abgefangen und in die Leber aufgenommen, wohingegen USPIO länger im Blut verweilen. SPIO werden oft zur Darstellung der Leber verwendet. Beispiele hierfür sind Resovist<sup>®</sup> (Ferrocabutan, Carboxydextran gecoatetes Eisenoxid, Bayer Healthcare) und Endorem<sup>®</sup> (Ferrumoxide, Dextran gecoatetes Eisenoxid, Guerbet). Untersuchungen mit USPIO können über längere Zeit Blutgefäße darstellen (Angiographie). Sie sind kommerziell in den Arzneimitteln Sinerem<sup>®</sup> (Dextran gecoatete USPIO, Guerbet) und Supravist<sup>®</sup> (SHU555C, Carboxydextran gecoatete USPIO, Bayer Healthcare) erhältlich. Hydrophile, an der Oberfläche der Partikel funktionalisierte Polymere (z.B. PEI) verlängern die Blutzirkulation, indem sie die Adsorption von im Blut vorhandenen Komponenten erschweren. Eine andere Möglichkeit die Pharmakokinetik zu beeinflussen, ist die Variation der Oberflächenladung. Citrat gecoatete USPIO werden durch ihre starke anionische Ladung schnell von Makrophagen aufgenommen und aus der Blutbahn entfernt. Die Bluthalbwertszeit von eisenoxidhaltigen Kontrastmitteln im Körper variiert von einer Stunde bis zu 36 Stunden. Die hohe Anzahl an zugelassenen eisenoxidhaltigen Kontrastmitteln bestätigt ihre hohe Biokompatibilität und geringe Toxizität.<sup>[105,106]</sup>

### 2.3.4 Möglichkeiten der Anwendung von Nanopartikel in der Therapie

#### **Chemotherapie mit Nanopartikeln**

Eine Anwendung von Nanopartikeln in der Krebstherapie besteht darin, diese als Träger für spezifische Medikamente (*drug delivery system*) zu benutzen, so dass gezielt die gängigen Krebsmedikamente in die mutierte Zelle eingebracht werden können und somit das umliegende, gesunde Gewebe möglichst unbelastet bleibt.<sup>[120]</sup>

Allgemein sind die zu transportierenden Medikamente adsorbiert, eingeschlossen oder chemisch gebunden an die Nanopartikel, welche in Form von Liposomen, Dendrimeren, magnetischen Nanopartikeln oder mesoporösen Nanomaterialien vorliegen.<sup>[105]</sup>

Unabdingbar für *targeted drug delivery* Systeme ist eine verlängerte Zirkulationszeit der Partikel durch den Körper, so dass sie nicht vorzeitig aus dem Körper ausgeschieden werden.<sup>[15]</sup> Die beste Möglichkeit ist die Funktionalisierung der Partikel mit einer dichten, biokompatiblen Hüllschicht (siehe Abschnitt 2.2.3.4)

Von großem Interesse sind stimulussensitive Trägersysteme, die, angelangt am Wirkort, spontan den Wirkstoff freigeben. Stimuli hierzu können dabei chemische oder physikalische Parameter, wie z.B. pH-Wert Änderungen, Temperatur, Einstrahlung von Laserlicht oder das Anlegen eines äußeren Magnetfeldes sein. Besonders der pH-Unterschied von Krebs- zu normalem Gewebe steht dabei im Fokus.<sup>[105]</sup> Bei den meisten Malignomen ist ein signifikant niedrigerer Säurespiegel zu messen. Dieser wird auf den höheren Stoffwechsel und der damit einhergehenden Produktion der Abbauprodukte wie CO<sub>2</sub>, welches zu Kohlensäure in Verbindung mit dem Zellwasser reagiert, oder Milchsäure. Wo bei normalem Gewebe ein pH-Wert von 7-8,06 (gewebe- und organspezifisch) gemessen wird, weisen Tumoreale Werte von 5,8-7,5 auf (größen- und Tumorart spezifisch).<sup>[111,112]</sup>

Abbildung 23 zeigt ein pH-sensitives System aus Magnetit-Nanopartikeln. Primär für PET/MRT-Hybrid-Diagnosen entworfen, könnten zeitgleich in der aufgebauten Käfigstruktur gängige Krebstherapeutika eingeschlossen und im Tumor freigelassen werden. Die superparamagnetischen Magnetit-Nanopartikel transportieren PET-Tracer mit <sup>68</sup>Ga gelabelt in die Tumorzelle, wo das Gebilde, welches über den säure-sensitiven Liganden 2,6-Bis(2'-benzimidazolyl)-4-chloropyridin (Cl-bzimpy) aufgebaut wurde, zerfällt. Simultan kann ein MRT-Bild über die magnetischen Nanopartikel



aufgenommen werden. Somit ist eine Diagnose und Therapie mit demselben Medikament möglich, was ein Zeit- und Kostenersparnis auf der einen Seite und auf der anderen eine bessere, weil nicht zeitverzögerte, Behandlung darstellt.

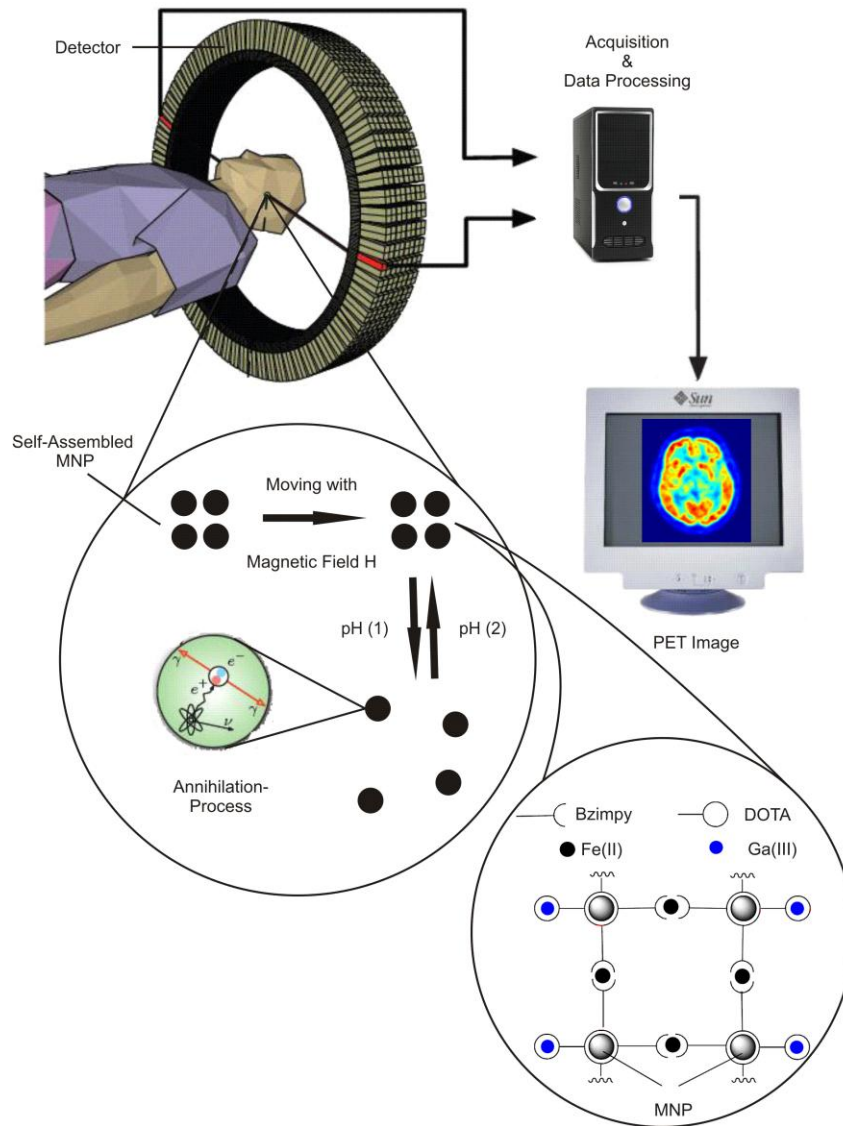


Abbildung 23: pH-sensitives *drug targeting* System für PET/MRT-Hybrid Untersuchungen.

Oben gezeigter Aufbau von *smart drugs* kann, wie in den folgenden Abschnitten noch eingegangen wird, auch auf andere angewandte Therapie und Diagnose Methoden übertragen werden.

## **Strahlungstherapie mit Nanopartikeln**

Durch das Ersetzen des Gallium-Radionuklids (siehe Abbildung 23) durch Alpha-Emitter, wie beispielsweise dem Isotop  $^{213}\text{Bi}$ , lassen sich Radiotherapeutika zur Bekämpfung von Tumorerkrankungen herstellen.<sup>[121,122]</sup> Bei einigen Anwendungen der Radioimmuntherapie könnten Alphastrahler gegenüber den zumeist verwendeten Betastrahlern wesentliche Vorteile bieten, da sie eine sehr geringe Wirkungsreichweite aufweisen und somit eine äußerst lokalisierte zytotoxische Wirkung ermöglichen, was insbesondere zur Behandlung von nicht soliden Tumoren erwünscht ist.<sup>[108]</sup> Dabei werden die Liganden DOTA und DTPA als gute Komplexliganden für viele radioaktive Metallionen besonders in der Radioimmuntherapie als geeignet erachtet.<sup>[109]</sup> Nach der Therapie können die Strahlungsträger über das externe Magnetfeld wieder aus dem Körper entfernt werden. Dadurch ist keine von außen eingebrachte Radioaktivität mehr im Körper vorhanden.

## **Hyperthermie mit Nanopartikel**

Das Hyperthermie- bzw. Thermoablationsverfahren beruht auf der Aktivitätsveränderung und Schädigung der Zellen und deren Struktur durch Wärmezufuhr. Wärme - in der Regel durch elektromagnetische Wechselfelder oder Ultraschall erzeugt - schädigt die Zellen des Tumors oder kann diese sogar töten. Bei der Hyperthermie erfolgt eine Überwärmung auf 41-46 °C und einer resultierenden Schwächung der Tumorzellen sowie Limitierung des Wachstums. Dagegen werden bei der Thermoablation lokal Tumorzellen auf 70 °C erwärmt, so dass es zum Zelltod kommt (siehe auch Abschnitt 2.3.1).<sup>[123]</sup>

Bringt man nun über die oben erwähnten Transport- und Steuerungsmechanismen superparamagnetische Nanopartikel in das zu behandelnde Gewebe, können diese über ein alternierendes externes Magnetfeld erwärmt werden. Erklärt wird diese Wärmeentstehung über Reibungsverluste der Kristallite, welche sich über den Drehimpuls des magnetischen Moments verstehen lassen:

1) BROWN-Mechanismus: Veranlasst durch das Wechselfeld dreht sich das gesamte Teilchen. Die Zeit, die das Partikel braucht, um sich neu auszurichten, wird

Relaxationszeit  $r_B$  genannt. Sie ist abhängig von der Viskosität  $\eta$  des Mediums und dem Volumen  $V$  des Nanoteilchens.

$$r_B = \frac{3 \eta V}{k T} \quad (15)$$

2) NÉEL-Mechanismus: Veranlasst durch das Wechselfeld dreht sich der Magnetisierungsvektor innerhalb des Teilchens. Dabei existieren, je nach Form des Kristalls, verschiedene Umklappmechanismen. Unterschieden wird in kohärenter Spinumkehr (parallele Spinumkehr), *curling* (wellenförmige Spinumkehr) und *fanning* (fächerförmige Spinumkehr). Beschrieben wird dieser Effekt über die Gleichung 16 mit  $r_N$  als Relaxationszeit,  $K$  als Anisotropiekonstante und  $r_0$  als Relaxationskonstante:

$$r_N = r_0 \cdot e^{\frac{KV}{kT}} \quad (16)$$

Das Aufheizen der Teilchen durch Verschiebungen in den Domänenwänden tritt bei superparamagnetischen Nanopartikeln nicht auf, da sie per Definition Einzeldomänen darstellen.<sup>[124,125]</sup>

Eine Studie mit Magnetit-Nanopartikeln, welche in ein menschliches Brustkarzinom injiziert wurden, zeigt die überzeugende Wirkung dieses Ansatzes auf: 7,7 mg Magnetit Nanoteilchen pro 100 mg Gewebe wurden für 4 min einem magnetischen Wechselfeld bei einer Amplitude von 6,5 kA/m und einer Frequenz von 400 kHz ausgesetzt. Dabei wurde eine Erhöhung der Gewebstemperatur von 18 bis 55 °C im Tumor erreicht. Dies reicht vollkommen für eine gängige Wärmetherapie in der Krebsbehandlung aus. Längere Heizzeiten würden wahrscheinlich weitere Temperaturanstiege hervorrufen, welche jedoch nicht vonnöten sind.<sup>[15,106,107]</sup>

Die Anwendung von eingebrachten Nanopartikeln zur Wärmeerzeugung entspricht damit einer Erweiterung und Verbesserung der Brachytherapie (siehe Abschnitt 2.3.1.).

### 2.3.5 Etablierte Anwendungen von Nanokomponenten in der Medizin

Nach Jahren der Forschung und Entwicklung auf dem Gebiet des *drug targetings* haben sich viele Produkte vielversprechend in der Praxis durchgesetzt, so dass eine große Anzahl an kommerziell verwendeten Arzneimitteln in den Kliniken eingesetzt wird. Hierzu zählen nicht nur Diagnostika für die PET und die MRT sondern auch Therapeutika gegen den Krebs. In Tabelle 2 sind, hinzufügend zu den bereits erwähnten Arzneimitteln, einige weitere Medikamente aufgezählt.

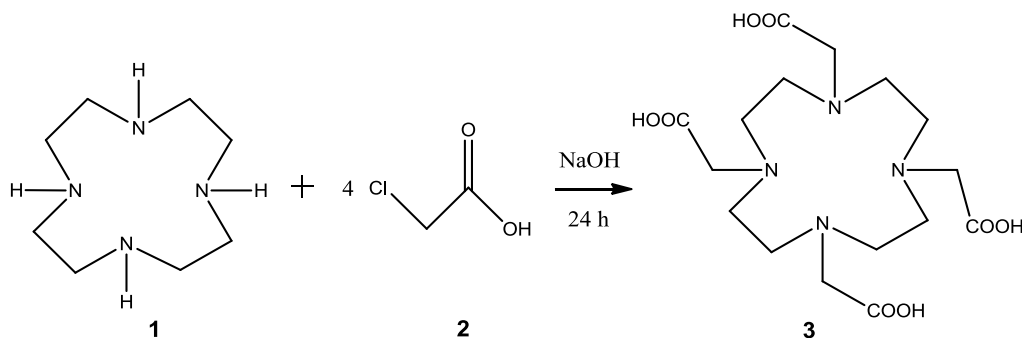
Tabelle 2: In der Klinik angewendete Nanomaterialien zur Therapie und Diagnose.<sup>[15,106,107]</sup>

<b>Name</b>	<b>Applikation</b>
Feridex <sup>TM</sup> Dextran gecoatete Eisenoxid Nanopartikel	MRT Kontrastmittel
Resorvist <sup>TM</sup> Carboxydextran gecoatete Eisenoxid Nanopartikel	MRT Kontrastmittel
Feraheme <sup>TM</sup> Carboxymethylether gecoatete Eisenoxid Nanopartikel	Eisenmangelanämie
Polybutyl(cyanoacrylat) Nanopartikel gelabelt mit Doxorubicin	Chemotherapie
EC20 <sup>99m</sup> Tc-DTPA-Folsäure-Konjugat	Strahlentherapie

Weitere, besonders auf Eisenoxid-Nanopartikel basierende, Wirkstoffe werden in der Klinik getestet und in naher Zukunft Anwendung finden.<sup>[126]</sup>

### 3 Synthesevorschriften

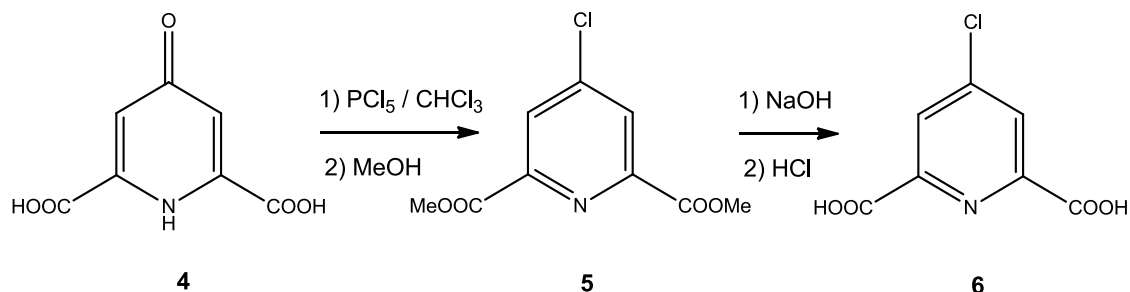
#### Synthese von 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-tetraessigsäure (DOTA)



Die Synthese von DOTA erfolgte gemäß der Vorschrift von DESREUX.<sup>[127]</sup>

Cyclen (**1**, 1,61 g, 9,4 mmol) wurde in eisgekühltem Wasser (20 mL) gelöst. Chloroessigsäure (**2**, 3,94 g, 41,7 mmol) wurde ebenfalls in Wasser (20 mL) gelöst und mit einer Natriumhydroxidlösung (1,61 g, 41,3 mmol in 20 mL Wasser) neutralisiert. Nun wurden beide Lösungen vereint und bei 80 °C für 24 h unter Rückfluss gerührt. Durch schrittweise Zugabe von konz. Natronlauge wurde ein konstanter pH-Wert von 9 - 10 eingestellt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionslösung mit verd. Salzsäure auf einen pH-Wert von 2 - 3 angesäuert und über Nacht bei 5 °C im Kühlschrank aufbewahrt. Nach Zugabe von Ethanol im Überschuss fiel ein voluminöser, weißer Niederschlag aus. Die Reaktionslösung wurde mit dem Feststoff weitere 24 h im Kühlschrank aufbewahrt, der Feststoff abfiltriert und mit Ethanol gewaschen. Das Produkt wurde anschließend im Vakuum getrocknet. Die Ausbeute betrug 2,98 g (**3**, 7,4 mmol, 78 %).

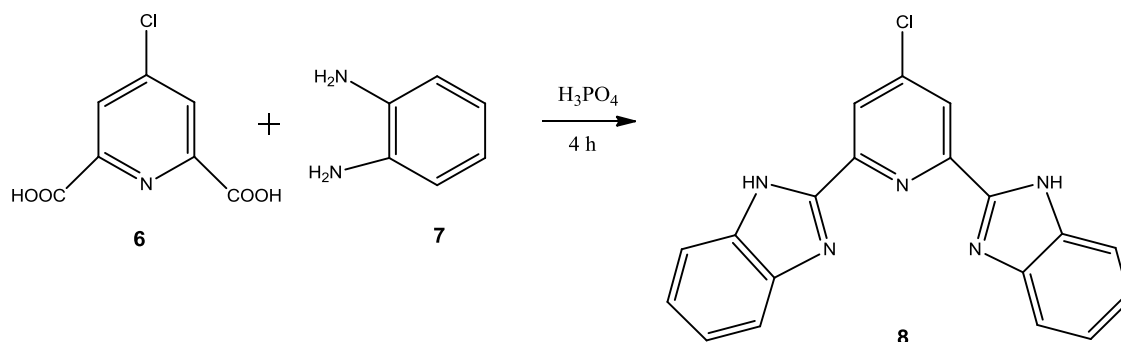
## Synthese von 4-Chlor-Pyridin-2,6-Dicarbonsäure



Die Synthese von 4-Chlor-pyridin-2,6-dicarbonsäure erfolgte gemäß der Vorschrift von KUROSAKI *et al.*<sup>[128]</sup>

Chelidamsäure (**4**, 5,87 g, 29,2 mmol) wurde in Chloroform (60 mL) gelöst, mit Phosphorpentachlorid (24,31 g, 116,7 mmol) bei 22 °C (Raumtemperatur) versetzt und für 4 d unter Rückfluss gerührt. Danach wurde bei 0 °C langsam Methanol (40 mL) zugesetzt und die Reaktionslösung für 1 h bei 22 °C (Raumtemperatur) gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit gesätt. Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert. Das Methanol wurde im Vakuum entfernt, wobei sich ein voluminöser, weißer Niederschlag bildete. Der kristalline 4-Chlor-pyridin-2,6-dimethylester (**5**, 3,32 g, 14,5 mmol) wurde in Methanol umkristallisiert. Zur Umwandlung in die Säure wurde der Ester für 2 h in konz. Natronlauge (50 mL) bei 80 °C gerührt. Die Lösung wurde eisgekühlt mit konz. Salzsäure auf pH 4 eingestellt. Das weiß-gelbe Produkt (**6**, 2,83 g, 14,0 mmol, 48 %) kristallisierte als Pulver aus.

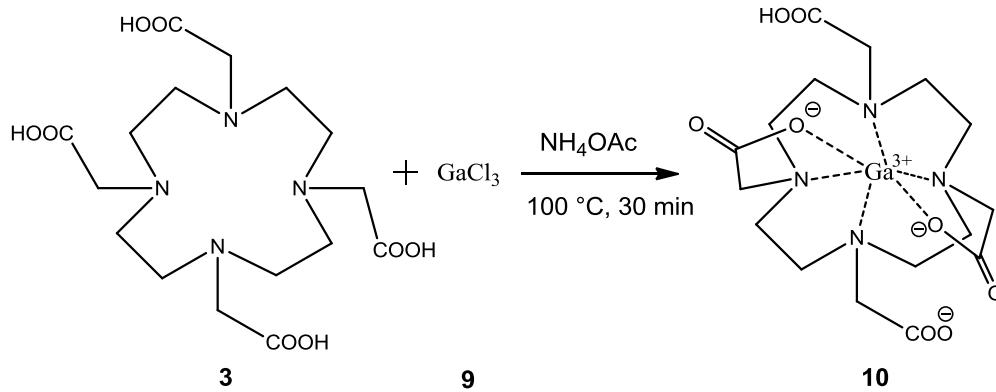
## Synthese von 4-Chlor-2,6-bis(2'-benzimidazolyl)pyridin (Cl-bzimpy)



Die Synthese von 4-Chlor-2,6-bis(2'-benzimidazolyl)pyridin (Cl-bzimpy) erfolgte gemäß den Vorschriften von XIANJIN XU *et al.* und W. LINERT *et al.*<sup>[129,130]</sup>

1,2-Phenyldiamin (**7**, 2,03 g, 18,8 mmol) und 4-Chlor-pyridin-2,6-dicarbonsäure (**6**, 1,72 g, 8,5 mmol) wurden bei 210 °C für 4 h unter Rückfluss in Polyphosphorsäure gerührt. Die dunkelgrüne Schmelze wurde in gerührtes kaltes Wasser (400 mL) gegossen. Der voluminöse blau-grüne Bodenkörper wurde nach Abkühlen abfiltriert und in einer heißen Lösung aus Natriumcarbonat (200 mL, 10 %) aufgeschlämmt. Der entstandene violette Feststoff wurde abfiltriert und in Methanol umkristallisiert. Das Produkt (**8**) kristallisierte in Form von weißem Feststoff aus. Die Ausbeute betrug 0,875 g (6,3 mmol, 29 %).

## Synthese von Ga-DOTA

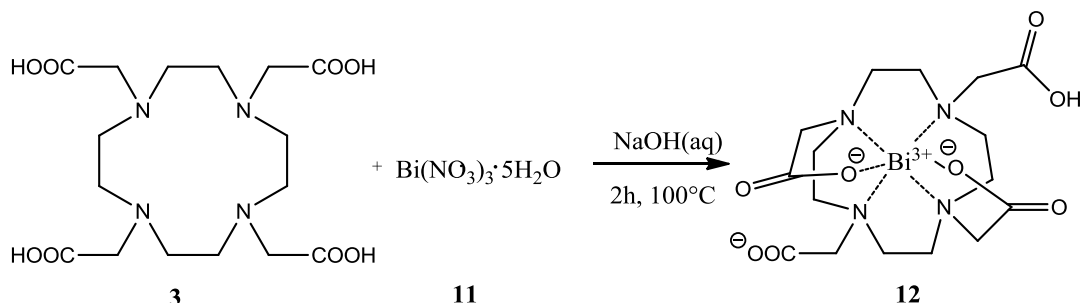


Die Synthese des Ga-DOTA-Komplexes erfolgte gemäß der Vorschrift von VIOLA *et al.*<sup>[131]</sup>

Galium(III)-chlorid (**9**, 0,179 g, 1 mmol) wurde in Ammoniumacetat-Puffer (100 mL, 0,2 M) gelöst und mit stöchiometrischer Menge DOTA (**3**, 0,404 g, 1 mmol), welches ebenfalls in 100 mL 0,2 molarem Ammoniumacetat-Puffer gelöst wurde, versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 30 min auf 100 °C erhitzt. Anschließend wurde die Lösung mit fünffachem Überschuss an eiskaltem Aceton versetzt und für 12 h bei 5 °C gelagert. Es entstanden farblose, stabförmige Kristalle. Die Ausbeute betrug 0,45 g (**10**, 0,8 mmol, 80 %).



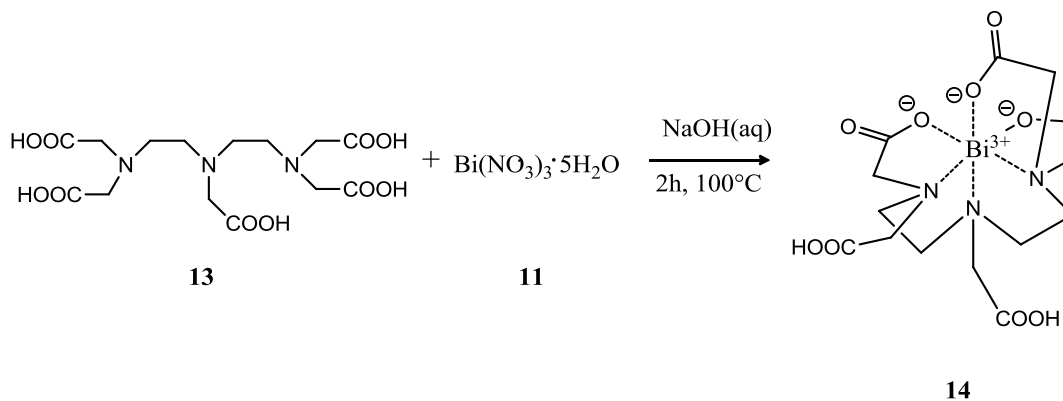
## Synthese von Bi-DOTA mit $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$



Die Synthese des Bismut-DOTA-Komplexes erfolgte gemäß den Vorschriften von BRECHBIEL *et al.* und KUMAR *et al.*<sup>[132,133]</sup>

$\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$  (**11**, 0,75 g, 1,5 mmol) wurde in Wasser (37 mL), welches zuvor mit einer NaOH-Lösung (7,5 ml, 4 M) versetzt wurde, gegeben. Zu dieser Lösung wurde DOTA (**3**, 0,6 g, 1,5 mmol) hinzugefügt und für 2 h bei 100 °C erhitzt. Die Reaktionslösung wurde 12 h bei 5 °C gelagert und danach mit fünffachem Überschuss an kaltem Aceton versetzt. Dabei fiel ein weißer Feststoff aus, welcher abfiltriert, mit Ethanol gewaschen und im Vakuum getrocknet wurde. Die Ausbeute betrug 0,38 g (**12**, 0,6 mmol, 40 %).

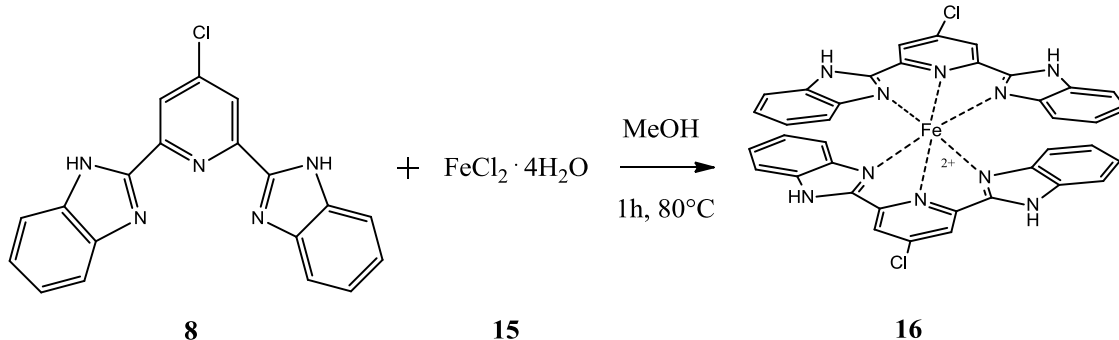
## Synthese von Bi-DTPA mit $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$



Die Synthese des Bismut-DOTA-Komplexes erfolgte gemäß den Vorschriften von BRECHBIEL *et al.* und KUMAR *et al.* <sup>[132,133]</sup>

$\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$  (**11**, 1,0 g, 2,06 mmol) wurde in Wasser (37 mL), welches zuvor mit einer NaOH-Lösung (4 M, 7,5 ml) versetzt wurde, gegeben. Zu dieser Lösung wurde nun DTPA (**13**, 0,81 g, 2,06 mmol) hinzugefügt und für 2 h auf 100 °C erhitzt. Die Reaktionslösung wurde 12 h bei 5 °C gelagert und danach mit fünffachem Überschuss an kaltem Aceton versetzt. Dabei fällt ein weißer Feststoff aus, welcher abfiltriert, mit Ethanol gewaschen und im Vakuum getrocknet wurde. Die Ausbeute betrug 0,395 g (**14**, 0,62 mmol, 30 %).

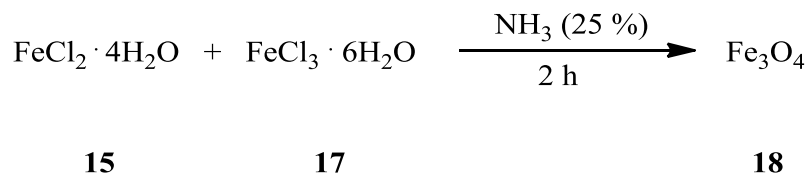
## Synthese von Fe(II)-(Cl-bzimpy)<sub>2</sub>



Die Synthese des Fe(II)-(Cl-bzimpy)<sub>2</sub>-Komplexes erfolgte gemäß der Vorschrift von ADDISON *et al.*<sup>[134]</sup>

Cl-bzimpy (**8**, 0,167 g, 0,48 mmol) wurde in Methanol (20 mL) gelöst und unter Stickstoffatmosphäre mit einer Lösung aus Eisen(II)-chlorid-Tetrahydrat (**15**, 0,048 g, 0,24 mmol) und einer Spatelspitze Ascorbinsäure in Methanol (40 mL) versetzt und 1 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde die violette Reaktionslösung für 12 h bei 5 °C gelagert. Die entstandenen violetten Kristalle wurden abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Die Ausbeute betrug 0,08 g (**16**, 0,098 mmol, 41 %).

## Synthese von Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Nanopartikel



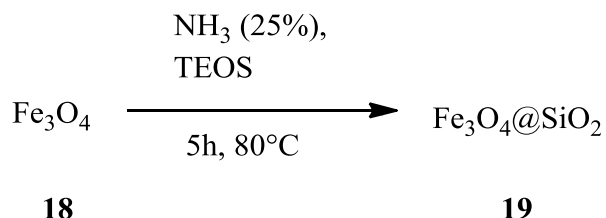
Die Synthese der Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Nanopartikel erfolgte gemäß der Vorschrift von AN-HUI LU *et al.*<sup>[36]</sup>

FeCl<sub>2</sub>·4 H<sub>2</sub>O (**15**, 5 g, 25,1 mmol) und FeCl<sub>3</sub>·6 H<sub>2</sub>O (**17**, 13,6 g, 50,3 mmol) wurden in Salzsäure (2 M, 60 mL) gelöst und gerührt. Es wurde 30 min lang Stickstoffgas eingeleitet und langsam Ammoniak-Lösung (25 %-ig) hinzugegeben. Nach 1,5 h Rühren wurde der Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die Ausbeute des schwarzen Feststoffs betrug 5,46 g (**18**, 23,58 mmol, 94 %).

Analog wurde die Synthese ein weiteres Mal durchgeführt:

Ansatz 2: FeCl<sub>2</sub>·4 H<sub>2</sub>O (8 g, 40 mmol), FeCl<sub>3</sub>·6 H<sub>2</sub>O (13,5 g, 50 mmol), Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (5,81 g, 25,10 mmol, 63 %)

## Silanisierung der Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Nanopartikel



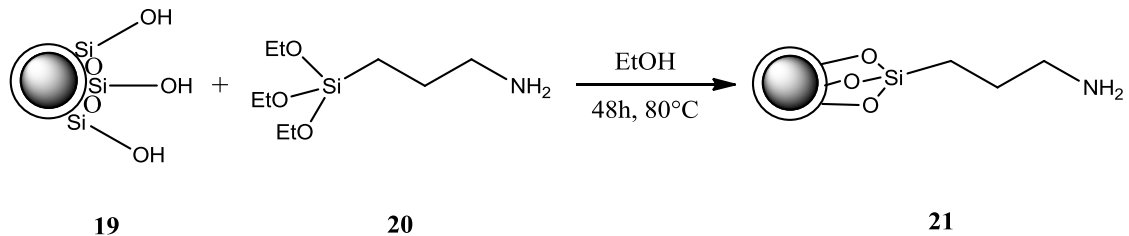
Die Silanisierung der Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Nanopartikel erfolgte gemäß der Vorschrift von AN-HUI LU *et al.*<sup>[36]</sup>

Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Nanopartikel (**18**, 4,76 g, 20,56 mmol) wurden durch Ultraschallbehandlung in Ethanol (400 mL) dispergiert. Während der gesamten Reaktion wurde mit Stickstoffgas gespült. Anschließend wurden Ammoniak (120 mL, 25 %), Wasser (80 mL) und TEOS (2,33 mL, 10,5 mmol) hinzugegeben und die Ultraschallbehandlung weitere 2 h durchgeführt. Danach wurde die Suspension für 3 h gerührt. Die entstandenen, dunkelbraunen Partikel wurden mit Hilfe eines Neodymmagneten (1,3 T) abgetrennt, mit Ethanol gewaschen und 12 h im Vakuum getrocknet. Die Ausbeute betrug 5,05 g (**19**).

Analog wurde die Synthese ein weiteres Mal durchgeführt:

Ansatz 2: Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Nanopartikel (4,73 g, 20,40 mmol), TEOS (9,20 mL, 40,80 mmol), Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub> (6,07 g)

## Aminofunktionalisierung der Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-Nanopartikel



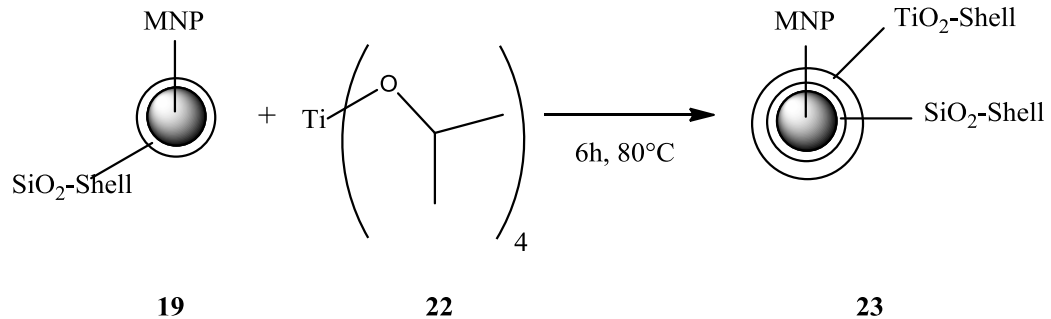
Die Aminofunktionalisierung der Nanopartikel erfolgte gemäß der Vorschrift von AN-HUI LU *et al.*<sup>[36]</sup>

Silanisierte Nanopartikel (**19**, 3,5 g) wurden durch Ultraschallbehandlung in Ethanol (500 mL) dispergiert und anschließend mit (3-Aminopropyl)triethoxysilan (3-APTES) (**20**, 35 mL, 149,57 mmol) versetzt. Während der Reaktion wurde mit Stickstoffgas gespült. Die Reaktionslösung wurde für 48 h bei 80 °C im Ultraschallbad belassen. Die dunkelbraunen Partikel wurden mit einem Neodymmagneten (1,3 T) abgetrennt, mit Wasser und Ethanol gewaschen und 12 h im Vakuum getrocknet. Die Ausbeute betrug 3,37 g (**21**).

Analog wurde die Synthese ein weiteres Mal durchgeführt:

Ansatz 2: Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub> (1 g), 3-APTES (15 mL, 64,10 mmol), Aminofkt. Nanopartikel (1,27 g)

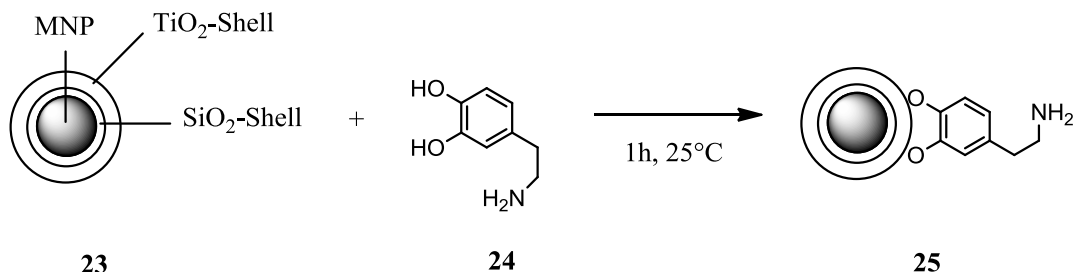
## Beschichtung der Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-Nanopartikel mit einer TiO<sub>2</sub>-Schicht



Die Beschichtung der Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-Nanopartikel mit einer TiO<sub>2</sub>-Schicht erfolgte gemäß der Vorschrift von WIE-JEN CHEN *et al.*<sup>[135]</sup>

Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-Partikel (**19**, 0,75 g) wurden mit einer salpetersauren Lösung (0,66 mL 0,5 M Salpetersäure in 125 mL Wasser) versetzt und im Ultraschallbad dispergiert. Dazu wurde langsam eine Titanisopropoxid Lösung (**22**, 0,0434 g, 0,153 mmol in 12 mL Isopropanol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde für 6 h im Ultraschallbad bei 80 °C belassen. Die hellbraunen Partikel wurden mit einem Neodymmagneten (1,3 T) abgetrennt, mit Isopropanol und Wasser gewaschen und 12 h im Vakuum getrocknet. Die Ausbeute betrug 0,74 g (**23**).

## Aminofunktionalisierung der Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>@TiO<sub>2</sub>-Nanopartikel mit Dopamin



Die Aminofunktionalisierung der Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>@TiO<sub>2</sub>-Nanopartikel mit Dopamin erfolgte gemäß der Vorschrift von WIE-JEN CHEN *et al.*<sup>[135]</sup>

Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>@TiO<sub>2</sub>-Nanopartikel (**23**, 30 mg) wurden bei 22 °C (Raumtemperatur) im Ultraschallbad in Wasser (40 mL) suspendiert. Dazu wurde eine Lösung aus Dopamin-Hydrochlorid (**24**, 28,5 mg, 0,15 mmol) in Wasser (15 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 1 h im Ultraschallbad belassen. Anschließend wurden die Nanopartikel mit einem Neodymmagneten (1,3 T) abgetrennt, zwei Mal mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die Ausbeute des entstandenen, hellbraunen Feststoffs betrug 30,1 mg (**25**).

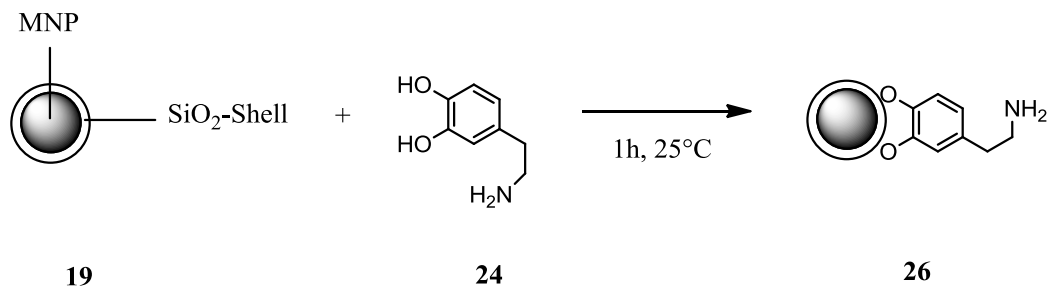
Analog wurde diese Synthese zwei weitere Male durchgeführt:

Ansatz 2: 6 mg Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>@TiO<sub>2</sub>-Nanopartikel, 5,7 mg Dopamin-Hydrochlorid, Ausbeute 6 mg

Ansatz 3: 0,5 g Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>@TiO<sub>2</sub>-Nanopartikel, 0,475 g Dopamin-Hydrochlorid, Ausbeute 0,505 g



## Aminofunktionalisierung der Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-Nanopartikel mit Dopamin



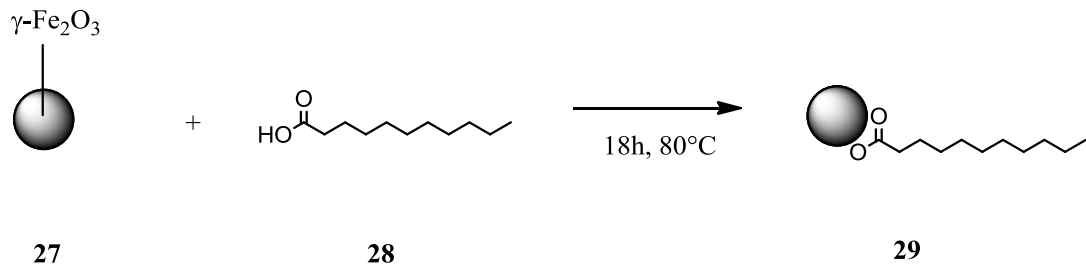
Die Aminofunktionalisierung der Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-Nanopartikel mit Dopamin erfolgte gemäß der Vorschrift von WIE-JEN CHEN *et al.*<sup>[135]</sup>

Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-Nanopartikel (**19**, 0,3 g) wurden bei 22 °C (Raumtemperatur) im Ultraschallbad in Wasser (50 mL) suspendiert. Dazu kommt eine Lösung aus Dopamin-Hydrochlorid (0,6 g, 31,63 mmol) in Wasser (20 mL). Die Reaktionslösung wurde 1 h im Ultraschallbad belassen und anschließend wurden die Nanopartikel mit einem Neodymmagneten (1,3 T) abgetrennt, zwei Mal mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die Ausbeute des entstandenen, hellbraunen Feststoffs betrug 0,31 g (**36**).

Analog wurde diese Synthese ein weiteres Mal durchgeführt:

Ansatz 2: 70 mg Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-Nanopartikel, 70 mg Dopamin-Hydrochlorid,  
Ausbeute 71 mg

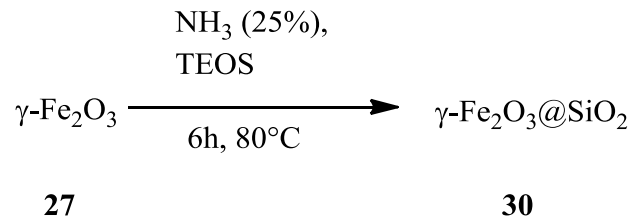
## Beschichtung von $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Nanopartikel mit Undecansäure



Beschichtung von  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Nanopartikel mit Undecansäure erfolgte gemäß der Vorschrift von T. PELLEGRINO *et al.*<sup>[136]</sup>

$\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Nanopartikel (**27**, 0,4 g, 2,50 mmol) wurden in Ethanol (100 mL) im Ultraschallbad dispergiert. Anschließend wurde Undecansäure (**28**, 2 g, 10,57 mmol) hinzugegeben und die Reaktionslösung für 18 h bei 80 °C suspendiert. Der entstandene braune Feststoff wurde mit einem Neodymmagneten (1,3 T) abgetrennt, zweimal mit Ethanol gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die Ausbeute betrug 0,45 g (**29**).

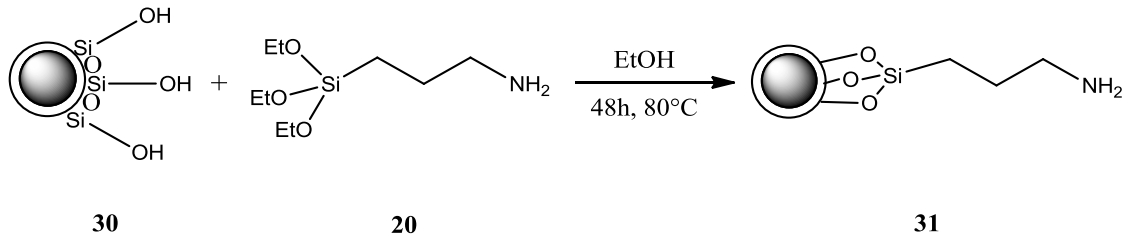
## Silanisierung von $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Nanopartikel



Die Silanisierung der Nanopartikel erfolgte gemäß der Vorschrift von AN-HUI LU *et al.*<sup>[36]</sup>

$\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Nanopartikel (**27**, 0,5 g, 3,13 mmol) wurden durch Ultraschallbehandlung in Ethanol (100 mL) dispergiert. Die Reaktion fand unter Schutzatmosphäre (N<sub>2</sub>) statt. Anschließend wurden Ammoniak (12 mL, 25 %), Wasser (8 mL) und TEOS (1 mL, 4,51 mmol) hinzugegeben und weitere 3 h Ultraschallbehandlung durchgeführt. Danach wurde die Suspension für 3 h gerührt. Die entstehenden hellbraunen Partikel wurden mit Hilfe eines Neodymmagneten (1,3 T) abgetrennt, mit Ethanol gewaschen und 12 h im Vakuum getrocknet. Die Ausbeute betrug 1,35 g (**30**).

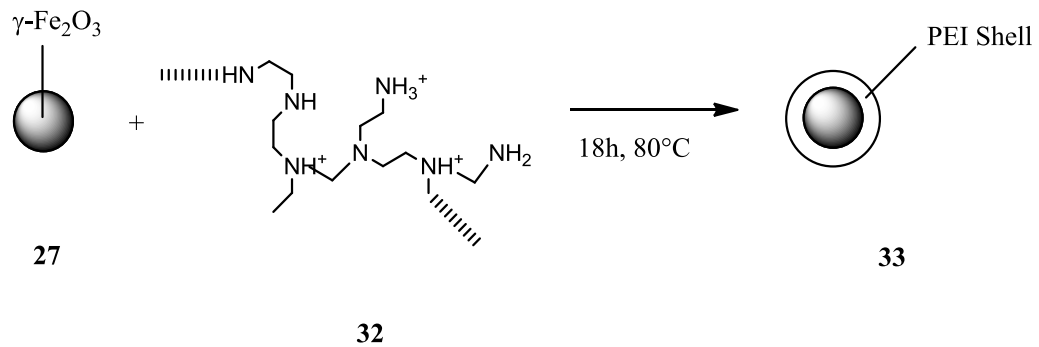
## Aminofunktionalisierung der $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{@SiO}_2$ -Nanopartikel



Die Aminofunktionalisierung der Nanopartikel erfolgte gemäß der Vorschrift von AN-HUI LU *et al.*<sup>[36]</sup>

$\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{@SiO}_2$ -Nanopartikel (**30**, 0,35 g) wurden durch Ultraschallbehandlung in Ethanol (100 mL) dispergiert und anschließend mit (3-Aminopropyl)triethoxysilan (3-APTES) (**20**, 6 mL, 25,64 mmol) versetzt. Die Reaktion fand unter Schutzatmosphäre ( $\text{N}_2$ ) statt. Die Reaktionslösung wurde für 48 h bei 80 °C im Ultraschallbad belassen. Die hellbraunen Partikel wurden mit einem Neodymmagneten (1,3 T) abgetrennt, mit Wasser und Ethanol gewaschen und 12 h im Vakuum getrocknet. Die Ausbeute betrug 0,40 g (**31**).

## Beschichtung von $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Nanopartikel mit Polyethylenimin (PEI)



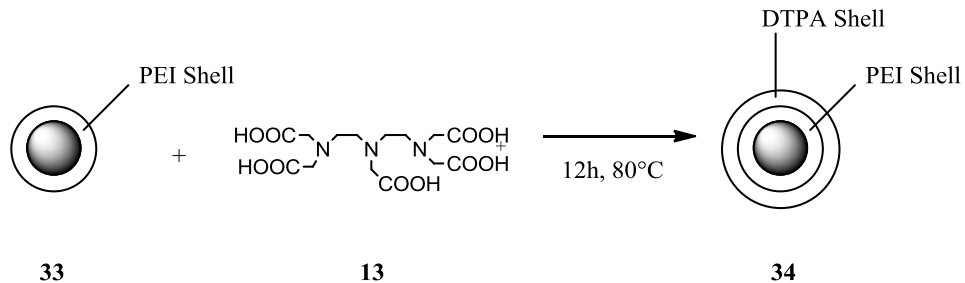
Beschichtung von  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Nanopartikel mit PEI erfolgte gemäß der Vorschrift von A. F. THÜNEMANN *et al.*<sup>[137]</sup>

$\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Partikel (**27**, 0,4 g, 2,5 mmol) wurden mit einer PEI-Lösung (**32**, 0,5 mL 50 % (w/v) in 20 mL Wasser) versetzt. Die Suspension wurde für 18 h und 80 °C im Ultraschallbad behandelt. Der entstandene, braune Feststoff wurde mit einem Neodymmagneten (1,3 T) von der Lösung abgetrennt, zwei Mal mit Wasser gewaschen und 3 d bei 45 °C im Trockenschrank gelagert. Die Ausbeute betrug 352,6 mg (**33**).

Analog wurde diese Synthese ein weiteres Mal durchgeführt:

Ansatz 2: 0,4 g  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Partikel, 1 mL PEI-Lösung (50 % w/v in Wasser), 20 mL Wasser, Ausbeute 0,34 g

## Beschichtung von $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-PEI-Nanopartikel mit DTPA



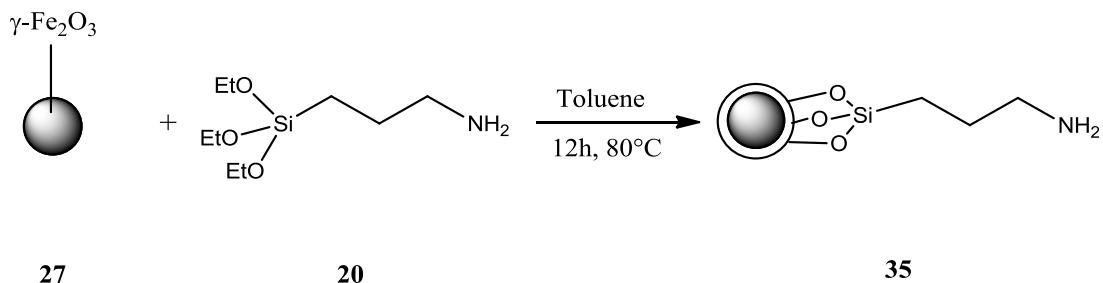
Die Beschichtung von  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-PEI-Nanopartikel mit DTPA erfolgte gemäß der Vorschrift von A. F. THÜNEMANN *et al.*<sup>[137]</sup>

$\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-PEI-Nanopartikel (**33**, 0,171 g) wurden mit einer Lösung aus DTPA (**13**, 0,125 g, 0,32 mmol) in Wasser (20 mL, pH 10 mit NaOH-Lösung) versetzt. Diese Suspension wurde 12 h bei 80 °C unter Rückfluss im Ultraschallbad dispergiert. Anschließend wurde der braune Feststoff mit einem Neodymmagneten (1,3 T) abgetrennt, dreimal mit Wasser gewaschen und über Nacht bei 50 °C im Trockenschrank gelagert. Die Ausbeute betrug 0,162 g (**34**).

Analog wurde diese Synthese ein weiteres Mal durchgeführt:

Ansatz 2: 0,17 g  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-PEI-Partikel, 0,125 g DTPA (0,32 mmol) in 20 mL Wasser (pH 10 mit NaOH-Lösung), Ausbeute 0,164 g

## Aminofunktionalisierung der $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Nanopartikel



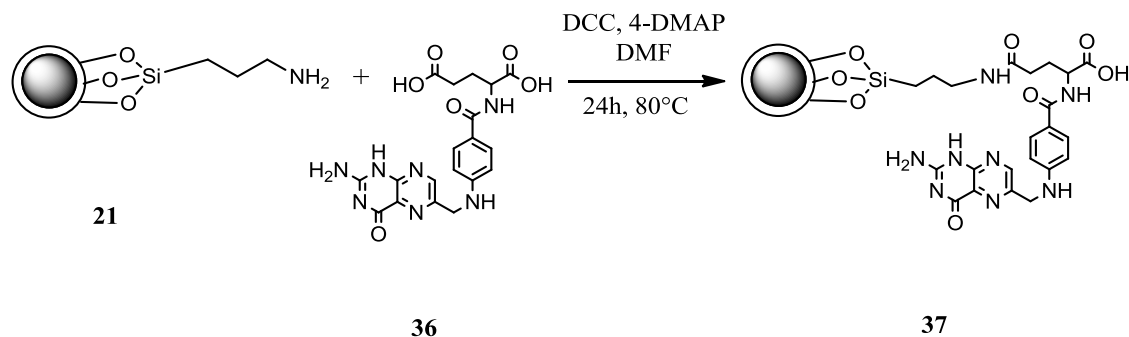
Die Aminofunktionalisierung der Nanopartikel erfolgte gemäß der Vorschrift von AN-HUI LU *et al.*<sup>[36]</sup>

$\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Nanopartikel (**27**, 1 g, 0,63 mmol) wurden durch Ultraschallbehandlung in Toluol (40 mL) dispergiert und anschließend mit (3-Aminopropyl)triethoxysilan (3-APTES) (**20**, 2,5 mL, 10,68 mmol) versetzt. Während der Reaktion wurde mit Stickstoffgas gespült. Die Reaktionslösung wurde für 12 h bei 80 °C im Ultraschallbad belassen. Die hellbraunen Partikel wurden mit einem Neodymmagneten (1,3 T) abgetrennt, mit Toluol und Diethylether gewaschen und 12 h im Vakuum getrocknet. Die Ausbeute betrug 1,027 g (**35**).

Analog wurde diese Synthese ein weiteres Mal durchgeführt:

Ansatz 2:  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Partikel (1 g, 0,63 mmol), 3-APTES (5 mL, 21,37 mmol), Ausbeute 1,063 g

## Verknüpfung von Folsäure mit Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Nanopartikel

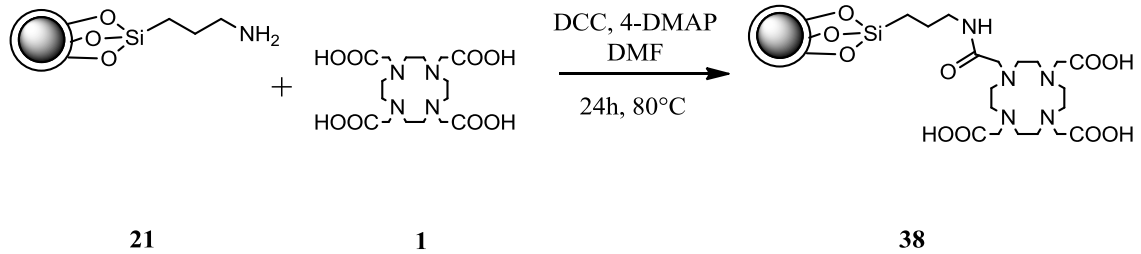


Die Verknüpfung von Folsäure mit Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Nanopartikel erfolgte gemäß der Vorschrift von W. STEGLICH *et al.*<sup>[138]</sup>

Aminofunktionalisierte Magnetit-Nanopartikel (**21**, 0,15 g) wurden durch Ultraschallbehandlung in DMF (300 mL) suspendiert. In der Reaktionslösung wurden nun Dicyclohexylcarbodiimid (DCC, 0,39 g, 0,19 mmol) und 4-(Dimethylamino)-pyridin (4-DMAP, 0,18 g, 1,5 mmol) gelöst. Dazu wurde eine Lösung aus Folsäure (**36**, 0,11 g, 0,25 mmol) in DMF (20 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 24 h in Dunkelheit bei 22 °C (Raumtemperatur) dispergiert. Die hellbraunen Partikel wurden mit einem Neodymmagneten (1,3 T) abgetrennt, zweimal mit DMF gewaschen und für 12 h im Vakuum getrocknet. Die Ausbeute betrug 0,153 g (**37**).



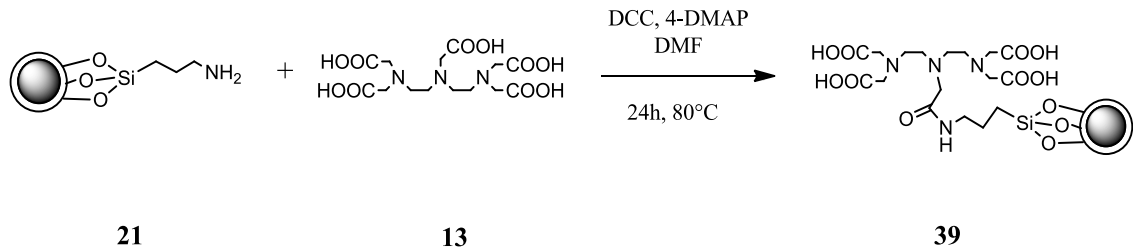
## Verknüpfung von DOTA mit Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Nanopartikel



Die Verknüpfung von DOTA mit Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Nanopartikel erfolgte gemäß der Vorschrift von W. STEGLICH *et al.*<sup>[138]</sup>

Aminofunktionalisierte Magnetit-Nanopartikel (**21**, 0,15 g) wurden durch Ultraschallbehandlung in DMF (300 mL) suspendiert. In der Reaktionslösung wurden nun DCC (0,39 g, 0,19 mmol) und 4-DMAP (0,18 g, 1,5 mmol) gelöst. Dazu wurde eine Lösung aus DOTA (**1**, 0,1 g, 0,25 mmol), gelöst in heißem DMF (20 mL, 120 °C), gegeben. Die Reaktionslösung wurde 24 h bei 80 °C dispergiert. Die braunen Partikel wurden mit einem Neodymmagneten (1,3 T) abgetrennt, zweimal mit DMF gewaschen und für 12 h im Vakuum getrocknet. Die Ausbeute betrug 0,152 g (**38**).

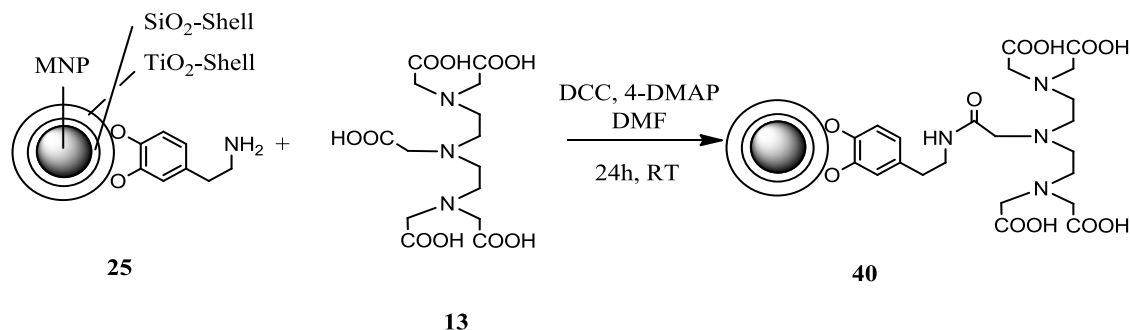
## Verknüpfung von DTPA mit Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Nanopartikel



Die Verknüpfung von DTPA mit Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Nanopartikel erfolgte gemäß der Vorschrift von W. STEGLICH *et al.*<sup>[138]</sup>

Aminofunktionalisierte Magnetit-Nanopartikel (**21**, 0,3 g) wurden durch Ultraschallbehandlung in DMF (50 mL) suspendiert. In der Reaktionslösung wurden nun DCC (0,78 g, 0,38 mmol) und 4-DMAP (0,36 g, 3 mmol) gelöst. Dazu wurde eine Lösung aus DTPA (**13**, 1,55 g, 39 mmol), gelöst in heißem DMF (20 mL, 120 °C), gegeben. Die Reaktionslösung wurde 24 h bei 80 °C dispergiert. Die braunen Partikel wurden mit einem Neodymmagneten (1,3 T) abgetrennt, zweimal mit DMF gewaschen und für 12 h im Vakuum getrocknet. Die Ausbeute betrug 0,305 g (**39**).

## Verknüpfung von DTPA mit Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>@TiO<sub>2</sub>-Dopamin-Nanopartikel



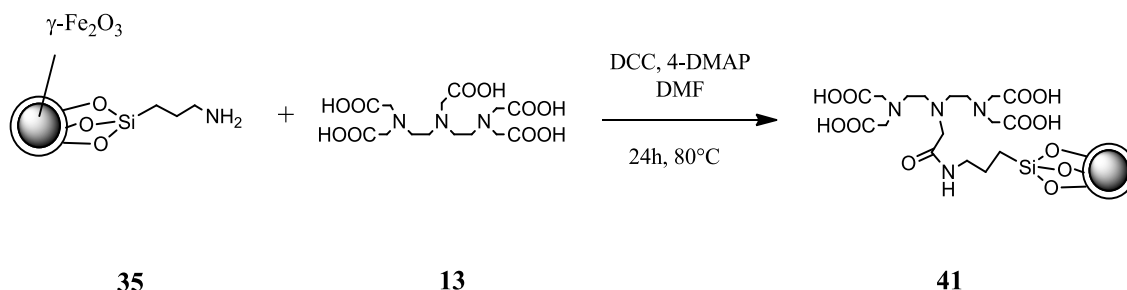
Die Verknüpfung von DTPA mit Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>@TiO<sub>2</sub>-Dopamin-Nanopartikel erfolgte gemäß der Vorschrift von W. STEGLICH *et al.*<sup>[138]</sup>

Dopamin funktionalisierte Nanopartikel (**25**, 0,05 g) wurden durch Ultraschallbehandlung in DMF (30 mL) suspendiert. In der Reaktionslösung wurden nun DCC (0,13 g, 0,63 mmol) und 4-DMAP (0,06 g, 0,5 mmol) gelöst. Dazu wurde eine Lösung aus DTPA (**13**, 0,13 g, 0,33 mmol), gelöst in heißem DMF (10 mL, 120 °C), gegeben. Die Reaktionslösung wurde 24 h bei 22 °C (Raumtemperatur) dispergiert. Die hellbraunen Partikel wurden mit einem Neodymmagneten (1,3 T) abgetrennt, zweimal mit DMF gewaschen und für 12 h im Vakuum getrocknet. Die Ausbeute betrug 0,051 g (**40**).

Analog wurde diese Synthese ein weiteres Mal durchgeführt:

Ansatz 2: 15 mg Nanopartikel, 39 mg DCC (0,18 mmol), 18 mg 4-DMAP (0,15 mmol), 39 mg DTPA (0,1 mmol), Ausbeute 10 mg Nanopartikel.

## Verknüpfung von DTPA mit aminofunktionalisierten $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Nanopartikel



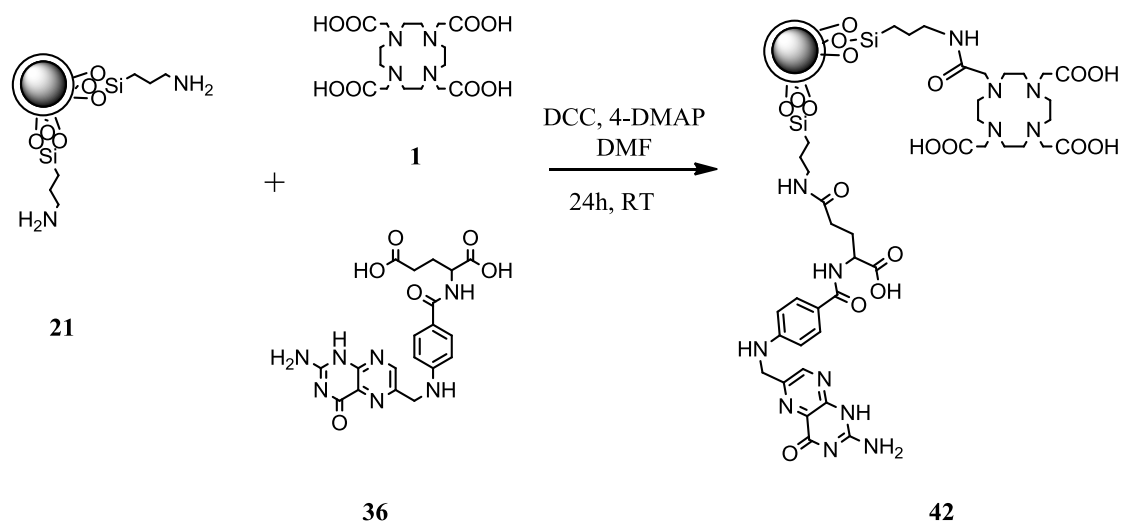
Die Verknüpfung von DTPA mit aminofunktionalisierten  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Nanopartikeln erfolgte gemäß der Vorschrift von W. STEGLICH *et al.*<sup>[138]</sup>

Aminofunktionalisierte Maghemit-Nanopartikel (**35**, 2 g) wurden durch Ultraschallbehandlung in DMF (200 mL) suspendiert. In der Reaktionslösung wurden nun DCC (0,13 g, 0,63 mmol) und 4-DMAP (0,06 g, 0,5 mmol) gelöst. Dazu wurde eine Lösung aus DTPA (**13**, 0,6 g, 1,5 mmol), gelöst in heißem DMF (20 mL, 120 °C), gegeben. Die Reaktionslösung wurde 24 h bei 80 °C dispergiert. Die hellbraunen Partikel wurden mit einem Neodymmagneten (1,3 T) abgetrennt, zweimal mit DMF gewaschen und für 12 h im Vakuum getrocknet. Die Ausbeute betrug 0,21 g (**62**).

Analog wurde diese Synthese ein weiteres Mal durchgeführt:

Ansatz 2: 0,2 g Nanopartikel, 0,13 g DCC (0,63 mmol), 0,06 g 4-DMAP (0,5 mmol), 0,6 g DTPA (1,5 mmol), Ausbeute 0,22 g Nanopartikel.

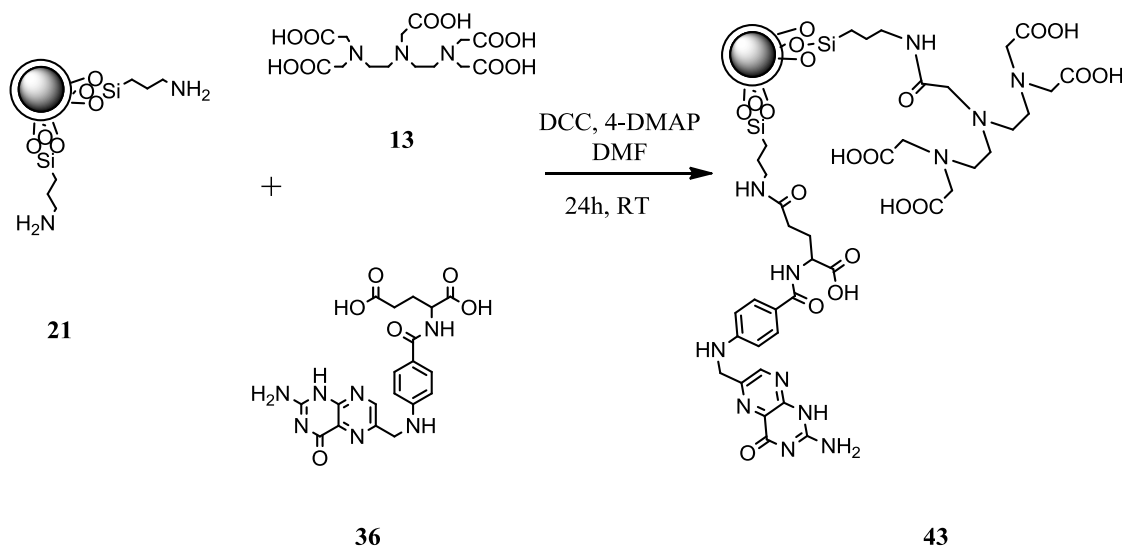
## Verknüpfung von DOTA und Folsäure mit Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Nanopartikeln



Die Verknüpfung von DOTA und Folsäure mit Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Nanopartikeln erfolgte gemäß der Vorschrift von W. STEGLICH *et al.*<sup>[138]</sup>

Aminofunktionalisierte Magnetit-Nanopartikel (**21**, 0,15 g) wurden durch Ultraschallbehandlung in DMF (300 mL) suspendiert. In der Reaktionslösung wurden nun DCC (0,39 g, 0,19 mmol) und 4-DMAP (0,18 g, 1,5 mmol) gelöst. Dazu wurde eine Lösung aus DOTA (**1**, 0,05 g, 0,125 mmol), gelöst in heißem DMF (20 mL, 120 °C), gegeben. Unmittelbar darauf wurde eine Lösung aus Folsäure (**36**, 0,055 g, 0,125 mmol) in DMF (20 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 24 h bei 22 °C (Raumtemperatur) unter Lichtausschluss dispergiert. Die hellbraunen Partikel wurden mit einem Neodymmagneten (1,3 T) abgetrennt, zweimal mit DMF gewaschen und für 12 h im Vakuum getrocknet. Die Ausbeute betrug 0,153 g (**42**).

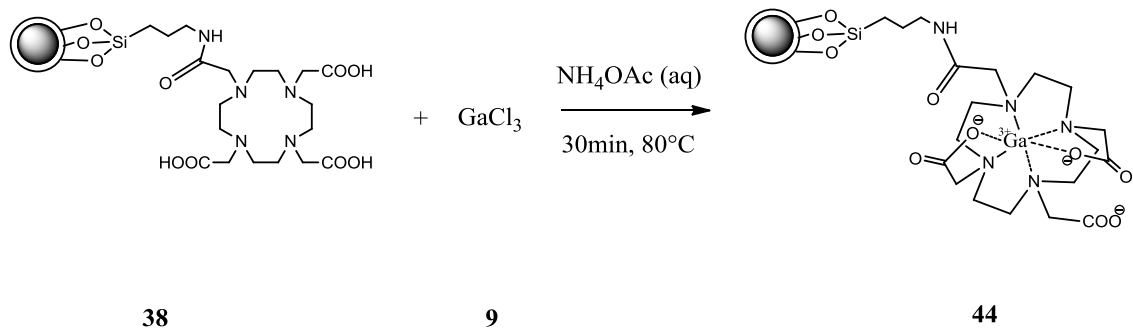
## Verknüpfung von DTPA und Folsäure mit Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Nanopartikel



Die Verknüpfung von DTPA und Folsäure mit Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Nanopartikel erfolgte gemäß der Vorschrift von W. STEGLICH *et al.*<sup>[138]</sup>

Aminofunktionalisierte Magnetit-Nanopartikel (**21**, 0,15 g) wurden durch Ultraschallbehandlung in DMF (300 mL) suspendiert. In der Reaktionslösung wurden nun DCC (0,39 g, 0,19 mmol) und 4-DMAP (0,18 g, 1,5 mmol) gelöst. Dazu wurde eine Lösung aus DTPA (**13**, 0,05 g, 0,125 mmol), gelöst in heißem DMF (20 mL, 120 °C), gegeben. Unmittelbar darauf wurde eine Lösung aus Folsäure (**36**, 0,055 g, 0,125 mmol) in DMF (20 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 24 h bei 22 °C (Raumtemperatur) unter Lichtausschluss dispergiert. Die hellbraunen Partikel wurden mit einem Neodymmagneten (1,3 T) abgetrennt, zweimal mit DMF gewaschen und für 12 h im Vakuum getrocknet. Die Ausbeute betrug 0,153 g (**43**).

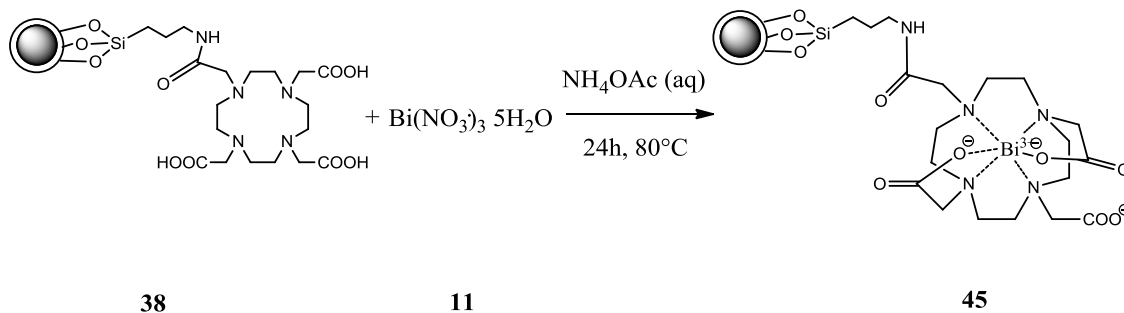
## Komplexierung von Ga(III) in auf Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Nanopartikel aufgebrachtem DOTA



Die Synthese des Ga-DOTA-Komplexes erfolgte gemäß der Vorschrift von VIOLA *et al.*<sup>[131]</sup>

Galium(III)-chlorid (**9**, 0,179 g, 1 mmol) wurde in Ammoniumacetat-Puffer (100 mL, 0,2 M) gelöst und mit DOTA funktionalisierten Magnetit-Nanopartikeln (**38**, 0,2 g) versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 30 min bei 80 °C im Ultraschallbad dispergiert. Die braunen Partikel wurden mit einem Neodymmagneten (1,3 T) abgetrennt, zweimal mit Wasser gewaschen und für 12 h im Vakuum getrocknet. Die Ausbeute betrug 0,201 g (**44**).

## Komplexierung von Bi(III) in auf Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Nanopartikel aufgebrachtem DOTA

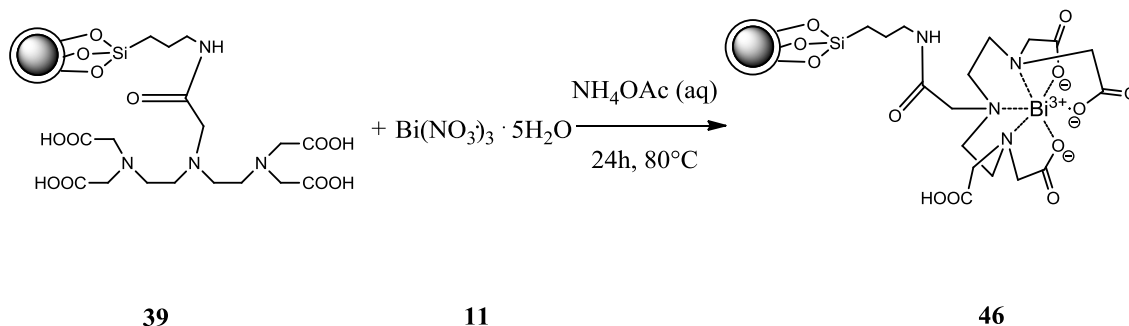


Die Synthese des Bi-DOTA-Komplexes erfolgte gemäß der Vorschrift von VIOLA *et al.*<sup>[131]</sup>

Bi(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·5 H<sub>2</sub>O (**11**, 0,17 g, 0,35 mmol) wurde in Ammoniumacetat-Puffer (100 mL, 0,2 M) gelöst und mit DOTA funktionalisierten Magnetit-Nanopartikeln (**38**, 0,1 g) versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 24 h bei 80 °C im Ultraschallbad dispergiert. Die braunen Partikel wurden mit einem Neodymmagneten (1,3 T) abgetrennt, zweimal mit Wasser gewaschen und für 12 h im Vakuum getrocknet. Die Ausbeute betrug 0,101 g (**45**).



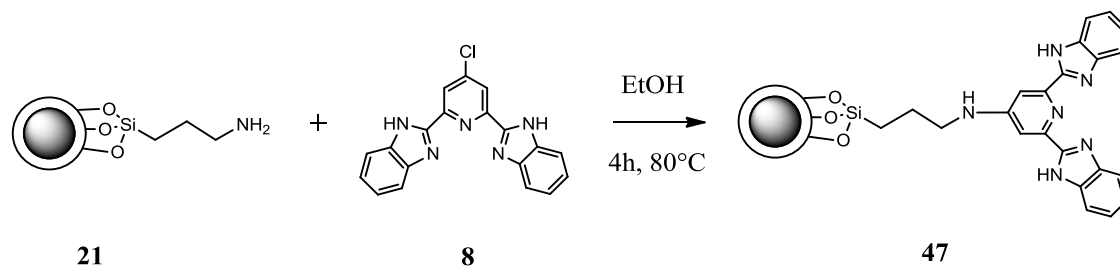
## Komplexierung von Bi(III) in auf Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Nanopartikel aufgebrachtem DTPA



Die Synthese des Bi-DOTA-Komplexes erfolgte gemäß der Vorschrift von VIOLA *et al.*<sup>[131]</sup>

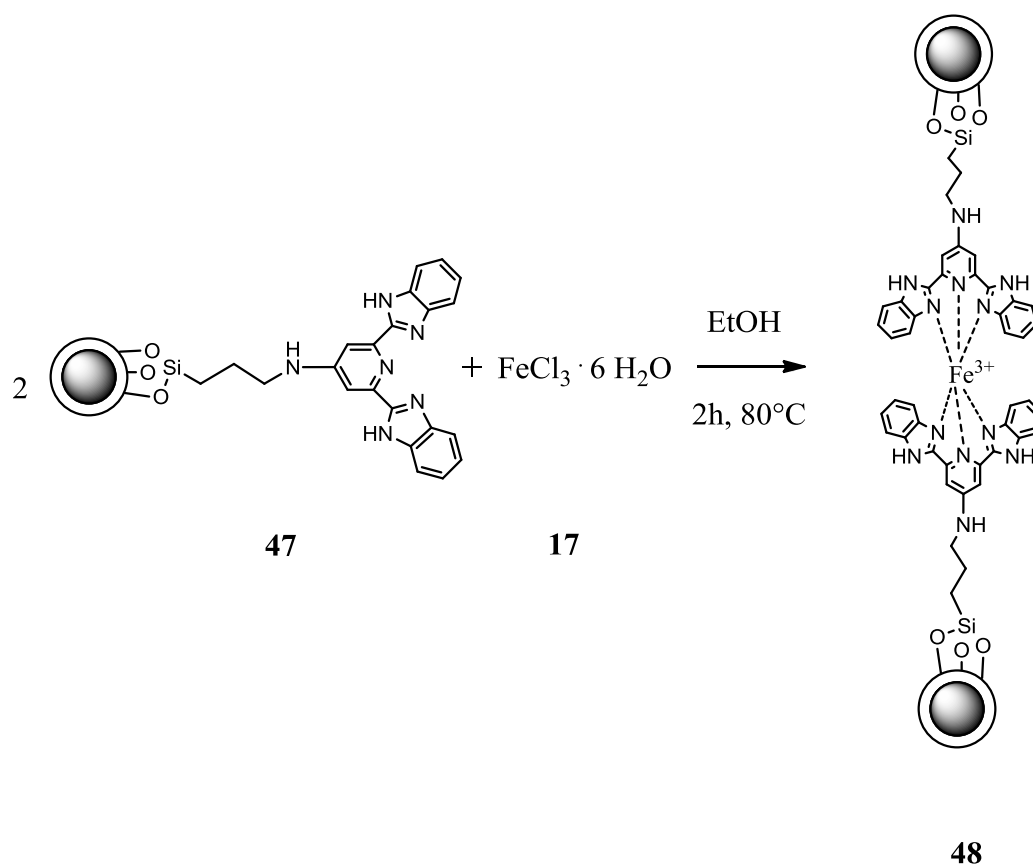
Bi(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·5H<sub>2</sub>O (**11**, 0,17 g, 0,35 mmol) wurde in Ammoniumacetat-Puffer (100 mL, 0,2 M) gelöst und mit DTPA funktionalisierten Magnetit-Nanopartikeln (**39**, 0,1 g) versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 24 h bei 80 °C im Ultraschallbad dispergiert. Die braunen Partikel wurden mit einem Neodymmagneten (1,3 T) abgetrennt, zweimal mit Wasser gewaschen und für 12 h im Vakuum getrocknet. Die Ausbeute betrug 0,101 g (**46**).

## Verknüpfung von Cl-bzimpy mit Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Nanopartikel



Cl-bzimpy (**8**, 0,06 g, 0,2 mmol) wurde in EtOH (20 mL) gelöst. Hierzu wurden aminofunktionalisierte Magnetit-Nanopartikel (**21**, 0,03 g) gegeben und für 4 h bei 80 °C im Ultraschallbad dispergiert. Die braunen Partikel wurden mit einem Neodymmagneten (1,3 T) abgetrennt, zweimal mit EtOH gewaschen und für 12 h im Vakuum getrocknet. Die Ausbeute betrug 0,029 g (**47**).

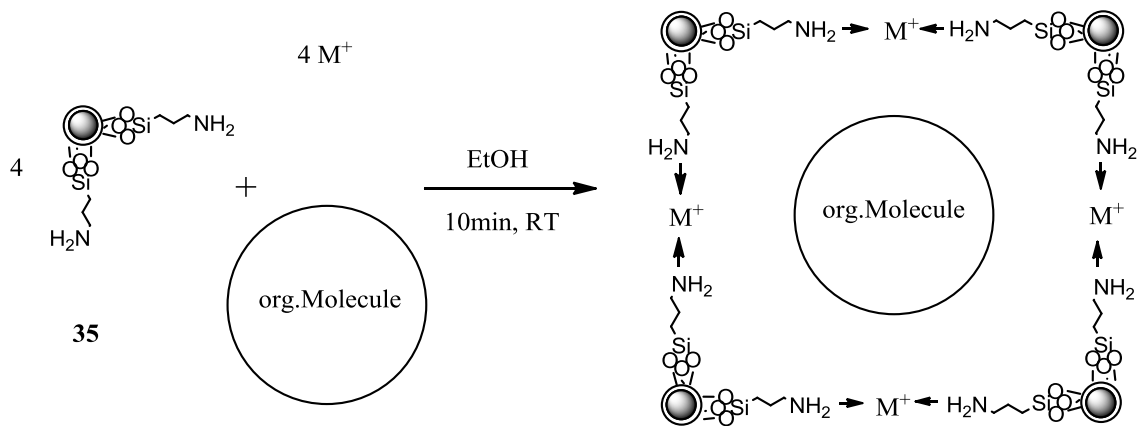
## Verbrückung von Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-(Cl-bzimpy)-Nanopartikeln mit Fe(III)-Ionen untereinander



Die Verbrückung von Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-(Cl-bzimpy)-Nanopartikel mit Fe(III)-Ionen untereinander erfolgte gemäß der Vorschrift von ADDISON et al.<sup>[134]</sup>

Mit Cl-bzimpy funktionalisierte Magnetit-Nanopartikel (**47**, 0,02 g) wurden in EtOH (40 mL) gelöst und mit FeCl<sub>3</sub>·6 H<sub>2</sub>O (**17**, 0,27 g, 1 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wurde 2 h bei 80 °C im Ultraschallbad dispergiert. Die braunen Partikel wurden mit einem Neodymmagneten (1,3 T) abgetrennt, zweimal mit EtOH gewaschen und für 12 h im Vakuum getrocknet. Die Ausbeute betrug 0,025 g (**48**).

## Bildung von $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Nanopartikel-Cluster mit Einschluss von organischen Molekülen



$M^+$  = Metal -Ion,  $Zn^{2+}$  or  $Fe^{3+}$

org.Molecule = Cumarin or Aesculin

Aufgrund der Vermutung, dass sich durch Zugabe von Metall-Ionen Clusterverbände von Nanopartikeln bilden, wurde versucht, organische Moleküle in diese Cluster einzuschließen. In diesem Fall wurden die Fluoreszenzmittel Cumarin und Aesculin verwendet, welche durch Verringerung des pH-Wertes wieder freigegeben werden können (drug release system).

Aminofunktionalisierte Maghemit-Nanopartikel (**35**, 0,125 g) wurden durch Ultraschallbehandlung in EtOH (100 mL) suspendiert. In die Reaktionslösung wurde Cumarin (0,6 g, 4,1 mmol) gegeben. Nachdem sich das Cumarin gelöst hatte, wurde die Reaktionslösung auf zwei Bechergläser aufgeteilt. In Becherglas A) wurde  $FeCl_3 \cdot 6 H_2O$  (0,27 g, 1 mmol) gelöst, in Becherglas B) wurden keine weiteren Substanzen gelöst. Beide Reaktionslösungen wurden weitere 10 min im Ultraschallbad belassen. Bei Anlegen eines Neodymmagneten (1,3 T) an die Bechergläser, war zu erkennen, dass die Nanopartikel in A) deutlich schneller angezogen wurden (3 min) als die in B) (7 min), woraus zu schließen war, dass sich bei A) Cluster gebildet haben. Die hellbraunen Partikel aus beiden Gläsern wurden zweimal mit EtOH gewaschen und für 12 h im Vakuum getrocknet. Die Ausbeute aus A) betrug 0,0628 g, die aus B) 0,0619 g (**49**).

Analog wurde ein zweiter Ansatz in etwas abgeänderter Form durchgeführt:

In drei Bechergläsern wurden jeweils 0,2 g Nanopartikel (**35**) in EtOH (100 mL) dispergiert. Dazu wurden gegeben:

Becherglas A) Aesculin Hydrat (0,2 g, 0,6 mmol)

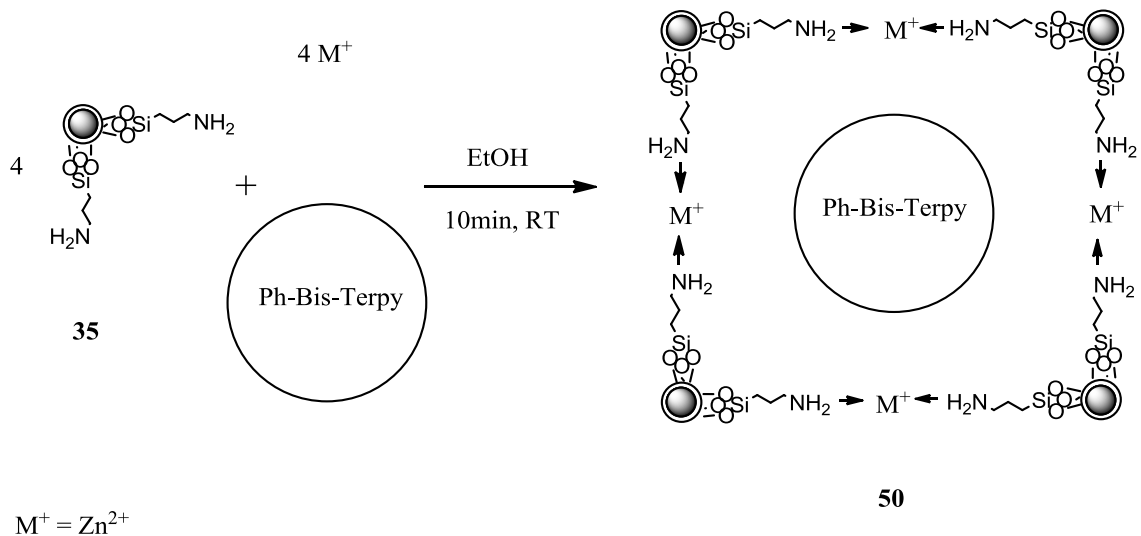
Becherglas B) Aesculin Hydrat (0,2 g, 0,6 mmol),  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$  (0,26 g, 1 mmol)

Becherglas C)  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$  (0,26 g, 1 mmol)

Hier wurde anstatt eines Eisensalzes ein Zinksalz verwendet, da Zink mit Aesculin keine Komplexe bildet, jedoch genügend positive Ladung trägt, um die Nanopartikel Clusterverbände ausbilden lassen zu können.

Bei Anlegen eines Neodymmagneten (1,3 T) an die Bechergläser, war zu erkennen, dass die Nanopartikel in B) und C) deutlich schneller angezogen wurden (3 min) als die in A) (7 min), woraus zu schließen war, dass sich bei B) und C) Cluster gebildet haben. Die hellbraunen Partikel aus den drei Gläsern wurden zweimal mit EtOH gewaschen und für 12 h im Vakuum getrocknet. Die Ausbeuten betragen: A) 0,18 g; B) 0,2 g; C) 0,2 g (**49**).

## Bildung von $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Nanopartikel-Cluster mit Einschluss von Ph-Bis-Terpy



Aufgrund der Vermutung, dass durch Zugabe von Metall-Ionen sich Clusterverbände von Nanopartikel bilden, wurde versucht Ph-Bis-Terpy in diese Cluster einzuschließen. Durch eine pH-Wert-Änderung in den sauren Bereich lassen sich dann diese Moleküle freigeben. Anschließende Zugabe von Eisenionen würde die Moleküle in Form eines tiefblauen Komplexes ausfallen lassen, der mit bloßem Auge sichtbar wäre.

Es wurden 3 Bechergläser aufgebaut mit jeweils 0,15 g Nanopartikel (Substanz **35**), welche in 100 mL EtOH im Ultraschallbad dispergiert wurden. Dazu wurden gegeben:

Becherglas A) Ph-Bis-Terpy (0,06 g, 0,1 mmol)

Becherglas B) Ph-Bis-Terpy (0,06 g, 0,1 mmol), Zn(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·4 H<sub>2</sub>O (0,26 g, 1 mmol)

Becherglas C) Zn(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·4 H<sub>2</sub>O (0,26 g, 1 mmol)

Hier wurde anstatt eines Eisensalzes ein Zinksalz benutzt, da Zink mit Ph-Bis-Terpy keine farbigen Komplexe bildet, jedoch genügend positive Ladung trägt, um die Nanopartikel Clusterverbände ausbilden zu lassen.

Bei Anlegen eines Neodymmagneten (1,3 T) an die Bechergläser, war zu erkennen, dass die Nanopartikel in B) und C) deutlich schneller angezogen wurden (3 min) als die in A) (7 min), woraus zu schließen war, dass sich bei B) und C) Cluster gebildet haben. Die hellbraunen Partikel aus den drei Gläsern wurden zweimal mit EtOH gewaschen und für 12 h im Vakuum getrocknet. Die Ausbeuten betragen: A) 0,18 g; B) 0,2 g; C) 0,2 g (**50**).

## Dispergierversuche in Krebs-Ringer-Puffer

In vier kleinen Plastikgläschen á 2 mL wurden folgende Produkte in einer Krebs-Ringer-Pufferlösung (pH 7,4) dispergiert. Anschließend wurde das Verhalten auf einen angelegten Magneten beobachtet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Dispergierversuche in Krebs-Ringer-Puffer.

	Dispergierverhalten	Zeit bis zum Klarpunkt mit Neodymmagneten 1,26-1,29 T	Zeit bis zum Klarpunkt mit Neodymmagneten 1,32-1,37 T
$\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{-APTES}$ (1 mg)	gut und schnell	sofort	sofort
$\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{-APTES}$ (1 mg) + $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ (0,026 g, 1 mmol)	weniger gut und langsam	sofort	sofort
$\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{-APTES-}$ $\text{DTPA}$ (1 mg)	gut und schnell	sofort	sofort
$\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{-APTES-}$ $\text{DTPA}$ (1 mg) + $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ (0,026 g, 1 mmol)	weniger gut und langsam	sofort	sofort

## Dispergierversuche von Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-Nanopartikeln in verschiedenen Lösungsmitteln

Es wurden jeweils 1 mg Nanopartikel in 10 mL Probengläschen abgewogen und mit verschiedenen Lösungsmitteln aufgefüllt, um die Dispergierbarkeit der Nanopartikel zu überprüfen. Dazu wurden die gefüllten Probengläser jeweils 5 min im Ultraschallbad belassen. Folgend eine Auflistung der verschiedenen Lösungsmittel, deren Dispergierverhalten und die Reaktion auf einen 1,3 T Neodymmagneten:

Tabelle 4: Dispergierversuche von Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-Nanopartikel in verschiedenen Lösungsmitteln.

	Dispergierverhalten	Zeit [min] bis zum Klarpunkt mit Neodymmagneten 1,3 T	Zusätzlicher Kommentar
Wasser (pH 7)	gut und schnell	8	-
EtOH	gut und schnell	9	-
Acetonitril	gut und schnell	9	-
2-Propanol	gut und schnell	9	-
DMF	gut und schnell	8	-
n-Pentanol	gut und schnell	15	-
THF	gut und schnell, sedimentiert schnell	2	Schnelles magn. Abziehen durch schnelle Sedimentation
Diethylether	gut und schnell, sedimentiert schnell	2	Schnelles magn. Abziehen durch schnelle Sedimentation
Heptan	gut und schnell, sedimentiert schnell	1	Schnelles magn. Abziehen durch schnelle Sedimentation
Toluol	gut und schnell, sedimentiert schnell	1	Schnelles magn. Abziehen durch schnelle Sedimentation



## Dispergierversuche von verschiedenen funktionalisierten Nanopartikeln in Wasser und DMF

Es wurden jeweils 1 mg Nanopartikel in 10 mL Probengläschen abgewogen und jeweils mit Wasser oder DMF aufgefüllt um die Dispergierbarkeit zu überprüfen. Dazu wurden die gefüllten Probengläser jeweils 5 min im Ultraschallbad belassen. Folgend eine Auflistung der Probengläser mit den verschiedenen Nanopartikeln und Lösungsmitteln, deren Dispergierverhalten und die Reaktion auf einen 1,3 T Neodymmagneten:

Tabelle 5: Dispergierversuche von verschiedenen funktionalisierten Nanopartikeln in Wasser und DMF.

Probe	Lösungs- mittel	Dispergierverhalten	Zeit [min] bis zum Klarpunkt mit Neodymmagneten 1,3 T
Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> @SiO <sub>2</sub>	Wasser	gut und schnell	8
	DMF	gut und schnell	8
Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> @SiO <sub>2</sub> @TiO <sub>2</sub>	Wasser	gut und schnell	8
	DMF	gut und schnell	8
Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> @SiO <sub>2</sub> -APTES	Wasser	gut und schnell	6
	DMF	gut und schnell	6
Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> @SiO <sub>2</sub> -Dopamin	Wasser	gut und schnell	4
	DMF	gut und schnell	4
Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> @SiO <sub>2</sub> @TiO <sub>2</sub> - Dopamin	Wasser	gut und schnell	4
	DMF	gut und schnell	4
γ-Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Wasser	gut und schnell	15
	DMF	gut und schnell	15
γ-Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> -Undecansäure	Wasser	gut und schnell	10
	DMF	gut und schnell	5
γ-Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> @SiO <sub>2</sub> -APTES	Wasser	gut und schnell	6
	DMF	gut und schnell	6
γ-Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> @SiO <sub>2</sub> -DTPA	Wasser	gut und schnell	4
	DMF	gut und schnell	4
γ-Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> -PEI	Wasser	gut und schnell	3
	DMF	gut und schnell	3
γ-Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> -PEI-DTPA	Wasser	gut und schnell	4
	DMF	gut und schnell	4

## Dispergierversuche von verschiedenen funktionalisierten Nanopartikeln in Wasser bei verschiedenen pH-Werten

Es wurden jeweils 1 mg Nanopartikel in 10 mL Probengläschen abgewogen und mit Wasser verschiedener pH-Werte aufgefüllt, um die Dispergierbarkeit der Partikel zu überprüfen. Dazu wurden die gefüllten Probengläser jeweils 5 min im Ultraschallbad belassen. Folgend eine Auflistung der Schnappdeckelgläser mit den verschiedenen Nanopartikeln und pH-Werten, deren Dispergierverhalten und die Reaktion auf einen 1,3 T Neodymmagneten:

Tabelle 6: Verhalten von verschiedenen funktionalisierten Nanopartikel in Wasser bei verschiedenen pH-Werten. Der erste Wert gibt die Zeit in Minuten bis zur klaren Lösung an, der zweite Wert, die Zeit in Minuten bis zur klaren und farblosen Lösung.

		Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> @SiO <sub>2</sub> - APTES	γ-Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	γ-Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> @SiO <sub>2</sub> - APTES
pH 1	klar	1	3	5	1
	klar - farblos	4	7	13	12
pH 3	klar	1	3	5	3
	klar - farblos	4	7	13	15
pH 7	klar	2	5	5	7
	klar - farblos	5	8	15	16
pH 9	klar	1	2	5	3
	klar - farblos	4	5	15	15
pH 10	klar	1	2	5	3
	klar - farblos	4	5	15	15
pH 14	klar	1	6	7	4
	klar - farblos	4	10	17	14

## **Prüfen der UV-Aktivität von Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>@TiO<sub>2</sub>-Nanopartikel in einer Methylenblau-Lösung<sup>[135]</sup>**

Es wurden jeweils drei 10 mL Probengläschen mit 10 mL 10<sup>-5</sup> molare Methylenblau-Lösung gefüllt. In Gläschen A) und B) wurden 1 mg Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>@TiO<sub>2</sub>-Nanopartikel abgewogen, Gläschen C) dient zur Referenz. Die Gläschen wurden nun 1 h im Ultraschallbad belassen und mit UV-Licht bestrahlt. A) wurde in Alufolie eingewickelt, so dass die Nanopartikel keine UV-Energie zur Zersetzung des Methylenblaus zur Verfügung hatten. Anschließend wurden alle drei Lösungen durch einen jeweils neuen Filter (PTFE Membran 0,1 µm, PURADISC Disposable Filter Device) gespritzt, mit einem Neodymmagneten (1,3 T) von den restlichen Nanopartikeln befreit und im UV-Vis Spektrometer vermessen.

## 4 Auswertung

### 4.1 Messmethoden

Im Folgenden werden die zur Charakterisierung der synthetisierten Verbindungen verwendeten Analysemethoden aufgelistet. Am Ende findet sich jeweils eine kurze Zusammenfassung über den Erfolg der Synthesen. Spektren, die nicht im Text aufgeführt sind, können dem Anhang entnommen werden. Falls nicht anders gekennzeichnet, fanden die Messungen an der Leibniz Universität Hannover in den Instituten für Anorganische, Organische und Physikalische Chemie statt.

#### Infrarotspektroskopie

Infrarotspektroskopische-Aufnahmen wurden in Form von KBr-Presslingen mit einem Bruker Tensor 27 im Bereich von  $4000 - 250 \text{ cm}^{-1}$  gemessen.

#### Thermogravimetrische Untersuchungen

Alle hergestellten und funktionalisierten Produkte wurden thermogravimetrisch untersucht, um Informationen über den Funktionalisierungsgrad zu erhalten. Dabei wurde jeweils nach einem Funktionalisierungsschritt eine thermogravimetrische Untersuchung (TG) durchgeführt und mit den TG-Daten der Vorstufe verglichen. Mit dieser Methode konnte der Erfolg der Aufbringung einer bestimmten Substanz auf die Nanopartikel überprüft werden.

Die Untersuchungen wurden an zwei vergleichbaren Geräten der Firma Netzsch durchgeführt (STA 429 [schwarz-weiß] und STA 409 [farbig]), wobei nur kleine Abweichungen von etwa 1 % und ca.  $20 \text{ }^\circ\text{C}$  Temperaturunterschied festgestellt werden konnten (siehe Abbildung 24). Die Vergleichbarkeit aller Messungen ist damit gewährleistet. Die Messungen wurden unter einem luftähnlichen Gasstrom (80 %  $\text{N}_2$  / 20 %  $\text{O}_2$ ) durchgeführt, eine Aufheizrate von  $5 \text{ K/min}$  gewählt und in einem Temperaturbereich von 40 bis  $1000 \text{ }^\circ\text{C}$  gemessen.

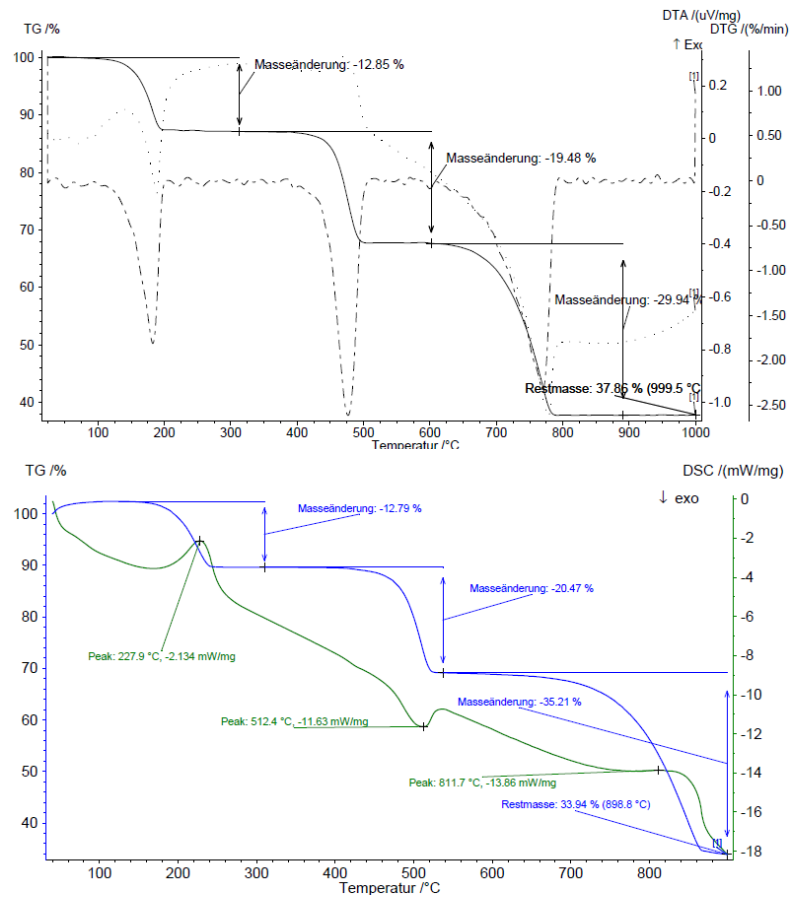


Abbildung 24: TG-Messungen von Calciumoxalat Monohydrat an den beiden verwendeten TG-Geräten.  
Oben: Netzsch 429 , unten: Netzsch 409.

## Elektronen-Spray-Ionisation – Massen Spektrometer (ESI-MS)

ESI-MS Messungen wurden an einem Micromas Q-Tof Premier Gerät aufgenommen.

## UV-Vis-Spektroskopie

UV-Vis-Spektren wurden an einem CARY 5E UV-Vis-NIR Spektrophotometer im Bereich von 400 – 800 nm aufgenommen.

## Induktives Heizen

Induktives Heizen von Magnetit-Nanopartikeln wurde mit einer Himmelwerk Hoch- und Mittelfrequenzanlage HU2000 mit den Parametern 364 kHz, 4 min durchgeführt. Die Messungen fanden in der Arbeitsgruppe Sajti, Nanomaterialien, Laser Zentrum Hannover statt.

## Dynamische Lichtstreuung- (DLS) und Zeta-Potential-Messungen

Die DLS- und Zetapotentialmessungen wurden an einem Zetasizer 6.01 Malvern Instruments aufgenommen. DLS-Messungen wurden durchgeführt, um die Größe der Nanopartikel zu bestimmen. Dabei ist zu beachten, dass nicht die Größe der Partikel, sondern der hydrodynamische Durchmesser  $d_{hydrodyn.}$ , welcher größer ist, angegeben wurde. Aus drei Messungen wurde der Mittelwert bestimmt und in einem Balkendiagramm (Anzahl [%] gegen Größe [nm]) wiedergegeben. Aus der Änderung des Zetapotentials kann auf eine erfolgreiche Funktionalisierung geschlossen werden, wenn eine Änderung bzgl. der Vorstufe festgestellt wurde. Weiterhin konnte die Stabilität der kolloidalen Lösung bestimmt werden (bei einem Potential über + 25 mV und unter – 25 mV stoßen sich die Partikel ab, so dass sie nicht aneinander anlagern und ausfallen). Bei den Messungen wurde jeweils 1 mg der zu untersuchenden Nanopartikel in ein 10 mL Schnappdeckelgläschen abgewogen und mit Wasser aufgefüllt. Der pH-Wert wurde auf 7 eingestellt. Alle Proben wurden zuvor 30 min im Ultraschallbad und nochmals unmittelbar vor der Messung 1 min dispergiert.

Tabelle 7: Ergebnisse der DLS und Zetapotentialmessungen der synthetisierten Produkte.

	$d_{\text{Hydrodyn.}}$ (Haupt-Anteil) [nm]	$d_{\text{Hydrodyn.}}$ (kleinste Größe) [nm]	Zeta-Potential [mV]
<b>Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub></b>	110	50	- 4,5
<b>Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub></b>	40	25	- 26,3
<b>Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-APTES</b>	60	50	22,7
<b>Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>@TiO<sub>2</sub></b>	80	60	< 50,0
<b>Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>@TiO<sub>2</sub>-Dopamin</b>	150	90	- 36,8
<b>Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-Dopamin</b>	180	100	- 39,5
<b><math>\gamma</math>-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub></b>	1010	800	- 8,5
<b><math>\gamma</math>-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Undecansäure</b>	1050	800	- 1,5
<b><math>\gamma</math>-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>@SiO<sub>2</sub></b>	70	20	- 35,0
<b><math>\gamma</math>-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>@SiO<sub>2</sub>-APTES</b>	700	500	18,4
<b><math>\gamma</math>-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-PEI</b>	60	30	48,2
<b><math>\gamma</math>-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-PEI-DTPA</b>	100	40	40,4
<b><math>\gamma</math>-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-APTES</b>	1100	1000	19,2
<b>Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Folsäure</b>	450	250	- 3,2
<b>Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-DOTA</b>	160	70	- 47,1
<b>Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-DTPA</b>	400	150	- 41,0
<b>Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>@TiO<sub>2</sub>-Dopamin-DTPA</b>	110	70	- 40,0
<b><math>\gamma</math>-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-DTPA</b>	120	80	- 27,6
<b>Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-DOTA-Folsäure</b>	110	90	30,5
<b>Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-DTPA-Folsäure</b>	250	100	- 38,8
<b>Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Cl-bzimpy</b>	110	80	-
<b>Verbrückte Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Cl-bzimpy-Nanopartikel über Fe(III)</b>	350	110	-

Alle hergestellten und funktionalisierten Partikel sind in einem Größenbereich von 10 bis 1000 nm anzusiedeln. Deutlich zu erkennen ist, dass bei einem Zetapotential größer ca. + 25 mV und kleiner ca. - 25 mV die Partikel einen hydrodynamischen Durchmesser von 200 nm oder kleiner aufweisen. Vergleiche der Zetapotentiale von Produkt zu Vorstufe liefern ein deutlich verändertes Signal, woraus erkennbar ist, dass

sich die Oberflächenfunktionalisierung geändert hat und somit auf ein Gelingen der Synthesen geschlossen werden kann.

#### Röntgenpulverdiffraktometrie - XRD

Die Röntgenstrukturanalysen wurden an einem Röntgenpulverdiffraktometer Stoe, Stadi P PSD mit Cu-K $\alpha$ -Strahlung durchgeführt.

#### Elektronenmikroskopische Untersuchungen – REM, TEM

Die elektronenmikroskopischen Untersuchungen wurden an einem Rasterelektronenmikroskop (REM) JEOL JSM-6700F und einem Transmissionselektronenmikroskop (TEM) Zeiss Libra 200 FE durchgeführt.

#### Radio-TLC (Thin Layer Chromatography) Messungen

Radio-TLC Messungen wurden an einem Instant Imager der Firma Canberra Packard durchgeführt. Als Laufmittel wurde ein 0.1 N Citratpuffer bei pH 4 verwendet. Diese Messmethode wurde verwendet, um radioaktives  $^{68}\text{Ga}^{3+}$ , welches zuvor in die Produkte  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ -DTPA-Folsäure,  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ -DTPA,  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ -DOTA und  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ -DOTA-Folsäure eingebaut wurde, zu detektieren und Aussagen über die Stabilität der Komplexbildung treffen zu können.

Die Radio-TLC Messungen fanden in der Arbeitsgruppe Rösch, Kernchemie, Mainz statt.



## 4.2 Ergebnisse

### 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-Tetraessigsäure (DOTA)

#### Infrarotspektroskopie

Das IR-Spektrum des Produktes weist die zu erwartenden Banden auf. Die breite Bande im Bereich von  $3441\text{ cm}^{-1}$  sowie eine scharfe bei  $3094\text{ cm}^{-1}$  können der OH-Schwingung der Carbonsäurereste zugeordnet werden. Desweiteren sind  $\text{CH}_2$ -Valenzschwingungen bei  $2975\text{ cm}^{-1}$  und  $2855\text{ cm}^{-1}$ , CO-Valenzschwingungen bei  $1720\text{ cm}^{-1}$  und  $1682\text{ cm}^{-1}$  und C-H-Deformationsschwingungen bei  $1459\text{ cm}^{-1}$  zu finden. In Tabelle 4 sind die wichtigsten IR-Banden des DOTA aufgeführt.

Tabelle 8: Auswertung IR-spektrum von DOTA.<sup>[139,141]</sup>

Signal Probe [ $\text{cm}^{-1}$ ]	Signal Literatur [ $\text{cm}^{-1}$ ]	Schwingung
3441	3443	O-H-Valenzschwingung (Wasserspuren im KBr-Pressling)
3094	3096	O-H-Valenzschwingung (Carbonsäure)
2975 ; 2855	2966; 2853	C-H-Valenzschwingung
1720 ; 1682	1682	C=O-Valenzschwingung
1459	1460	C-H-Deformationsschwingung

#### ESI-MS

Die MS zeigt einen deutlichen Molekülpeak des Produktes, woraus geschlossen werden kann, dass die Synthese erfolgreich war.

**ESI-MS:**  $m/z$  403,23 ( $M - H^+$ ),  $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_8$

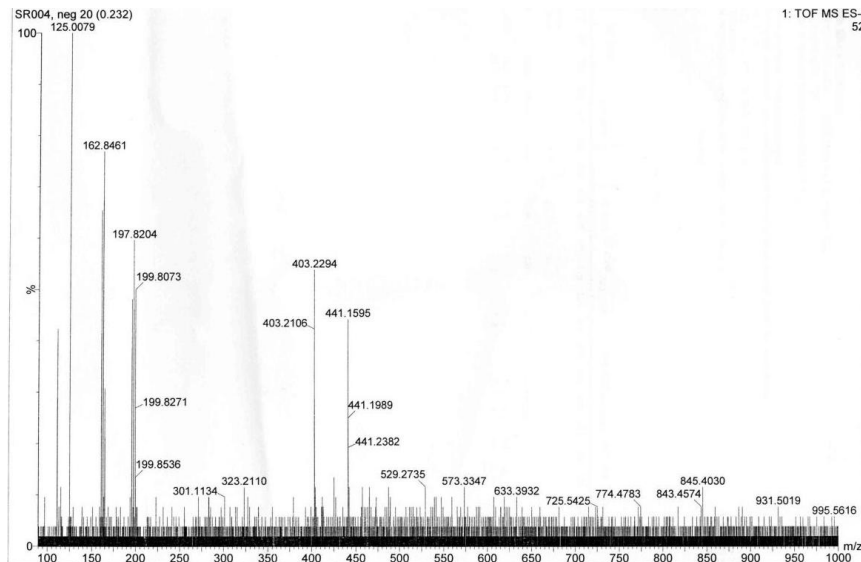


Abbildung 25: ESI-MS von 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-Tetraessigsäure (DOTA)<sup>[140]</sup>

## NMR

Die Signale der  $^1\text{H}$ -NMR-Messung von DOTA sind zwar stark verschoben, die Integrale stimmen jedoch mit der Anzahl der erwarteten Protonen überein, so dass davon ausgegangen werden kann, dass die Synthese erfolgreich war.

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  3,77 (s, 8H,  $\text{CH}_2$ -Gruppen), 3,29-3,24 (bd, 16H,  $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -Gruppen) ppm<sup>[140]</sup>

## Zusammenfassung Synthese 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-Tetraessigsäure (DOTA)

Die Auswertung der IR-, NMR- und ESI-MS-Daten konnte die erfolgreiche Synthese von DOTA bestätigen. Außerdem konnte aus den Analysen geschlossen werden, dass das Produkt in ausreichender Reinheit hergestellt wurde.

## 4-Chlor-pyridin-2,6-dimethylester

### Infrarotspektroskopie

Das IR-Spektrum vom 4-Chlor-pyridin-2,6-dimethylester weist eine intensitätsstarke C-H-Streckschwingung des Pyridin-Gerüsts bei  $3091\text{ cm}^{-1}$  und eine  $\text{CH}_3$ -Streckschwingung des Esterrestes bei  $2954\text{ cm}^{-1}$  auf. Desweiteren sind eine C=O-Streckschwingung des Esters bei  $1724\text{ cm}^{-1}$ , C=C-Gerütschwingungen bei  $1575\text{ cm}^{-1}$  und  $1439\text{ cm}^{-1}$ , sowie C-O-C-Streckschwingungen bei  $1251\text{ cm}^{-1}$  und  $1201\text{ cm}^{-1}$  zu finden.<sup>[140,141]</sup>

### ESI-MS

Die MS zeigt deutlich den erwarteten Molekülpeak des Produktes, woraus geschlossen werden kann, dass die Synthese erfolgreich war.

**ESI-MS:**  $m/z$  252,01 ( $M + H^+$ ; 100%), 254,02 ( $M + H^+$ ; 32%),  $\text{C}_9\text{H}_8\text{NO}_4\text{NaCl}$

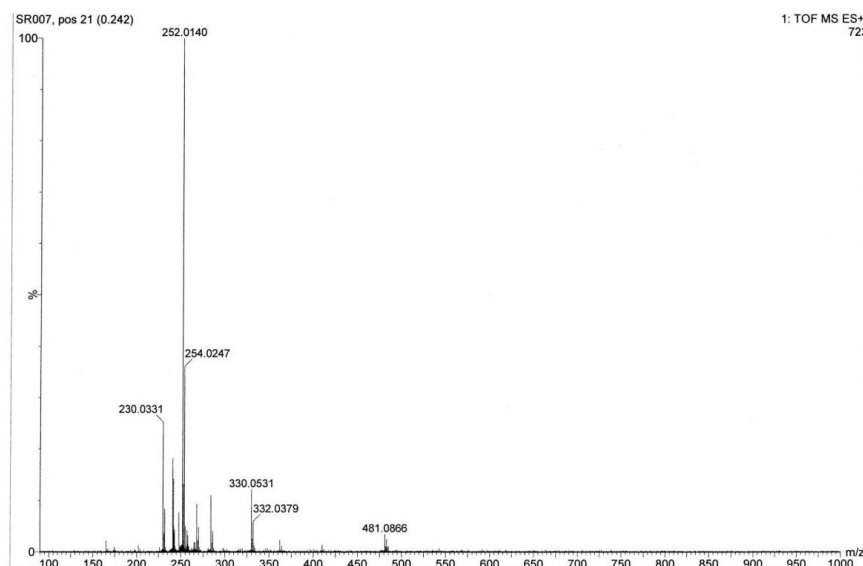


Abbildung 26: ESI-MS von 4-Chlor-pyridin-2,6-dimethylester<sup>[140]</sup>

## NMR

Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sind alle zu erwartenden Signale zu erkennen. Sowohl die Integrale als auch die Verschiebungen stimmen gut mit der Literatur überein. Lediglich einige Verunreinigungen sind zu erkennen, welche wahrscheinlich von Eduktresten stammen.

$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{): } \delta$  8.34 (s, 2H, Benzol-Ring), 4,08 (s, 6H, Methyl-Gruppe) ppm<sup>[140]</sup>

## Zusammenfassung Synthese 4-Chlor-pyridin-2,6-dimethylester

Die Auswertung der IR-, NMR- und ESI-MS-Daten konnte die erfolgreiche Synthese von 4-Chlor-pyridin-2,6-dimethylester bestätigen. Außerdem konnte aus den Analysen geschlossen werden, dass das Produkt in ausreichender Reinheit hergestellt wurde.

## **4-Chlor-pyridin-2,6-dicarbonsäure**

### Infrarotspektroskopie

Das IR-Spektrum der 4-Chlor-pyridin-2,6-dicarbonsäure weist eine breite Bande im Bereich von  $3490\text{ cm}^{-1}$  auf, welche den OH-Schwingungen der Carbonsäurereste zugeordnet werden kann. C-H-Streckschwingung bei  $3073\text{ cm}^{-1}$  können auf das Pyridingerüst zurückgeführt werden. C=O-Streckschwingungen bei  $1736\text{ cm}^{-1}$  und C=C-Gerütschwingungen bei  $1637\text{ cm}^{-1}$ ,  $1575\text{ cm}^{-1}$  und  $1436\text{ cm}^{-1}$  sind ebenfalls zu erkennen.<sup>[140,141]</sup>

### ESI-MS

Die MS zeigt deutlich den erwarteten Molekülpeak des Produktes, woraus geschlossen werden kann, dass die Synthese erfolgreich war.

**ESI-MS:** m/z 223,10 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 55%), 225,13 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 40%),  $\text{C}_7\text{H}_4\text{NO}_4\text{NaCl}$

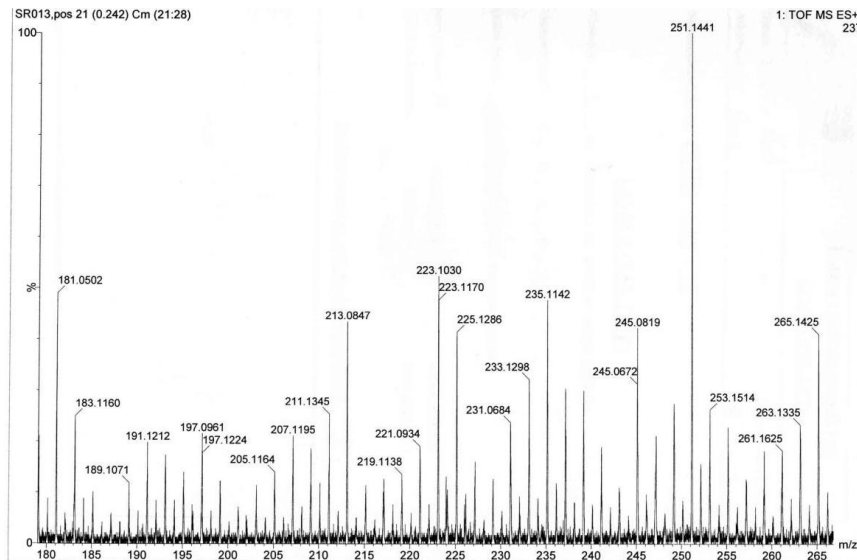


Abbildung 27: ESI-MS von 4-Chlor-pyridin-2,6-dicarbonsäure.<sup>[140]</sup>

## NMR

Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sind alle zu erwartenden Signale zu sehen. Sowohl die Integrale als auch die Verschiebungen stimmen gut überein.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.20 (s, 2H, Benzol-Ring) ppm.<sup>[140]</sup>

## Zusammenfassung Synthese 4-Chlor-pyridin-2,6-dimcarbonsäure

Anhand der IR-, NMR- und ESI-MS-Daten ist zu erkennen, dass das Produkt in ausreichender Reinheit hergestellt werden konnte.

## Cl-bzimpy (Cl-2,6-bis(benzimidazol-2`-yl)pyridin)

### Infrarotspektroskopie

Das IR-Spektrum des Cl-bzimpy weist CH-Streckschwingungen des Pyridin-Gerüsts bei  $3083\text{ cm}^{-1}$  auf. C=C-Gerüstschwingungen ( $1534\text{ cm}^{-1}$ ,  $1452\text{ cm}^{-1}$ ), C-N-Streckschwingungen ( $1278\text{ cm}^{-1}$ ,  $1228\text{ cm}^{-1}$ ,  $1214\text{ cm}^{-1}$ ) aromatischer, sekundärer Amine und eine Aryl-Cl-Schwingung ( $688\text{ cm}^{-1}$ ) sind ebenfalls erkennbar.<sup>[140,141]</sup>

### ESI-MS

Die MS zeigt deutlich den erwarteten Molekülpeak des Produktes, woraus geschlossen werden kann, dass die Synthese erfolgreich war.

**ESI-MS:** m/z 346,09 ( $M + H^+$ ; 100%), 348,08 ( $M + H^+$ ; 33%),  $C_{19}H_{13}N_5Cl$ .

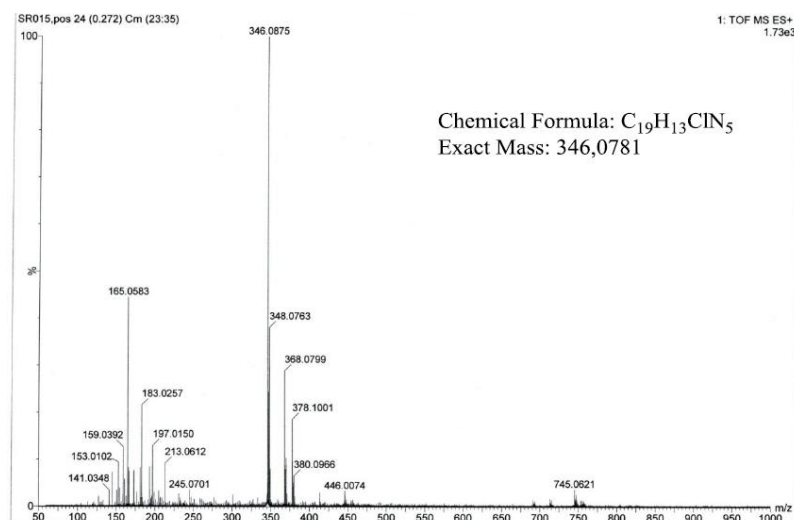


Abbildung 28: ESI-MS von Cl-bzimpy.<sup>[140]</sup>

### NMR

Im  $^1H$ -NMR-Spektrum sind alle zu erwartenden Signale zu sehen. Sowohl die Integrale als auch die Verschiebungen stimmen gut überein.

**$^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ ):**  $\delta$  8.39 (s, Pyridin-Ring), 7.41-7.37, 7.74-7.79 (m, Benzol-Ring), 5.53 (s, Imidazol-Ring) ppm.<sup>[140]</sup>

## Zusammenfassung Synthese Cl-bzimpy (Cl-2,6-bis(benzimidazol-2`-yl)pyridin)

Anhand der Auswertungen der IR-, NMR- und ESI-MS-Daten des Cl-bzimpy ist zu erkennen, dass das Produkt in ausreichender Reinheit hergestellt werden konnte.

### **Ga-DOTA**

#### Infrarotspektroskopie

Das IR-Spektrum von Ga-DOTA ähnelt stark dem IR-Spektrum des DOTA.

Tabelle 9: Auswertung IR-spektrum von DOTA im Vergleich zu Ga-DOTA.<sup>[140,141]</sup>

Signal DOTA [cm <sup>-1</sup> ]	Signal Ga-DOTA [cm <sup>-1</sup> ]	Schwingung
3441	3500 - 2800	O-H-Valenzschwingung (Wasserspuren im KBr-Pressling)
3094	3500 - 2800(überdeckt)	O-H-Valenzschwingung (Carbonsäure)
2975 ; 2855	3500 - 2800(überdeckt)	C-H-Valenzschwingung
1720 ; 1682	1662	C=O-Valenzschwingung
1459	1475	C-H-Deformationsschwingung

#### ESI-MS

Die MS zeigt den erwarteten Molekülpeak des Produkts, so dass daraus geschlossen werden kann, dass die Synthese erfolgreich war.

**ESI-MS:**  $m/z$  471.13 ( $M + H^+$ ),  $C_{16}H_{26}N_4O_8$   $^{69}Ga$

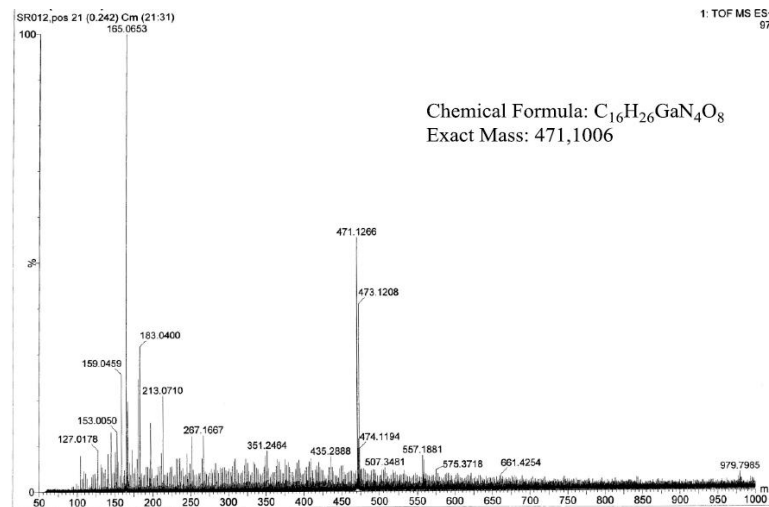


Abbildung 29: ESI-MS von Ga-DOTA.<sup>[140]</sup>

## NMR

Die  $^1H$ -NMR-Messung für das Ga-DOTA ähnelt stark der Messung des DOTA. Auch hier waren die Messbedingungen gleich und die Peaks stark verschoben und weisen eine geringe Intensität auf, treffen aber ansonsten auf das erwartete Produkt zu.

$^1H$ -NMR ( $D_2O$ ):  $\delta$  3,63 (s, 8H,  $CH_2$ -Gruppen), 3,35-3,31 (bd, 16H,  $CH_2-CH_2$ -Gruppen) ppm<sup>[140]</sup>

## Zusammenfassung Synthese Ga-DOTA

Anhand der IR-, NMR- und ESI-MS-Daten ist zu erkennen, dass das Produkt in ausreichender Reinheit hergestellt werden konnte.



## Bi-DOTA mit $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$

### Infrarotspektroskopie

Das IR-Spektrum von Bi-DOTA ähnelt stark der DOTA-Messung, wobei die Werte der Bi-DOTA-Messung etwas zu niedrigeren Wellenzahlen verschoben sind.

Tabelle 10: Auswertung IR-spektrum von DOTA im Vergleich zu Bi-DOTA.<sup>[141,142]</sup>

Signal DOTA [ $\text{cm}^{-1}$ ]	Signal Bi-DOTA [ $\text{cm}^{-1}$ ]	Schwingung
3441	3327	O-H-Valenzschwingung (Wasserspuren im KBr-Pressling)
3094	3034	O-H-Valenzschwingung (Carbonsäure)
2975 ; 2855	2929 ; 2851	C-H-Valenzschwingung
1720 ; 1682	1626	C=O-Valenzschwingung
1459	1448	C-H-Deformationsschwingung

### ESI-MS

Deutlich zu sehen ist hier in der MS der Molekülpeak des herzustellenden Produkts. Es kann also davon ausgegangen werden, dass die Synthese erfolgreich verlaufen ist.

**ESI-MS:**  $m/z$  609 ( $\text{M} - \text{H}^+$ ),  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_8$   $^{209}\text{Bi}$ , in Wasser.

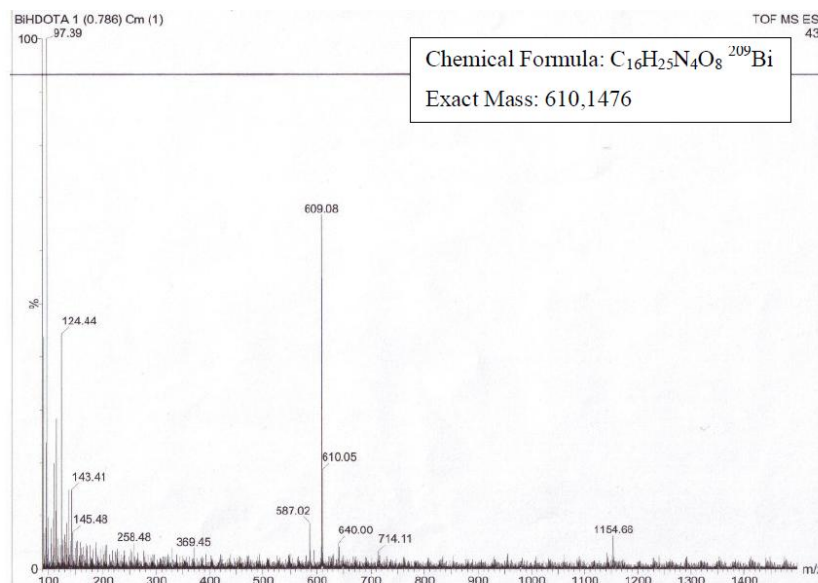


Abbildung 30: ESI-MS von Bi-DOTA mit  $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ .<sup>[142]</sup>

## NMR

Die  $^1\text{H}$ -NMR-Signale des Bismut-DOTA-Komplexes sind zwar stark verschoben, stimmen jedoch mit den erwarteten Integralen überein.

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  4,52 (s, 2H,  $\text{NCH}_2\text{C}(\text{O})$ ),  $\delta$  3,94 (m, 16H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -Gruppen),  $\delta$  3,4 (m, 6H,  $\text{NCH}_2\text{C}(\text{O})$ ) ppm.<sup>[142,143]</sup>

## Zusammenfassung Synthese Bi-DOTA

Anhand der IR-, NMR- und ESI-MS-Daten ist zu erkennen, dass das Produkt in ausreichender Reinheit hergestellt werden konnte.

## **Bi-DTPA mit $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$**

### Infrarotspektroskopie

Das IR-Spektrum von Bi-DTPA ähnelt bei den relevanten Banden stark der DTPA-Messung, wobei die Werte der Bi-DTPA-Messung zu niedrigeren Wellenzahlen verschoben sind und geringere Intensitäten aufweisen.

Tabelle 11: Auswertung IR-spektrum von DTPA im Vergleich zu Bi-DTPA.<sup>[141,142,144]</sup>

Signal DTPA [ $\text{cm}^{-1}$ ]	Signal Bi-DTPA [ $\text{cm}^{-1}$ ]	Schwingung
3468	3447	O-H-Valenzschwingung (Wasserspuren im KBr-Pressling)
3075, 3020	2993, 2919	O-H-Valenzschwingung (Carbonsäure)
1733, 1698, 1634	1616	C=O-Valenzschwingung
1475, 1442	1385, 1328	C-H-Deformationsschwingung
1398, 1351, 1297, 1241	1277 - 1177	O-H-Deformationsschwingungen und C-OH-Valenzschwingungen
1201, 1179, 1144, 1090	1084 - 922	C-N-Valenzschwingungen und C-C-Valenzschwingungen

## ESI-MS

Es ist ein intensiver Molekülpeak des zu erwartenden Produkts zu sehen, woraus geschlossen wird, dass die Synthese Erfolgreich war.

**ESI-MS:**  $m/z$  598,09 ( $M - H^+$ ),  $C_{14}H_{19}N_3O_{10}^{209}Bi$ , in Methanol.

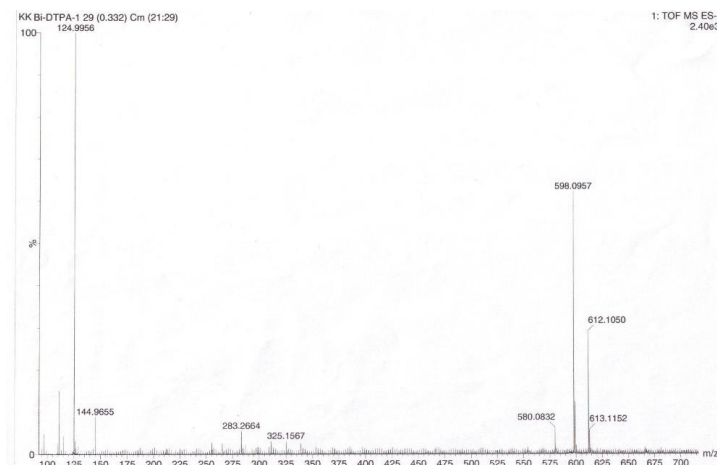


Abbildung 31: ESI-MS von Bi-DTPA mit  $Bi(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$ .<sup>[142]</sup>

## NMR

Auch hier stimmen die Multiplizitäten der Signale sowie deren Integrale im  $^1H$ -NMR-Spektrum wie beim Bi-DOTA mit denen aus der Literaturquelle<sup>[132]</sup> überein.

**$^1H$ -NMR ( $D_2O$ ):**  $\delta$  4,38 (s, 2H,  $NCH_2C(O)$ ),  $\delta$  4,15 (m, 4H,  $NCH_2C(O)$ ),  $\delta$  3,91 (m, 6H,  $NCH_2C(O)$  und  $NCH_2CH_2$ ),  $\delta$  3,38 (m, 4H,  $NCH_2CH_2$ ),  $\delta$  3,11 (m, 2H,  $NCH_2CH_2$ ) ppm.<sup>[142,132]</sup>

## Zusammenfassung Synthese Bi-DTPA

Anhand der IR-, NMR- und ESI-MS-Daten ist zu erkennen, dass das Produkt in ausreichender Reinheit hergestellt werden konnte.

## Fe(II)-(Cl-bzimpy)<sub>2</sub>

### Infrarotspektroskopie

Das IR-Spektrum des Fe(II)-(Cl-bzimpy)<sub>2</sub> weist dieselben Signale wie das Cl-bzimpy auf. C-H-Streckschwingungen (3068 cm<sup>-1</sup>) des Pyridin-Gerüsts, C=C-Gerüstschwingungen (1566 cm<sup>-1</sup>, 1542 cm<sup>-1</sup>), C-N-Streckschwingungen (1397 cm<sup>-1</sup>, 1350 cm<sup>-1</sup>, 1292 cm<sup>-1</sup>) aromatischer, sekundärer Amine sowie eine Aryl-Cl-Schwingung (682 cm<sup>-1</sup>) sind zu erkennen.<sup>[140,141]</sup>

### ESI-MS

Die intensivsten Massenpeaks konnten dem Liganden Cl-bzimpy zugeordnet werden: m/z 346,1 (100 %), 348,1 (32 %). Molekülpeaks, die der Massenzahl des herzustellenden Komplexes entsprechen, sind in geringer Intensität ebenfalls zu finden. Daraus könnte man schließen, dass der Komplex entstanden, jedoch zum größten Teil während der Messung zerfallen ist.

**ESI-MS:** m/z 745,10 (M + H<sup>+</sup>; 60%), 747,20 (M + H<sup>+</sup>; 38%), 749,11 (M + H<sup>+</sup>; 22%),  
C<sub>38</sub>H<sub>23</sub>N<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>Fe

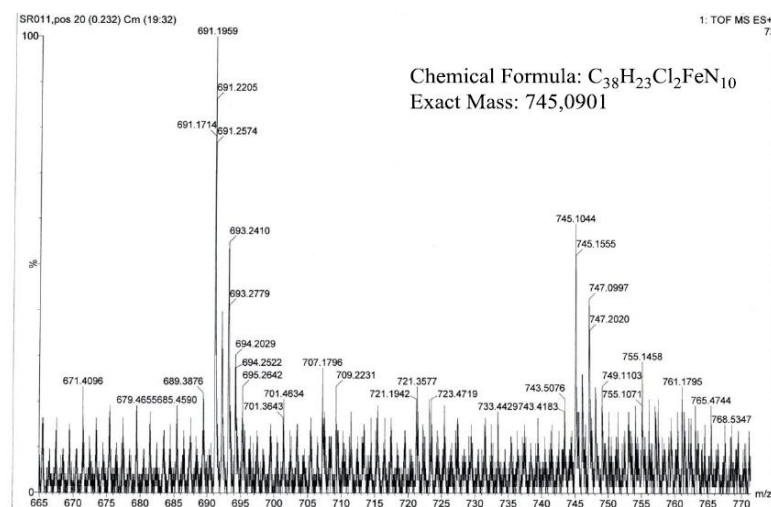


Abbildung 32: ESI-MS von Fe(II)-(Cl-bzimpy)<sub>2</sub>.<sup>[140]</sup>

## Zusammenfassung Synthese Fe(II)-(Cl-bzimpy)<sub>2</sub>

Anhand der IR- und ESI-MS-Daten könnte geschlossen werden, dass das Produkt hergestellt werden konnte. Der Molekülpeak in der ESI-MS war nur schwach vorhanden, könnte jedoch auf einen gebildeten und während der Messung zerfallenen Komplex zurückzuführen sein.

## **Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>**

### Infrarotspektroskopie

Es sind die charakteristischen Banden von Magnetit zu erkennen, welche durch Vergleich mit Literaturwerten überprüft wurden (siehe Tabelle 12).

Bei dem Signal bei 3424 cm<sup>-1</sup> handelt es sich um eine O-H-Valenzschwingung. Diese wird durch vom Magnetit adsorbierte OH<sup>-</sup>-Ionen hervorgerufen. Die Bande bei 586 cm<sup>-1</sup> ist charakteristisch für die Fe-O-Valenzschwingung.

Tabelle 12: Auswertung IR-spektrum von Magnetit.<sup>[145]</sup>

Signal Probe [cm <sup>-1</sup> ]	Signal Literatur [cm <sup>-1</sup> ]	Schwingung
3424	3439	O-H-Valenzschwingung
586	584	Fe-O-Valenzschwingung

### Thermogravimetrische Messungen

Anhand der Daten der TG-Messung ist zu sehen, dass bei geringer Erhöhung der Temperatur schon ein Masseverlust stattfindet, welcher sich kurz nach 100 °C und 4,29 % verlangsamt. Dieser Verlust kann auf angelagertes Lösemittel an den Nanopartikeln zurückgeführt werden.

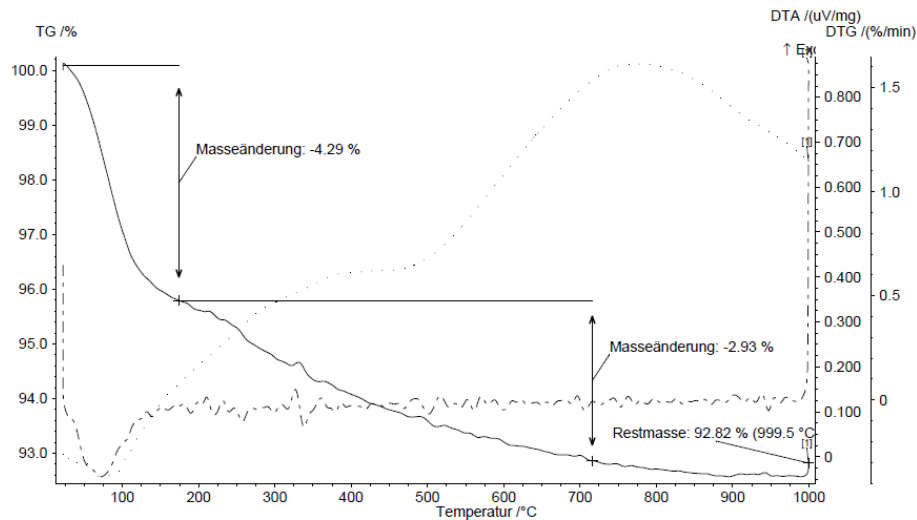


Abbildung 33: TG-Messung von  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ .

## DLS - Messungen

Zu erkennen in der DLS-Messung ist, dass die Partikelgrößenverteilung relativ groß ist, wobei der Hauptanteil sich bei ca. 130 nm befindet.

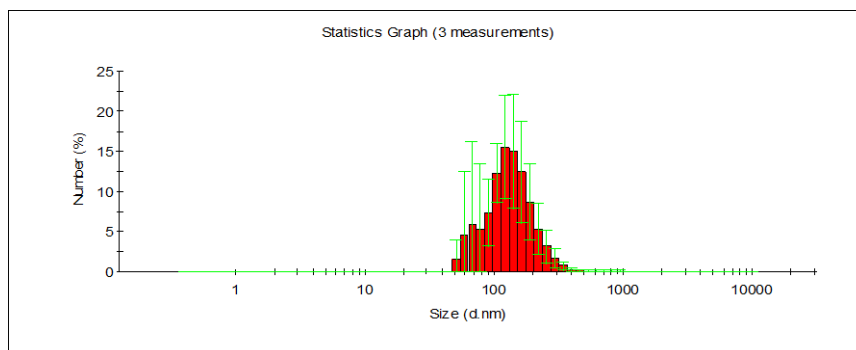


Abbildung 34: DLS-Messung von  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ .

## XRD von $\text{Fe}_3\text{O}_4$ und $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$

Die Röntgendiffraktogramme aller Syntheseprodukte sind sich sehr ähnlich. Alle charakteristischen Reflexe für Magnetit sind vorhanden, wobei Reflexe von möglichen Verunreinigungen nicht detektiert werden konnten. Hieraus lässt sich schließen, dass relativ reine Kristalle entstanden sind. Es sind insgesamt sieben Reflexe, die den MILLERSchen Indices (111), (220), (311), (400), (422), (511) und (440) zugeordnet<sup>[149]</sup> werden können. Aus der Breite der Reflexe konnte mit Hilfe der SCHERRERgleichung

der mittlere Durchmesser der Nanopartikel in eine Kristallrichtung zu 1) 12 nm und 2) 13 nm berechnet werden. Jedoch kann hier keine eindeutige Aussage über die Gesamtgröße der Nanopartikel getroffen werden, da die berechneten Durchmesser nur für eine Kristallrichtung bestimmt werden können und die Form der Partikel unbekannt ist. Für genauere Aussagen müssten REM- oder TEM-Aufnahmen aufgenommen werden.

Bei amorphen Strukturen, wie dem des auf die Nanopartikel aufgetragenen  $\text{SiO}_2$ , ist oft eine leichte Erhöhung der Grundlinie zu beobachten. Beobachtbar ist dies hier bei dem Produkt  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$  1) von  $20 - 28^\circ$ . Zur weiteren Klärung einer möglicherweise aufgetragenen  $\text{SiO}_2$ -Schicht müssten EDX-Messungen herangezogen werden (siehe weiter unten).

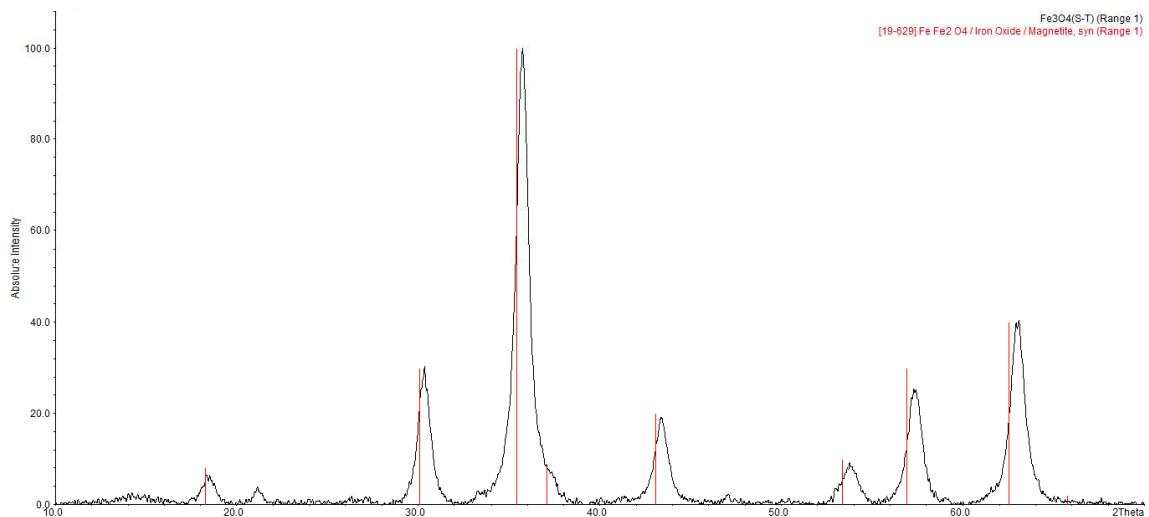


Abbildung 35: XRD von  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  1).

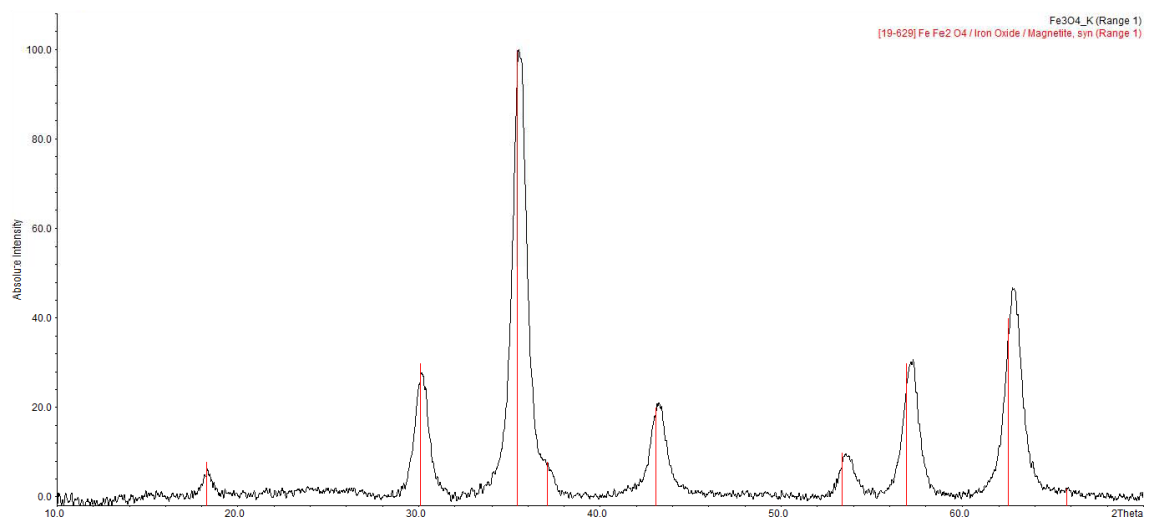


Abbildung 36: XRD von  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  2).

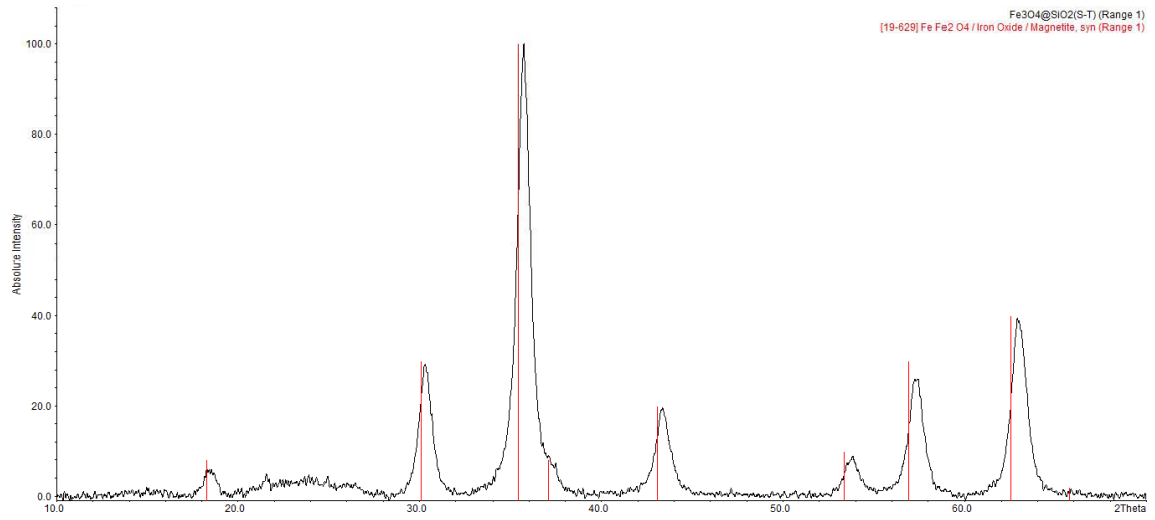


Abbildung 37: XRD von Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub> 1).

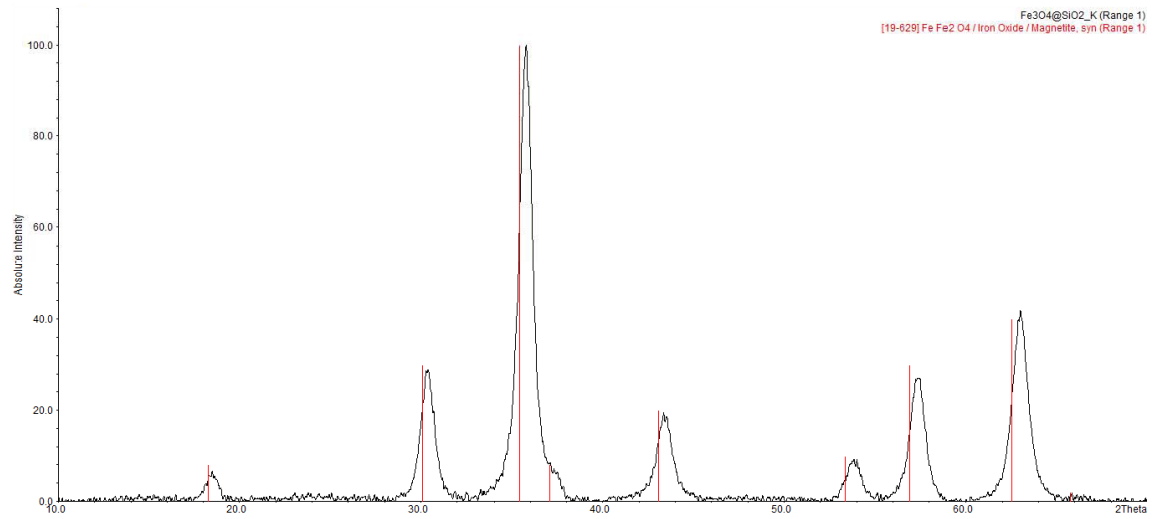


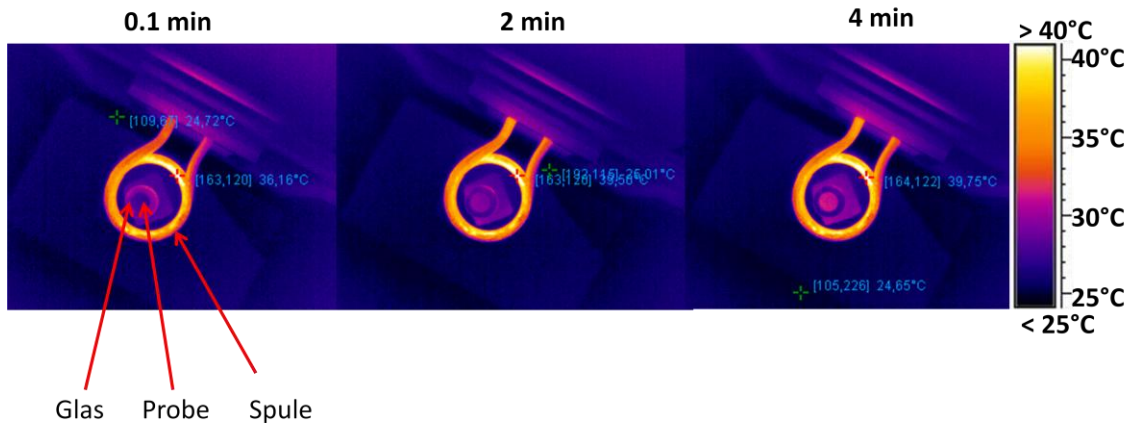
Abbildung 38: XRD von Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub> 2).



## Induktives Heizen der Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Nanopartikel

### Induktionsheizung

Himmelwerk Hoch und Mittelfrequenzanlage:  
HU2000, Parameter: 364 kHz, 4 min



Glas wärmer als Probe  
= Reflexion von Spule

Probe etwas  
wärmer als Glas

Probe deutlich  
wärmer als Glas

Spule erwärmt sich von ~36 auf ~40 °C 1mg/1mL  
Probe erwärmt sich von ~27 auf ~30 °C

Abbildung 39: Induktives Heizen von Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Nanopartikel.

Beim Induktiven Heizen wird ein wechselndes Magnetfeld eingeschaltet, welches magnetische Nanopartikel dazu veranlasst, sich diesem äußeren Feld anzugleichen (siehe auch 2.3.4.3). Die Bewegung der Nanopartikel erzeugt dabei Reibungshitze, die an die Umgebung abgegeben werden kann. Diese wird hier über eine Infrarotbildkamera gemessen.

Nach 4 min angelegtem Wechselfeld ist zu erkennen, dass die Partikel aus Eigenleistung einen Temperaturanstieg von 3 K aufweisen. Dies ist nicht auf bloße Umgebungswärme der Spule zurückzuführen, da die Temperatur des Glases nicht im gleichen Maße zunimmt.

## Zusammenfassung Synthese Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

Anhand der IR- und XRD-Daten kann geschlossen werden, dass Magnetit hergestellt wurde. Durch die SCHERRER-Gleichung konnte die Partikelgröße auf 12 nm berechnet werden, wobei die berechneten Durchmesser nur für eine Kristallrichtung bestimmt werden können und die Form der Partikel unbekannt ist. DLS-Messungen der Partikel ergeben Größen von 130 nm, was jedoch auf die nichtvorhandene Funktionalisierung zurückzuführen ist, wodurch eine schnelle Agglomeration begünstigt wird. Beim induktiven Heizen der Nanopartikel wurde ein Temperaturanstieg von 3 K nach 4 min beobachtet, was in Hinblick auf Hyperthermie Therapie zwecke ausreichend wäre.

## **Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>**

### Infrarotspektroskopie

Im IR-Spektrum sind die O-H-Valenzschwingungen bzw. die O-H-Deformationsschwingungen der OH-Gruppen, welche auf der Oberfläche des Magnetits gebunden sind, zu erkennen (3446 cm<sup>-1</sup>, 1635 cm<sup>-1</sup>, 1429 cm<sup>-1</sup>). Die erfolgreiche Silanisierung ist anhand der charakteristischen Signale der asymmetrischen und symmetrischen Si-O-Si-Valenzschwingungen bei 1096 cm<sup>-1</sup> bzw. 791 cm<sup>-1</sup> zu deuten. Die Bande bei 589 cm<sup>-1</sup> ist auf die Fe-O-Valenzschwingung zurückzuführen.

Tabelle 13: Auswertung IR-Spektrum Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>.<sup>[146]</sup>

Signal - Probe [cm <sup>-1</sup> ]	Signal - Literatur[cm <sup>-1</sup> ]	Schwingung
3446	3440	O-H-Valenzschwingung
1635, 1429	1545	O-H-Deformations-schwingung
1096	1093	Asymmetrische Si-O-Si-Valenzschwingung
791	795	Symmetrische Si-O-Si-Valenzschwingung
589	585	Fe-O-Valenzschwingung

## Thermogravimetrische Messungen

Die Abbildung 40 (oben) zeigt die Daten der TG-Messung von mit  $\text{SiO}_2$  umschichteten Magnetit-Nanopartikeln nach dem Core-Shell-Prinzip. Am Anfang (bis ca. 150 °C) ist ein Masseverlust (zurückföhrbar auf Lösemittelreste) von 2,14 % zu sehen. Ab 150 °C ist ein weiterer Masseverlust von 1,55 % detektiert (bis ca. 330 °C), welcher zu dem Masseverlust von 2,62 % (bis 900 °C) zusammengerechnet werden könnte. Auch hier könnten weitere Lösemittelrestverdampfungen detektiert werden.

Eine später durchgeföhrte Messung an ähnlich hergestellten  $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2$ -Nanopartikeln weist ein ähnliches Verhalten auf. (Abbildung 40 unten).

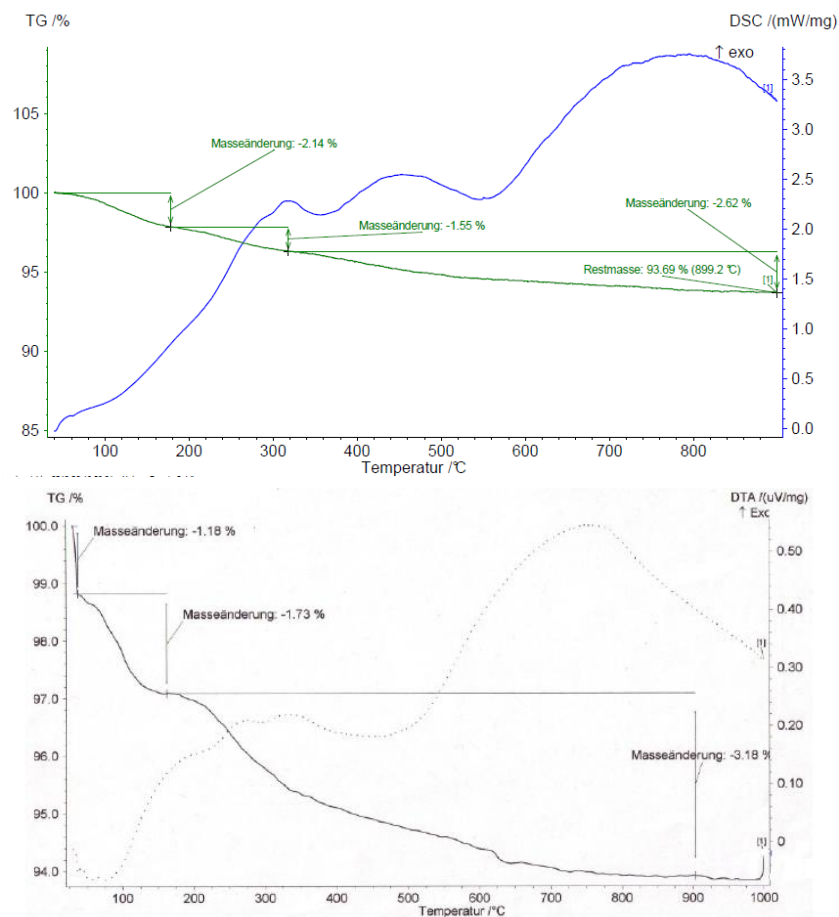


Abbildung 40: TG-Messung von  $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2$ . Oben: eigene Messung, unten: Vergleich aus BA K.Krause.<sup>[142]</sup>

## DLS - Messungen

Zu erkennen in der DLS-Messung ist, dass die Partikelgrößenverteilung relativ eng ist, wobei sich der Hauptanteil bei ca. 40 nm befindet.

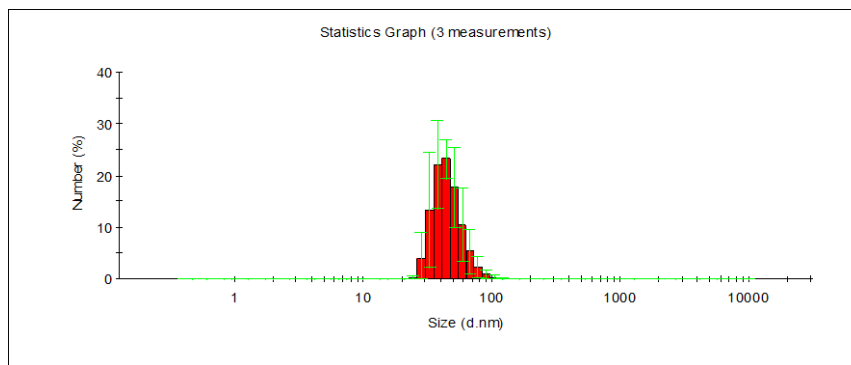


Abbildung 41: DLS-Messung von  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ .

## XRD

Siehe Abschnitt XRD von  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  und  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ .

## Zusammenfassung Synthese $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$

Anhand der IR- und XRD-Daten kann geschlossen werden, dass  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$  hergestellt wurde. Durch die SCHERRER-Gleichung konnte die Partikelgröße auf 12 nm berechnet werden, wobei die berechneten Durchmesser nur für eine Kristallrichtung bestimmt werden können und die Form der Partikel unbekannt ist. Amorphe Ablagerungen von  $\text{SiO}_2$  auf den Nanopartikeln sind durch eine leichte Erhöhung der Grundlinie im XRD von  $20 - 28^\circ$  zu erkennen. Die über DLS-Messungen ermittelten hydrodynamischen Partikeldurchmesser von 40 nm korrelieren mit den XRD-Daten.

## Aminofunktionalisierte Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-Nanopartikel

### Infrarotspektroskopie

Das IR-Spektrum weist alle Signale auf, die für das Produkt charakteristisch sind. Die Banden bei 1630 cm<sup>-1</sup> und um 2900 cm<sup>-1</sup> deuten auf das Vorhandensein von NH<sub>2</sub>- und CH<sub>2</sub>-Gruppen des 3-Aminopropyl-triethoxysilans hin. Die übrigen Signale entsprechen in etwa denen der Vorstufe Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>.

Tabelle 14: Auswertung IR-Spektrum Aminofunktionalisierte Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-Nanopartikel.<sup>[141,144]</sup>

Signal - Probe [cm <sup>-1</sup> ]	Signal - Literatur [cm <sup>-1</sup> ]	Schwingung
3439	3440	N-H-Valenzschwingung, SiO-H-Valenzschwingung, HO-H-Valenzschwingung (Wasserspuren im KBr-Pressling)
2920 , 2851	2930, 2862	C-H-Valenzschwingung
1630	1625	N-H-Deformationsschwingung
1470	1470-1430	C-H-Deformationsschwingung
1097	1093	asymmetrische Si-O-Si-Valenzschwingung, C-C-Valenzschwingung, C-N-Valenzschwingung
799	795	symmetrische Si-O-Si-Valenzschwingung
626 , 590	629, 585	Fe-O-Valenzschwingung

### Thermogravimetrische Messungen

Der Kurvenverlauf der TG-Kurve der Verbindung Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-APTES unterscheidet sich deutlich von dem der Vorstufe (siehe oben). Bis 150 °C ähneln sich die TG-Kurven. Dieser Masseverlust von 2,11 % kann auf das Verdampfen des restlichen Lösemittels zurückgeführt werden. Danach gibt es zwei Masseverluste (150 – 330 °C, Masseverlust 1,84 % und 330 - 900 °C, Masseverlust 3,73 %), die mit einem exothermen DTA-Signal einhergehen. Beide Signale weisen auf die Verbrennung des aufgetragenen APTES-Linkers hin. Dafür spricht auch der Gesamtmasseverlust von fast 10 % im Vergleich zu dem der Vorstufe (ca. 6 %).

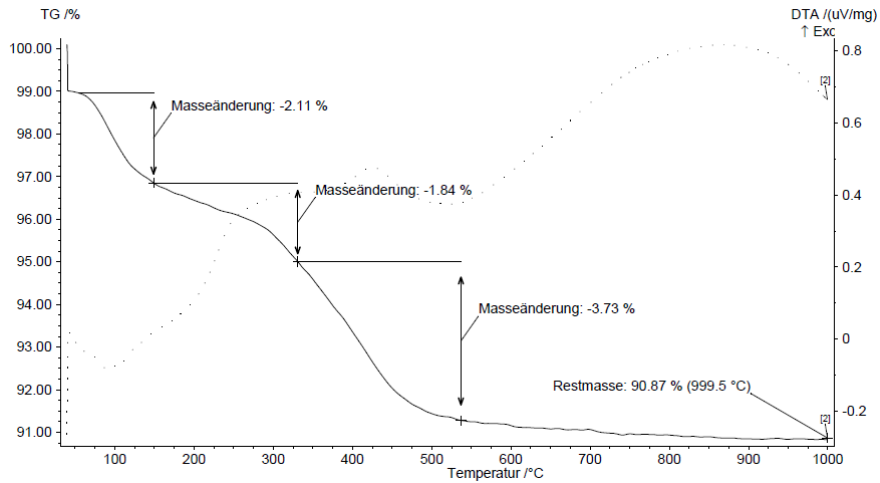


Abbildung 42: TG-Messung von  $\text{Fe}_3\text{O}_4@SiO_2\text{-APTES}$ .

### DLS - Messungen

Zu erkennen in der DLS-Messung ist, dass die Partikelgrößenverteilung relativ breit ist, wobei der Hauptanteil sich bei ca. 60 nm befindet.

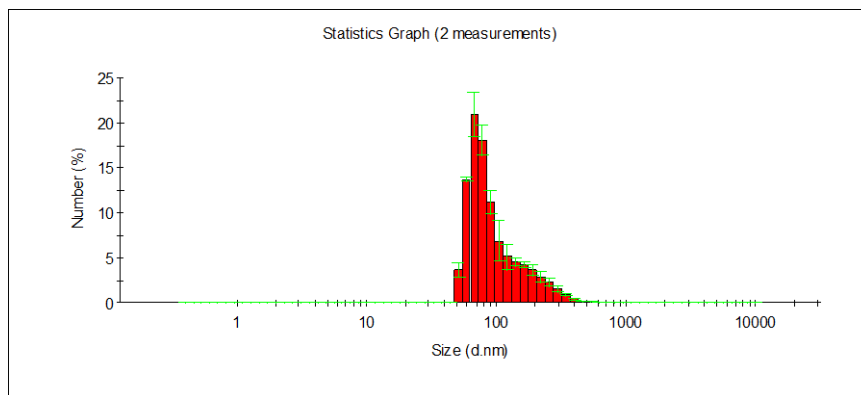


Abbildung 43: DLS-Messung von  $\text{Fe}_3\text{O}_4@SiO_2\text{-APTES}$ .

### Zusammenfassung Synthese $\text{Fe}_3\text{O}_4@SiO_2\text{-APTES}$

In den Daten der IR-Messung sind alle zu erwartenden Banden für das Produkt erkennbar. Ein Vergleich der TG Kurven vom Vorprodukt  $\text{Fe}_3\text{O}_4@SiO_2$  und dem Produkt  $\text{Fe}_3\text{O}_4@SiO_2\text{-APTES}$  zeigt einen zusätzlichen Masseverlust von 4 %, der auf das aufgebrauchte APTES zurückzuführen ist. DLS-Messungen zeigen einen um 20 nm

größeren hydrodynamischen Durchmesser der Partikel zur Vorstufe, welcher ebenfalls auf die erfolgreiche Verlinkung mit dem Aminolinker APTES schließen lässt.

## **Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>@TiO<sub>2</sub>-Nanopartikel**

### Infrarotspektroskopie

Durch die Überlappung der Ti-O- und der Si-O-Schwingungen, ähneln sich die IR-Spektren der Vorstufe Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub> und des Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>@TiO<sub>2</sub>. Genauere Aussagen, ob eine TiO<sub>2</sub>-Schicht aufgebracht wurde, liefern die UV-Vis-Spektren (siehe unten).<sup>[141]</sup>

### Thermogravimetrische Messungen

Am Anfang der TG-Messung ist zu sehen, dass bis 150 °C ein Masseverlust von 3,35 % detektiert wird, welcher auf Verdampfung der Lösemittelreste zurückgeführt werden kann. Kurz nach 150 °C ergibt sich ein Masseverlust von 5,69 %, der sich bis 900 °C erstreckt, welcher ebenfalls auf Lösemittelrestverdampfungen hinweisen könnte.

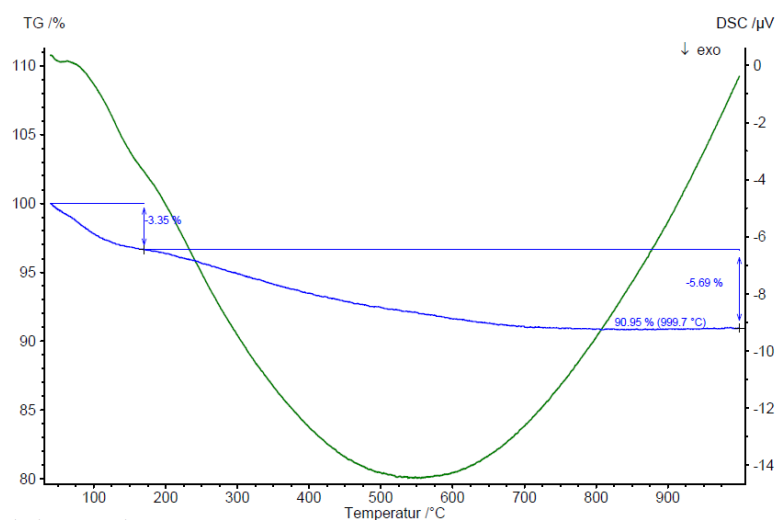


Abbildung 44: TG-Messung von Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>@TiO<sub>2</sub>.

## DLS – Zetapotentialmessungen

Aus den Daten der DLS-Messung ist zu erkennen, dass sich eine relativ enge Partikelgrößenverteilung ergeben hat, wobei die meisten Partikel ca. 80 nm groß sind. Die Zetapotentialmessungen geben Werte größer + 50 mV für die Oberflächenladung der Nanopartikel an.

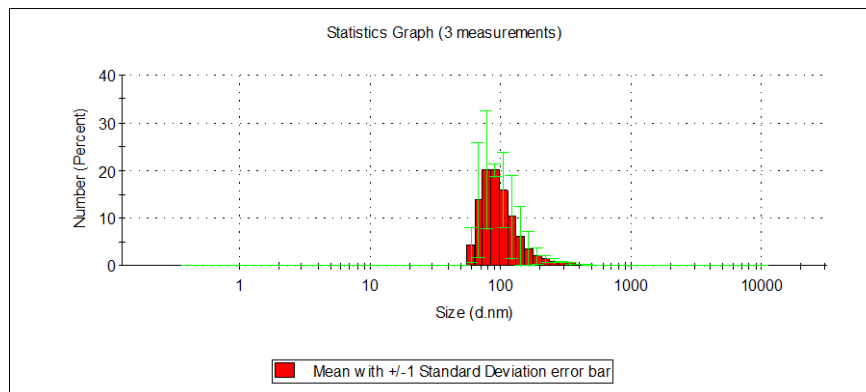


Abbildung 45: DLS-Messung von Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>@TiO<sub>2</sub>.

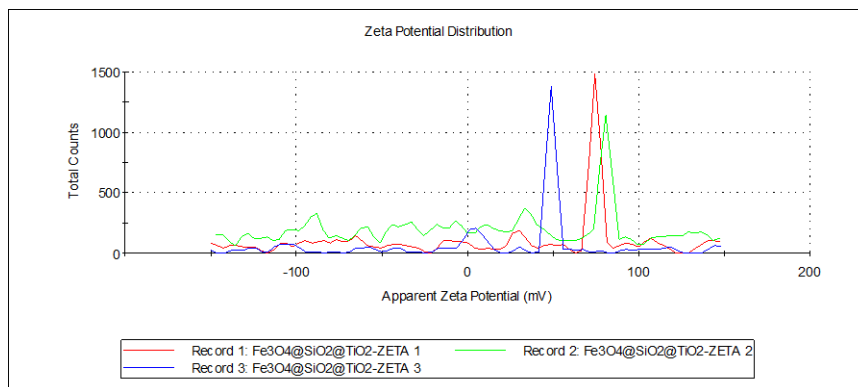


Abbildung 46: Zetapotential-Messung von Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>@TiO<sub>2</sub>.

## UV-Vis-Messung von Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>@TiO<sub>2</sub> in Anwesenheit von Methylenblau

Durch das vorliegende UV-Vis-Spektrum konnte die photokatalytische Reduktionsfähigkeit von einer auf Nanopartikel aufgetragenen TiO<sub>2</sub>-Schicht nachgewiesen werden. Hierzu wurde die Verringerung der Intensität der Absorptionsbande von Methylenblau beobachtet. Eine erfolgreiche photokatalytische Zerstörung von Methylenblau durch diese Nanopartikel, könnte auch auf Krebszellen angewendet werden. Die blaue Kurve zeigt das erwartete UV-Vis-Spektrum von reinem Methylenblau, welches 1 h UV-Licht ausgesetzt war. Die rote Kurve zeigt das Spektrum



einer Methylenblaulösung, die den Nanopartikeln für 1 h ausgesetzt wurde, jedoch keiner UV-Strahlung ausgesetzt war. Zu bemerken ist, dass die Intensität der Absorptionsbande deutlich gesunken ist, was entweder auf Adsorption des Methylenblaus an die Nanopartikel oder auf eine chemische Reaktion der Nanopartikel ohne UV-Strahlung mit dem Methylenblau schließen lässt. Die grüne Kurve zeigt das Spektrum einer Methylenblaulösung, die mit den Nanopartikeln für 1 h versetzt wurde und dabei UV-Strahlung ausgesetzt war. Hierbei ist zu erkennen, dass die Bande von merklich geringerer Intensität ist, als die der ohne Bestrahlung durchgeführten Messung, woraus geschlossen werden kann, dass die photokatalytische Reaktion der  $\text{TiO}_2$ -Schicht zur chemischen Spaltung des Methylenblaus beigetragen hat.

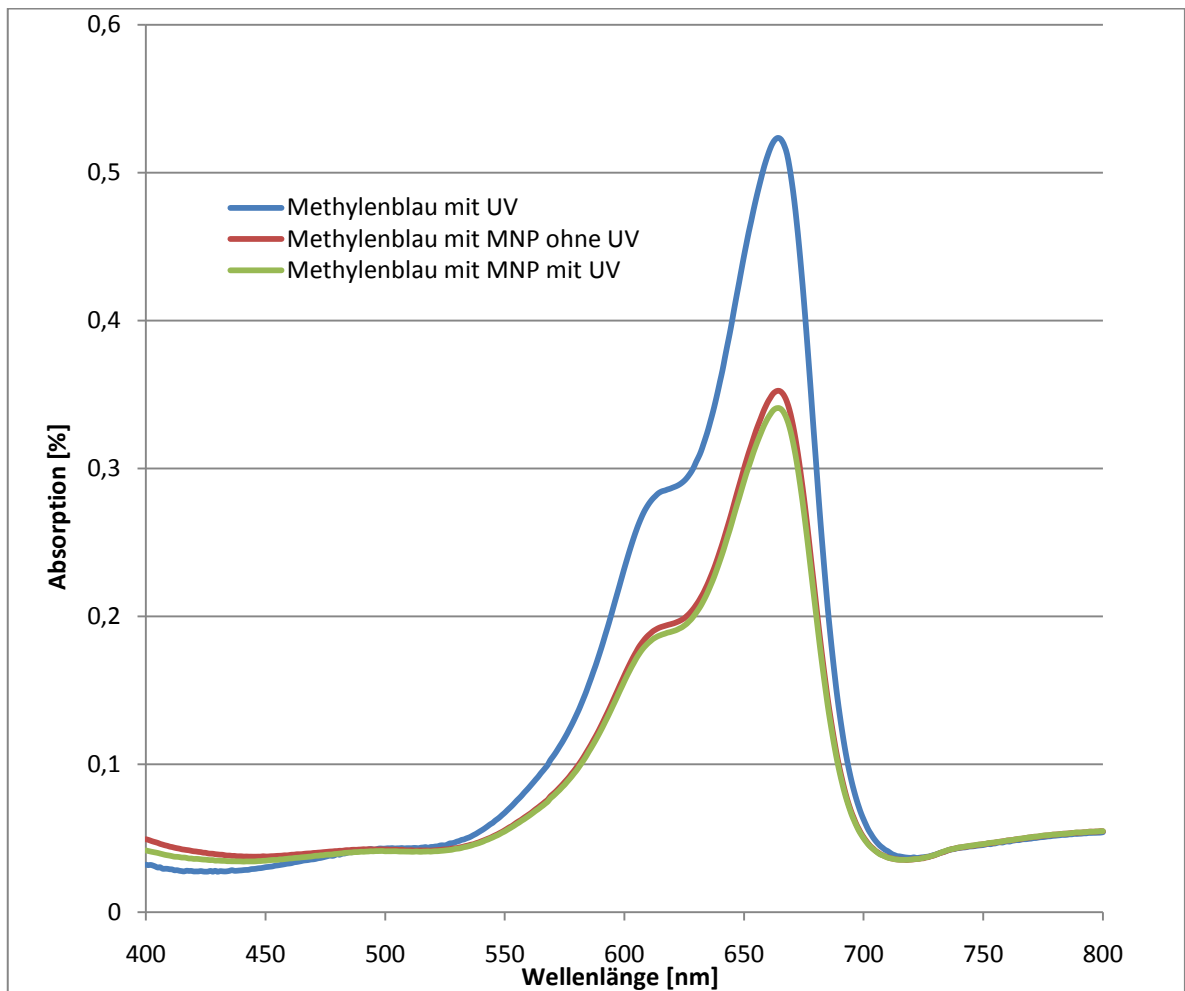


Abbildung 47: UV-Vis von  $\text{Fe}_3\text{O}_4@SiO_2@TiO_2$  in Anwesenheit von Methylenblau.

## Zusammenfassung Synthese Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>@TiO<sub>2</sub>

Aus den Daten der IR- und TG-Messungen ist keine eindeutige Aussage über das Gelingen der Synthese zu treffen. DLS-Messungen zeigen im Vergleich zum Vorprodukt Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub> einen um 40 nm größeren hydrodynamischen Durchmesser der Partikel, welches auf eine erfolgreiche Aufbringung einer TiO<sub>2</sub>-Schicht hinweist. Dies wird durch die UV-Vis Messungen zur photokatalytischen Reduktionsfähigkeit der TiO<sub>2</sub>-Schicht bestätigt.

### **Dopamin-funktionalisierte Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>@TiO<sub>2</sub>-Nanopartikel**

#### Infrarotspektroskopie

Das IR-Spektrum weist alle Signale auf, die für das Produkt charakteristisch sind. Die starke Bande bei 1636 cm<sup>-1</sup> deutet sowohl auf das Vorhandensein von NH<sub>2</sub>-Deformations-, als auch auf aromatische C=C-Valenzschwingungen hin. Die übrigen Signale ähneln der Vorstufe Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>@TiO<sub>2</sub>.

Tabelle 15: Auswertung IR-Spektrum Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>@TiO<sub>2</sub>-Dopamin.<sup>[141]</sup>

Signal - Probe [cm <sup>-1</sup> ]	Signal - Literatur [cm <sup>-1</sup> ]	Schwingung
3432	3440	N-H-Valenzschwingung, SiO-H-Valenzschwingung, HO-H-Valenzschwingung (Wasserspuren im KBr-Pressling)
verdeckt durch starke Bande bei 3432	2930, 2862	C-H-Valenzschwingung
1636	1625	N-H-Deformationsschwingung
1636	1630-1600	Aromatische C=C-Valenzschwingung
1437	1470-1430	C-H-Deformationsschwingung
1096	1093	asymmetrische Si-O-Si-Valenzschwingung, C-C-Valenzschwingung, C-N-Valenzschwingung
801	795	symmetrische Si-O-Si-Valenzschwingung
631, 586	629, 585	Fe-O-Valenzschwingung

## Thermogravimetrische Messungen

Das Ergebnis der TG-Untersuchung der Verbindung  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{TiO}_2$ -Dopamin unterscheidet sich ähnlich von der Vorstufe (siehe oben) wie das Produktpaar  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$  -  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ -APTES. Es ist deutlich zu erkennen, dass in den Verbrennungen der Folgeprodukte ein deutlich höherer Masseverlust auftritt, der von der zusätzlich erfolgreich aufgetragenen organischen Schicht hervorgerufen wird. Bis 150 °C verdampft das restliche Lösemittel mit 2,32 % Masseverlust. Danach werden zwei Masseverluste (150 – 220 °C, Masseverlust 1,00 % und 220 – 900 °C, Masseverlust 4,72 %) detektiert. Beide Signale weisen auf die Verbrennung des aufgetragenen Dopamin-Linkers hin. Dafür spricht auch der Gesamtmasseverlust von fast 10 % im Vergleich zu dem der Vorstufe (ca. 6 %).

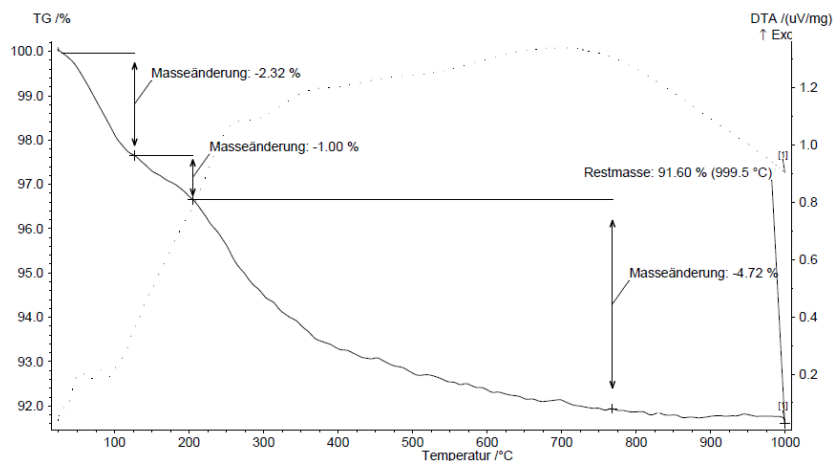


Abbildung 48: TG-Messung von  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{TiO}_2$ -Dopamin.

## DLS – Zetapotentialmessungen

Die Werte der DLS-Messung weisen eine geringe Partikelgrößenverteilung in der Probe auf, wobei der Hauptanteil bei ca. 150 nm liegt. Das Zetapotential der Nanopartikel liegt bei - 36,8 mV.

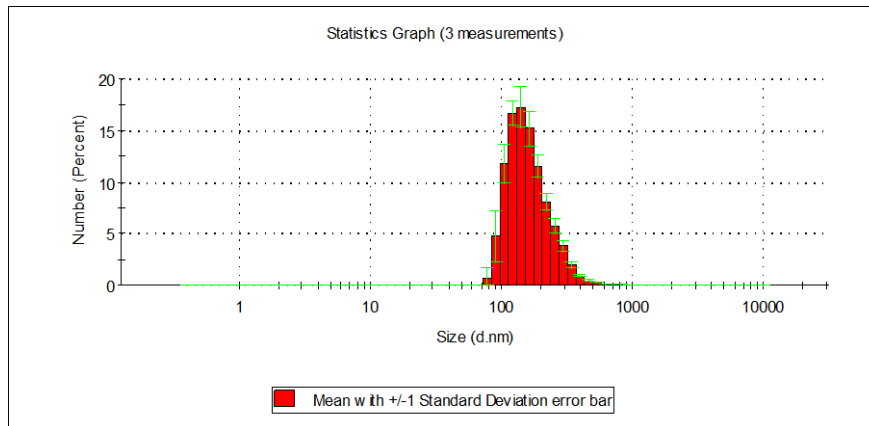


Abbildung 49: DLS-Messung von  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{TiO}_2$ -Dopamin.

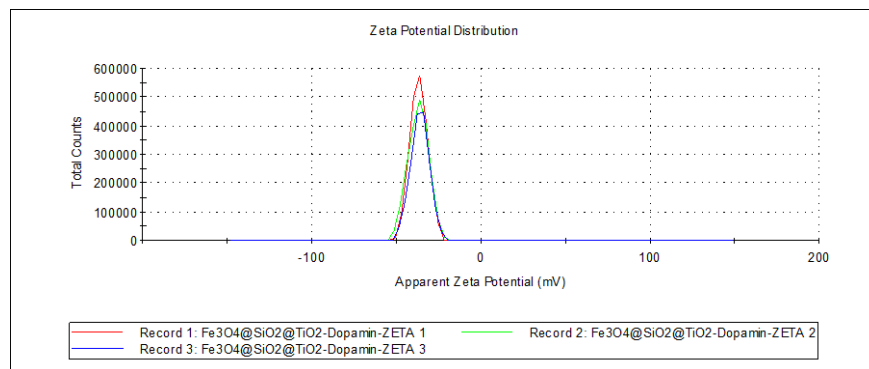


Abbildung 50: Zetapotential-Messung von  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{TiO}_2$ -Dopamin.

### Zusammenfassung Synthese $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{TiO}_2$ -Dopamin

In den Daten der IR-Messung sind alle charakteristischen Banden für das Produkt erkennbar. Ein Vergleich der TG-Kurven des Vorproduktes  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{TiO}_2$  und des Produktes  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{TiO}_2$ -Dopamin zeigt einen zusätzlichen Masseverlust von 4 %, der auf das aufgebrachte Dopamin zurückzuführen ist. DLS- und Zetapotentialmessungen unterstützen diese Vermutung durch den um 70 nm größeren hydrodynamischen Durchmesser und das um ca. 13 mV kleineren Zetapotential der Partikel zur Vorstufe.

## Dopamin-funktionalisierte Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-Nanopartikel

### Infrarotspektroskopie

Die charakteristischen, für das Produkt erwarteten, Signale sind im IR-Spektrum wiederzufinden. Die Bande bei 1628 cm<sup>-1</sup> deutet sowohl auf das Vorhandensein von NH<sub>2</sub>-Deformations-, als auch auf aromatische C=C-Valenzschwingungen hin. Die übrigen Signale ähneln der Vorstufe Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>.

Tabelle 16: Auswertung IR-Spektrum Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-Dopamin.<sup>[141]</sup>

Signal - Probe [cm <sup>-1</sup> ]	Signal - Literatur [cm <sup>-1</sup> ]	Schwingung
3440	3440	N-H-Valenzschwingung, SiO-H-Valenzschwingung, HO-H-Valenzschwingung (Wasserspuren im KBr-Pressling)
2918 , 2764	2930 , 2862	C-H-Valenzschwingung
1628	1625	N-H-Deformationsschwingung
1628	1630-1600	Aromatische C=C-Valenzschwingung
1384	1470-1430	C-H-Deformationsschwingung
1098	1093	asymmetrische Si-O-Si-Valenzschwingung, C-C-Valenzschwingung, C-N-Valenzschwingung
833	795	symmetrische Si-O-Si-Valenzschwingung
633 , 586	629, 585	Fe-O-Valenzschwingung

### Thermogravimetrische Messungen

Die TG-Untersuchungsergebnisse des Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-Dopamin sind denen der Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>@TiO<sub>2</sub>-Dopamin Ergebnisse (siehe 4.13) sehr ähnlich: Bis 150 °C verdampft das restliche Lösemittel mit 5,28 % Masseverlust, wobei der hohe Masseverlust auf die schlechte vorangegangene Trocknung zurückzuführen ist. Danach wird von 150 – 900 °C ein Masseverlust von 4,87 % detektiert. Das zweite Masseverlustsignal weist auf die Verbrennung des aufgetragenen Dopamin-Linkers hin. Dafür spricht auch der Gesamtmasseverlust von fast 10 % im Vergleich zu dem der Vorstufe (ca. 6 %).

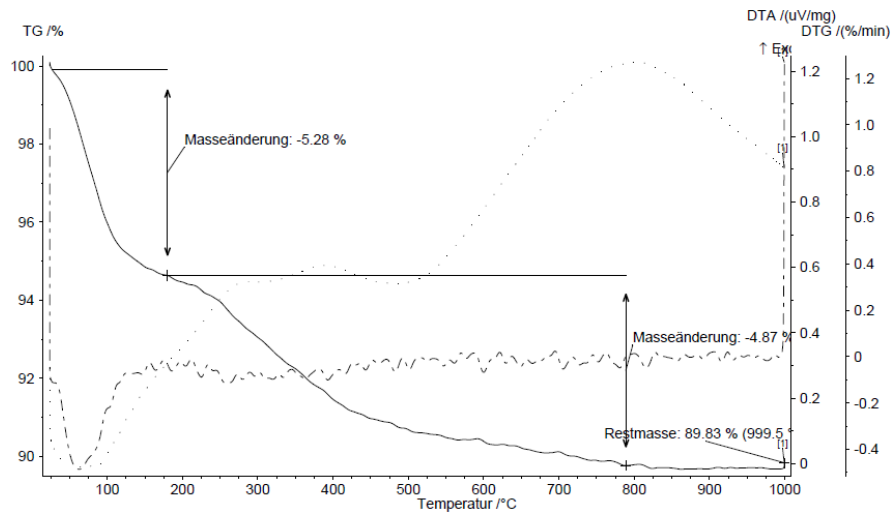


Abbildung 51: TG-Messung von  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ -Dopamin.

### DLS – Zetapotentialmessungen

Aus dem DLS-Balkendiagramm wird ersichtlich, dass eine relativ enge Partikelgrößenverteilung in der Probe entstanden ist, wobei die meisten Partikel ca. 180 nm groß sind. Aus der Zetapotentialmessung ist zu erkennen, dass die Partikel ein Potential von - 39,5 mV aufweisen.

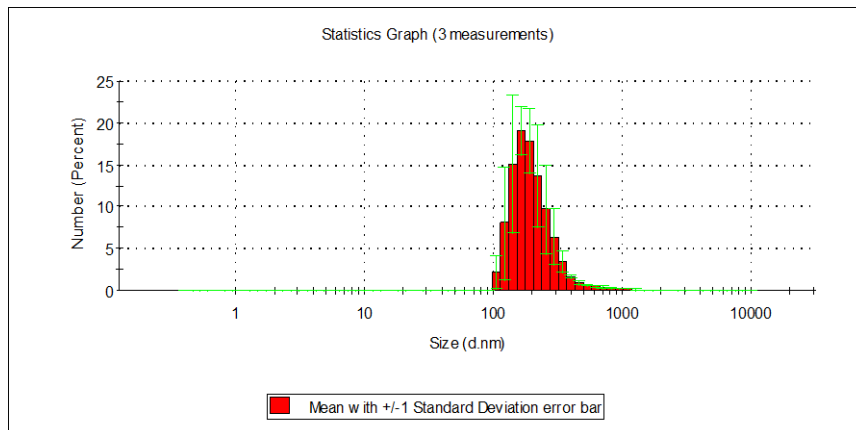


Abbildung 52: DLS-Messung von  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ -Dopamin.

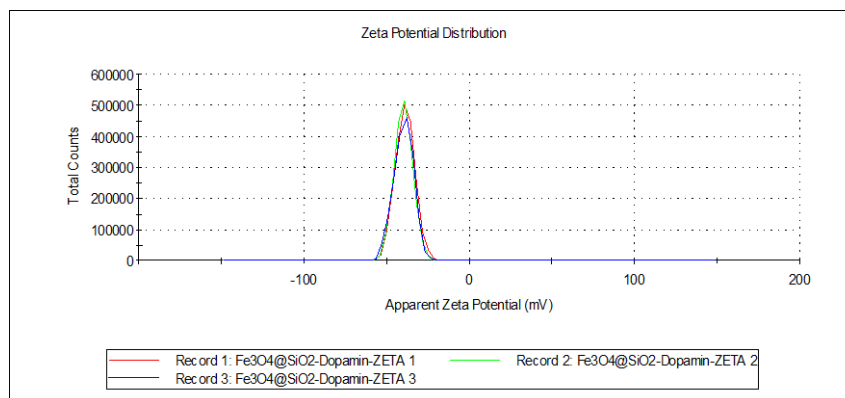


Abbildung 53: Zetapotential-Messung von  $\text{Fe}_3\text{O}_4@SiO_2$ -Dopamin.

### Zusammenfassung Synthese $\text{Fe}_3\text{O}_4@SiO_2$ -Dopamin

Die IR Messung weist alle charakteristischen Banden für das Produkt auf. Ein Vergleich der TG Kurven vom Vorprodukt  $\text{Fe}_3\text{O}_4@SiO_2$  und dem Produkt  $\text{Fe}_3\text{O}_4@SiO_2$ -Dopamin zeigt einen zusätzlichen Masseverlust von 4 %, der auf das aufgebrauchte Dopamin zurückzuführen ist. DLS- und Zetapotentialmessungen bestätigen ebenfalls eine erfolgreiche Synthese: Der hydrodynamische Durchmesser der Produktpartikel ist um 140 nm größer und hat ein um ca. 16 mV größeres Zetapotential verglichen zur Vorstufe.

### **$\gamma$ - $\text{Fe}_2\text{O}_3$ -Nanopartikel**

#### Thermogravimetrische Messungen

Anhand der TG-Kurve des Produkts  $\gamma$ - $\text{Fe}_2\text{O}_3$  ist bis 150 °C ein Masseverlust von 1,69 % zu erkennen, der durch das Verdampfen von restlichem Lösemittel verursacht wird. Der Masseverlust von 150 bis 600 °C mit 7,81 % könnte ebenfalls von restlichen Lösemittelmolekülen herrühren.

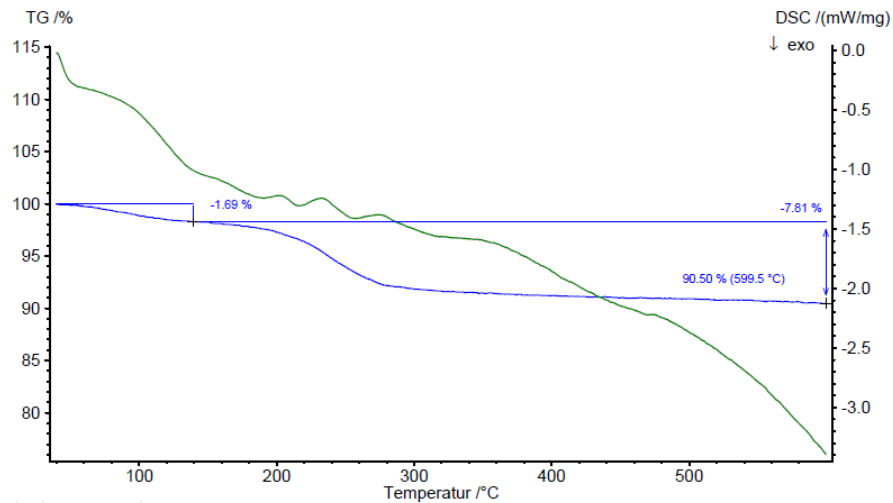


Abbildung 54: TG-Messung von  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ .

### DLS – Zetapotentialmessungen

Anhand des Balkendiagramms der DLS-Messung ist eine enge Partikelgrößenverteilung zu erkennen, wobei die Partikel um die 1010 nm groß sind. Die Zetapotentialkurve gibt einen Wert von - 8,5 mV an.

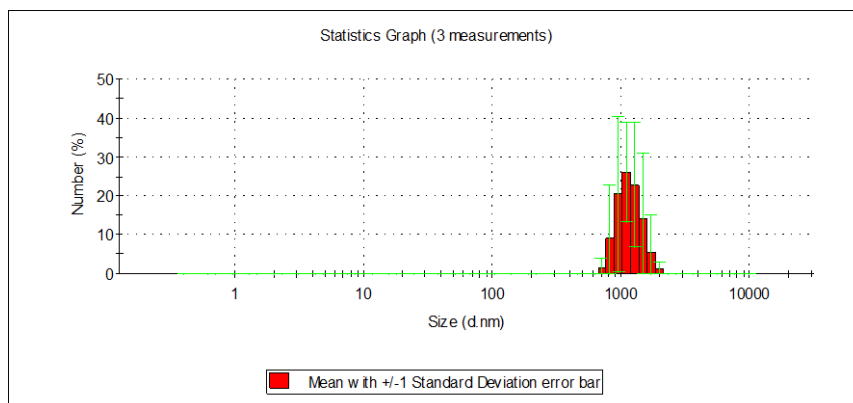


Abbildung 55: DLS-Messung von  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ .



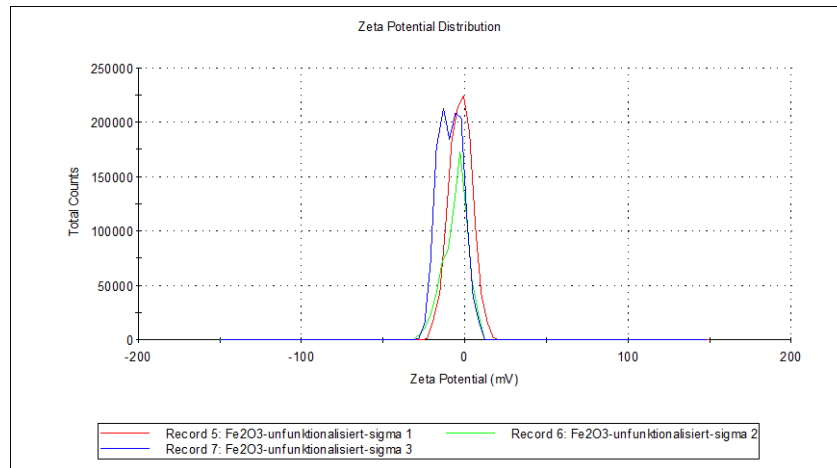


Abbildung 56: Zetapotential-Messung von  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ .

### XRD von $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ und $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{@SiO}_2$

Die Röntgendiffraktogramme der beiden Produkte  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  und  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{@SiO}_2$  sehen sehr unterschiedlich aus: Beim  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  kann davon ausgegangen werden, dass das richtige Produkt hergestellt wurde, da alle charakteristischen Reflexe für Maghemit vorhanden sind, wobei keine Verunreinigungen vorliegen. Alle Reflexe können den MILLERSchen Indices (111), (220), (311), (400), (422), (511) und (440) des Maghemits<sup>[149]</sup> zugeordnet werden. Aus der Breite der Reflexe konnte mit Hilfe der SCHERRERgleichung der mittlere Durchmesser der Nanopartikel in eine Kristallrichtung zu 50 nm berechnet werden. Jedoch kann hier keine eindeutige Aussage über die Gesamtgröße der Nanopartikel getroffen werden, da die berechneten Durchmesser nur für eine Kristallrichtung bestimmt werden können und die Form der Partikel unbekannt ist. Für genauere Aussagen müssen REM- oder TEM-Aufnahmen betrachtet werden.

Beim  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{@SiO}_2$  sind keine Reflexe vorhanden, wobei nur das Grundrauschen zu sehen ist. Um zu klären, ob das Produkt entstanden ist oder nicht, müssen weitere Untersuchungsmethoden hinzugezogen werden.

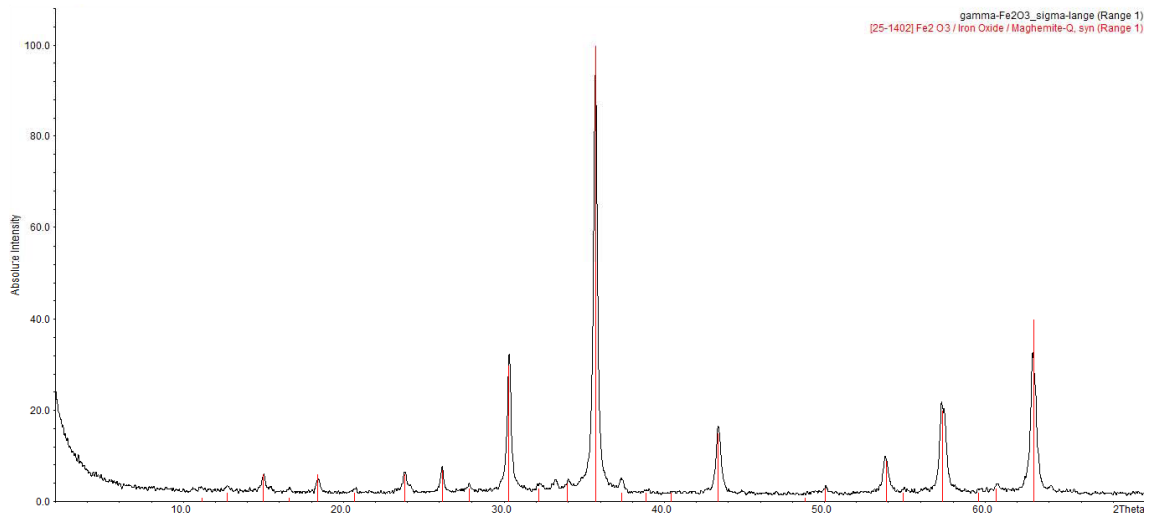


Abbildung 57: XRD von  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ .

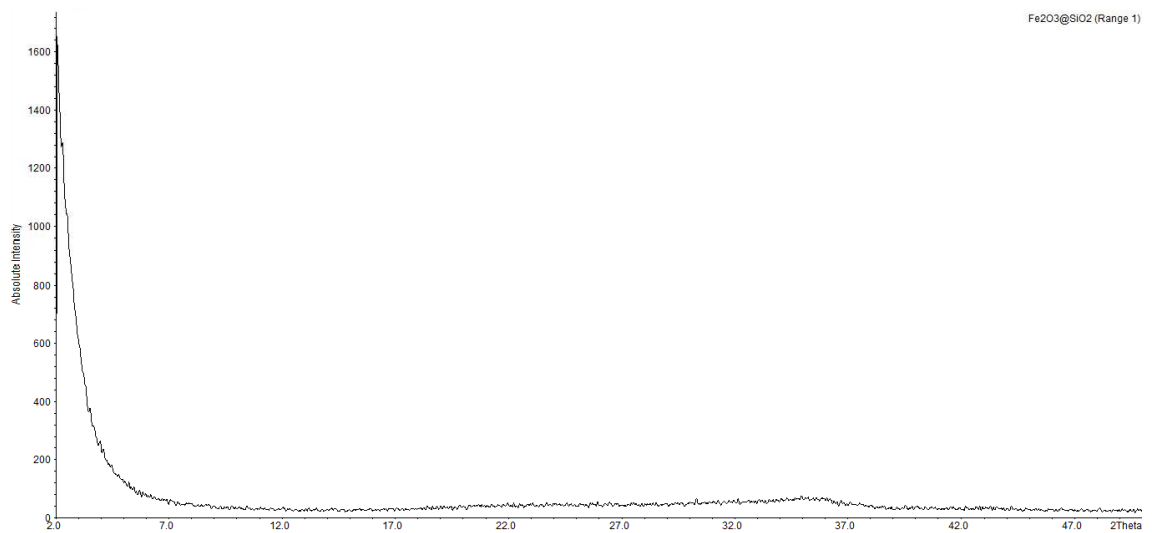


Abbildung 58: XRD von  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{@SiO}_2$ .

### Zusammenfassung Untersuchung $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$

Die XRD-Daten weisen alle charakteristischen Reflexe für das Produkt auf. Über die SCHERRERgleichung konnte der mittlere Durchmesser der Nanopartikel in einer Kristallrichtung zu 50 nm bestimmt werden, wobei hier jedoch keine eindeutige Aussage über die Gesamtgröße der Nanopartikel getroffen werden kann, da die berechneten Durchmesser nur für eine Kristallrichtung bestimmt werden können und die Form der Partikel unbekannt ist. DLS-Messungen weisen einen hydrodynamischen Durchmesser der Partikel von 1010 nm auf, was den Ergebnissen der SCHERRERgleichung widerspricht. Dies könnte jedoch auf Agglomeration,

hervorgerufen durch die nicht kolloidale Form der Lösung der Nanopartikel, zurückzuführen sein.

## $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Nanopartikel mit Undecansäure

### Infrarotspektroskopie

Das IR-Spektrum weist im Vergleich zu reinem  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> bei 2922 cm<sup>-1</sup> und 2851 cm<sup>-1</sup> charakteristische Banden für C-H-Valenzschwingungen der Undecansäure auf, wodurch auf eine erfolgreiche Funktionalisierung geschlossen werden kann.<sup>[141,147]</sup>

### Thermogravimetrische Messungen

Im Falle der Funktionalisierung von  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Nanopartikeln mit Undecansäure wurde das Produkt über Nacht bei 40 °C getrocknet, weshalb ein geringer Masseverlust von 40 - 150 °C hervorgerufen durch Lösemittelverdampfung detektiert wird. Ab 250 °C bis 500 °C ist ein Masseverlust von 5,57 % zu sehen, der auf die Verbrennung der Undecansäure hinweist.

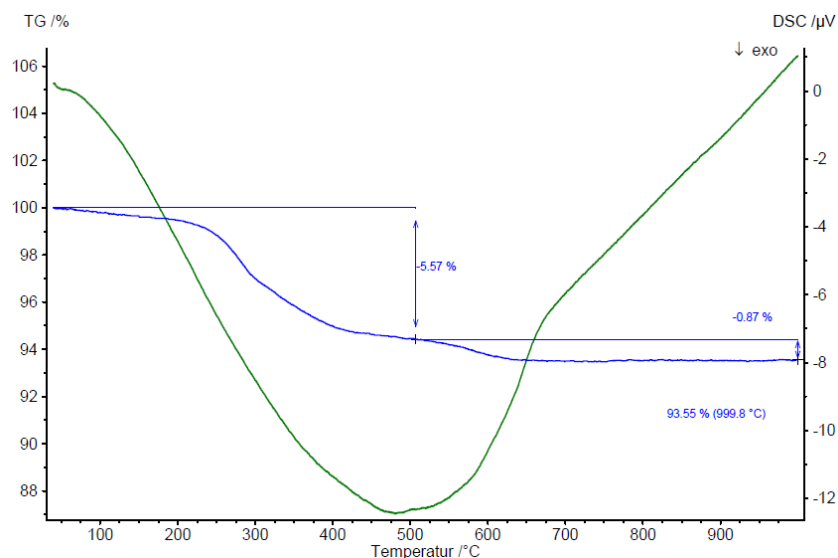


Abbildung 59: TG-Messung von  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Undecansäure.

## DLS – Zetapotentialmessungen

Die ersichtlichen Daten des Balkendiagramms der DLS-Messung zeigen eine enge Partikelgrößenverteilung, wobei die Partikel um die 1050 nm groß sind. Die Zetapotentialkurve gibt einen Wert von - 1,5 mV an.

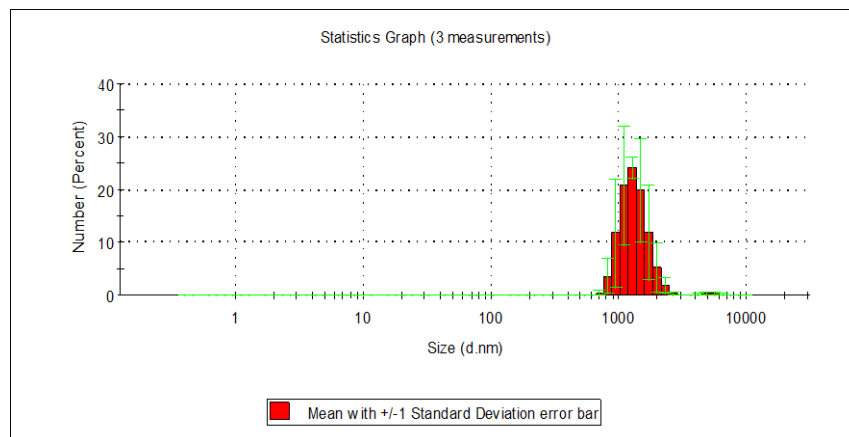


Abbildung 60: DLS-Messung von  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Undecansäure.

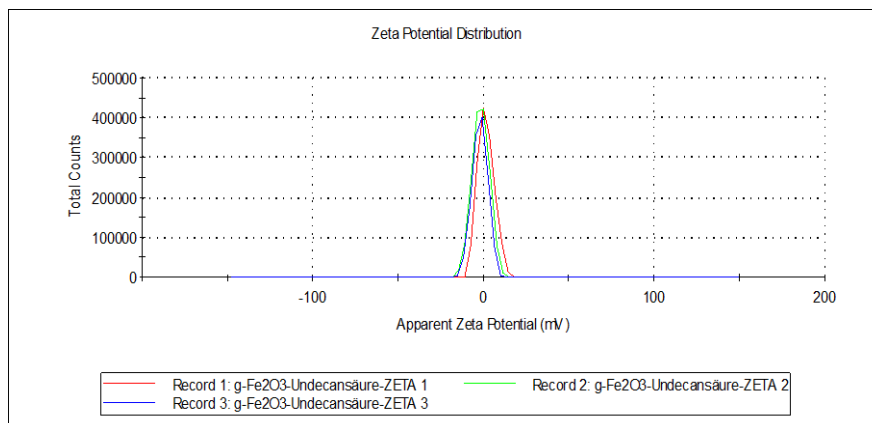


Abbildung 61: Zetapotential-Messung von  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Undecansäure.

## Zusammenfassung Synthese $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Undecansäure

Die IR-Daten weisen alle erwarteten Banden für das Produkt auf. Der Masseverlust von 5,57 %, welcher in der TG-Kurve des Produkts zu sehen ist, bestätigt dies ebenfalls. DLS-Messungen weisen im Vergleich zur Vorstufe einen um 40 nm größeren hydrodynamischen Durchmesser der Partikel und ein um 7 mV größeres Zetapotential auf, welches auf das Gelingen der Synthese zurückzuführen ist.

## $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{@SiO}_2\text{-Nanopartikel}$

### Infrarotspektroskopie

Das IR-Spektrum weist im Vergleich zu reinem  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  bei  $1381\text{ cm}^{-1}$  eine starke und charakteristische Bande für O-H-Deformationsschwingungen auf, welche an der Oberfläche von  $\text{SiO}_2$ -Schichten vorhanden sind. Dadurch kann auf eine erfolgreiche Silanisierung geschlossen werden. Desweiteren ist eine Bande bei  $1091\text{ cm}^{-1}$  vorhanden, die der asymmetrischen Si-O-Si-Valenzschwingung zugeordnet werden kann.<sup>[141]</sup>

### Thermogravimetrische Messungen

In den Daten der TG Messung ist erwartungsgemäß nur ein Masseverlust von 4,85 % zu sehen, der auf das Verdampfen von restlichem Lösemittel zurückzuführen ist.

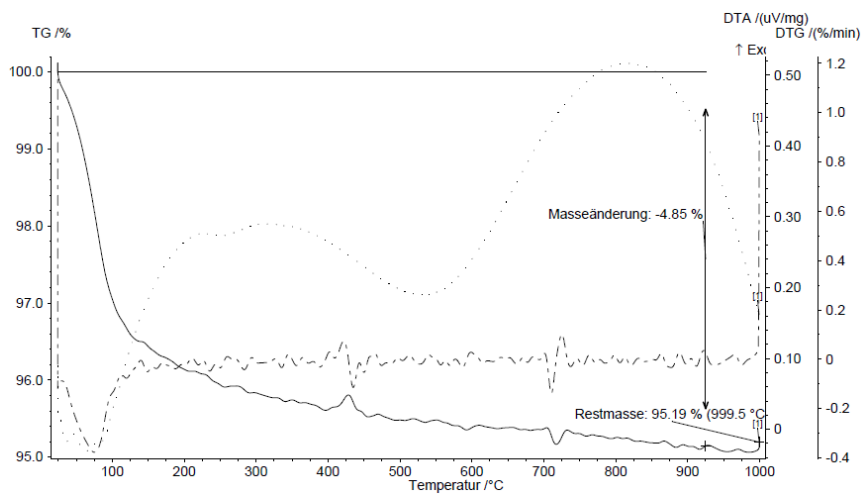


Abbildung 62: TG-Messung von  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{@SiO}_2$ .

### DLS – Zetapotentialmessungen

Anhand der Daten der DLS-Messungen ist zu sehen, dass die Partikelgrößenverteilung sehr breit gefächert ist. Es gibt drei Peaks bei ca. 22 nm, 60 nm und 150 nm. Die Zetapotentiale der Partikel liegen dabei bei - 35,0 mV.

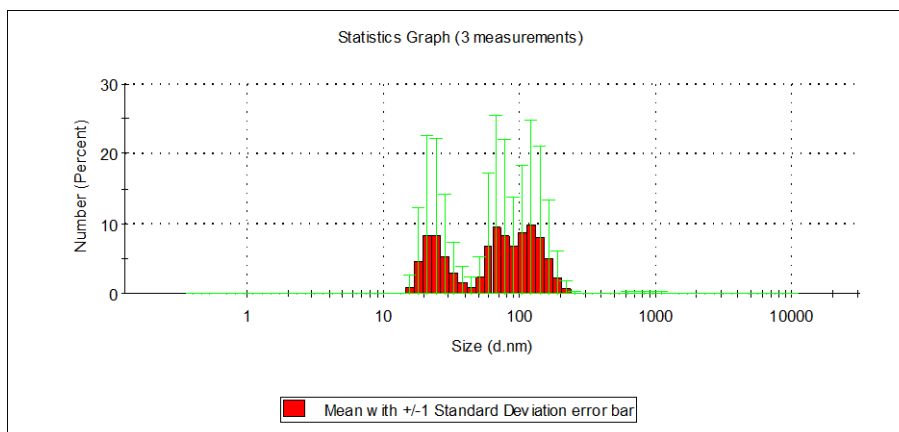


Abbildung 63: DLS-Messung von  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{@SiO}_2$ .

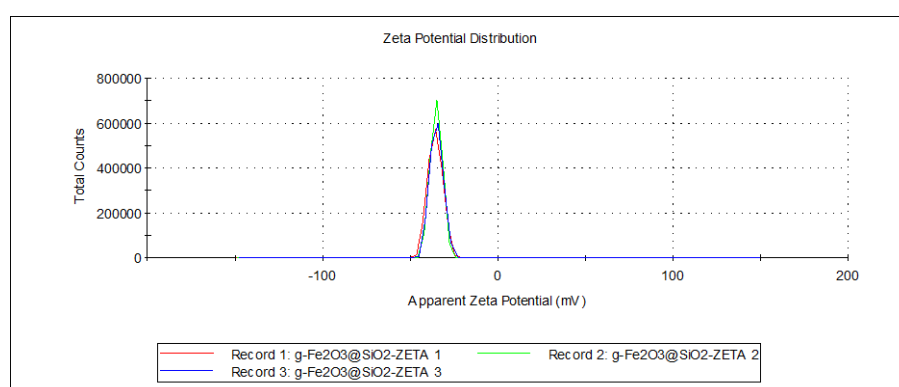


Abbildung 64: Zetapotential-Messung von  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{@SiO}_2$ .

## XRD

Siehe Abschnitt XRD von  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  und  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{@SiO}_2$ .

## Zusammenfassung Synthese $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{@SiO}_2$

In der IR-Messung sind alle charakteristischen Produktbanden zu erkennen. Die XRD-Messungen weisen keine Reflexe auf, wodurch hier keine Aussage getroffen werden kann. Auch aus den DLS- und Zetapotentialmessungen ist eine erfolgreiche Synthese abzuleiten: Der hydrodynamische Durchmesser der Partikel hat sich im Vergleich zur Vorstufe  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  um ca. 940 nm und das Zetapotential um ca. 25 mV verkleinert.

## Aminofunktionalisierte $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{@SiO}_2$ -Nanopartikel

### Infrarotspektroskopie

Das IR-Spektrum entspricht in etwa dem der Vorstufe  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{@SiO}_2$  (Abschnitt 4.10). Bei  $2932\text{ cm}^{-1}$  kommt eine charakteristische Bande für die C-H-Valenzschwingung, bei  $1630\text{ cm}^{-1}$  eine Bande für die N-H-Deformationsschwingung und bei  $1384\text{ cm}^{-1}$  eine Bande für die C-H-Deformationsschwingung des aufgetragenen APTES ((3-Aminopropyl)-triethoxysilan) hinzu, was auf eine erfolgreich verlaufene Synthese schließen lässt.

Tabelle 17: Auswertung IR-Spektrum aminofkt.  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{@SiO}_2$ .<sup>[141]</sup>

Signal - Probe [ $\text{cm}^{-1}$ ]	Signal - Literatur [ $\text{cm}^{-1}$ ]	Schwingung
3423	3440	N-H-Valenzschwingung, SiO-H-Valenzschwingung, HO-H-Valenzschwingung (Wasserspuren im KBr-Pressling)
2932	2930 , 2862	C-H-Valenzschwingung
1630	1625	N-H-Deformationsschwingung
1384	1470-1430	C-H-Deformationsschwingung
1037	1093	asymmetrische Si-O-Si-Valenzschwingung, C-C-Valenzschwingung, C-N-Valenzschwingung
726	795	symmetrische Si-O-Si-Valenzschwingung
640 , 589	629, 585	Fe-O-Valenzschwingung

### Thermogravimetrische Messungen

Das Produkt wurde zuvor zwischengetrocknet, weswegen am Anfang kein Masseverlust aufgrund von Lösemittelverdampfungen detektiert wurde. Von  $290\text{ }^\circ\text{C}$  bis  $900\text{ }^\circ\text{C}$  ist ein Masseverlust von  $2,00\%$  zu erkennen, welcher mit einem exothermen DSC-Signal einhergeht. Dies ist auf die Verbrennung des erfolgreich aufgetragenen APTES zurückzuführen (Siedepunkt:  $217\text{ }^\circ\text{C}$ ).

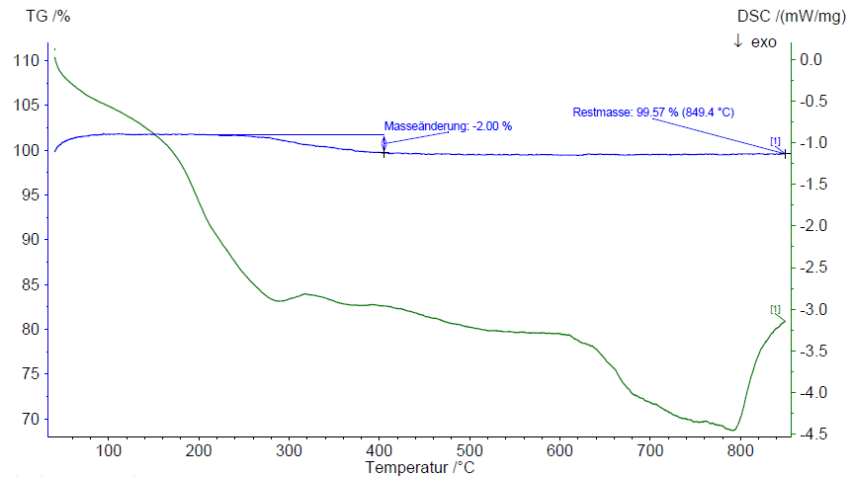


Abbildung 65: TG-Messung von  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{@SiO}_2\text{-APTES}$ .

### DLS – Zetapotentialmessungen

Die Daten des Balkendiagramms der DLS-Messung für die Größenverteilung der Nanopartikel lassen erkennen, dass sich die meisten Partikel bei einer Größe von ca. 700 nm ansiedeln lassen, wobei das Zetapotential bei 18,4 mV liegt.

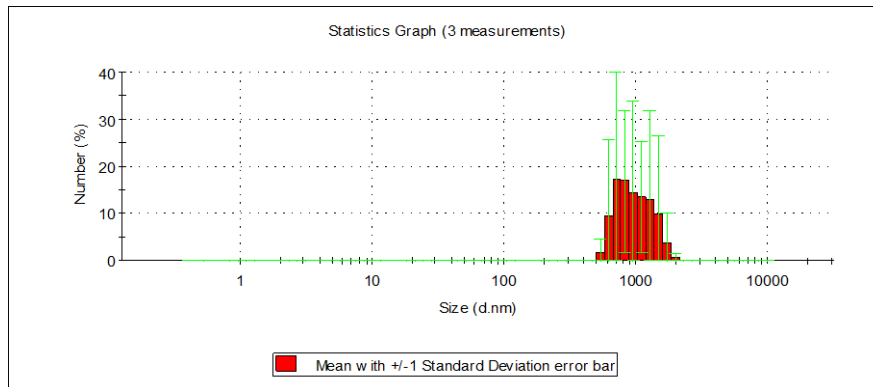


Abbildung 66: DLS-Messung von  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{@SiO}_2\text{-APTES}$ .



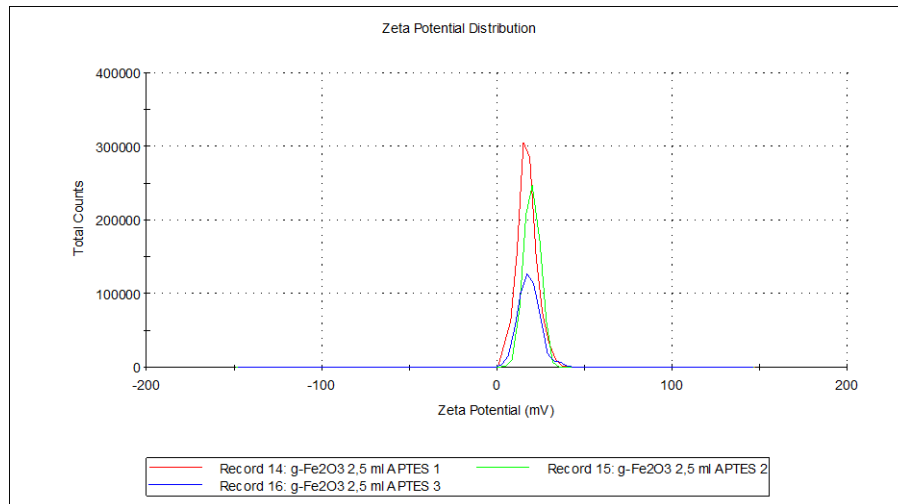


Abbildung 67: Zetapotential-Messung von  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>@SiO<sub>2</sub>-APTES.

### Zusammenfassung Synthese $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>@SiO<sub>2</sub>-APTES

In der IR-Messung sind alle charakteristischen Banden des Produkts zu erkennen. Die TG-Messung zeigt einen Masseverlust von 2 %, welcher auf aufgebracht APTES hinweist. Die DLS-Messungen zeigen im Vergleich zur Vorstufe  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>@SiO<sub>2</sub> eine Zunahme der Durchmesser der Partikel von 630 nm. Auch das Zetapotential steigt um 54 mV.

### **$\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-PEI-Nanopartikel (PEI: Polyethylenimin)**

#### Infrarotspektroskopie

Das IR-Spektrum weist alle charakteristischen Banden auf, die für das Produkt erwartet wurden (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Auswertung IR-Spektrum  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-PEI. <sup>[141,148]</sup>

Signal - Probe [cm <sup>-1</sup> ]	Signal - Literatur [cm <sup>-1</sup> ]	Schwingung
3418	3440	N-H-Valenzschwingung, SiO-H-Valenzschwingung, HO-H-Valenzschwingung (Wasserspuren im KBr-Pressling)
2921 , 2844	2930 , 2862	C-H-Valenzschwingung
2360 , 2341	2700-2250	N-H-Valenzschwingung
1557	1580-1490	N-H-Deformationsschwingung
1103	1093	asymmetrische Si-O-Si-Valenzschwingung, C-C-Valenzschwingung, C-N-Valenzschwingung
726	795	symmetrische Si-O-Si-Valenzschwingung
638 , 585	629, 585	Fe-O-Valenzschwingung

### Thermogravimetrische Messungen

Am Anfang der TG-Kurve ist bis 200 °C ein leichter Masseverlust von ca. 2 % zu sehen, welcher auf die Verdampfung von Lösemittelresten zurückzuführen ist. Zwischen 200 und 800 °C wurde ein weiterer Masseverlust von 4,31 % detektiert, welcher auf das Verdampfen des aufgetragenen Polymers PEI schließen lässt.

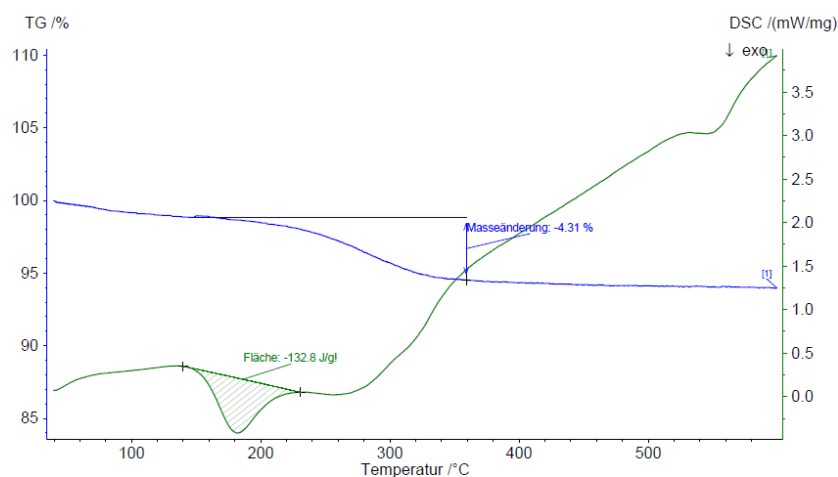


Abbildung 68: TG-Messung von  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-PEI.

## DLS – Zetapotentialmessungen

Anhand der Daten der DLS-Messungen ist zu erkennen, dass ein mittlerer Partikeldurchmesser von ca. 60 nm vorliegt. Die Zetapotentialmessungen geben Werte von + 48,2 mV für die Oberfläche der Partikel an.

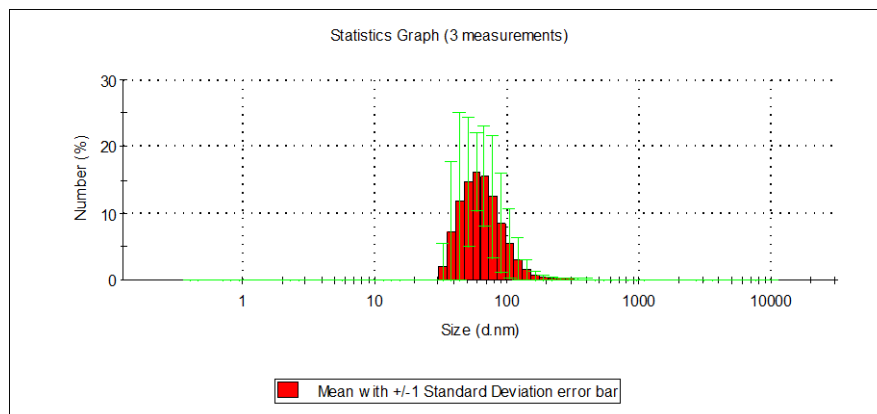


Abbildung 69: DLS-Messung von  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-PEI.

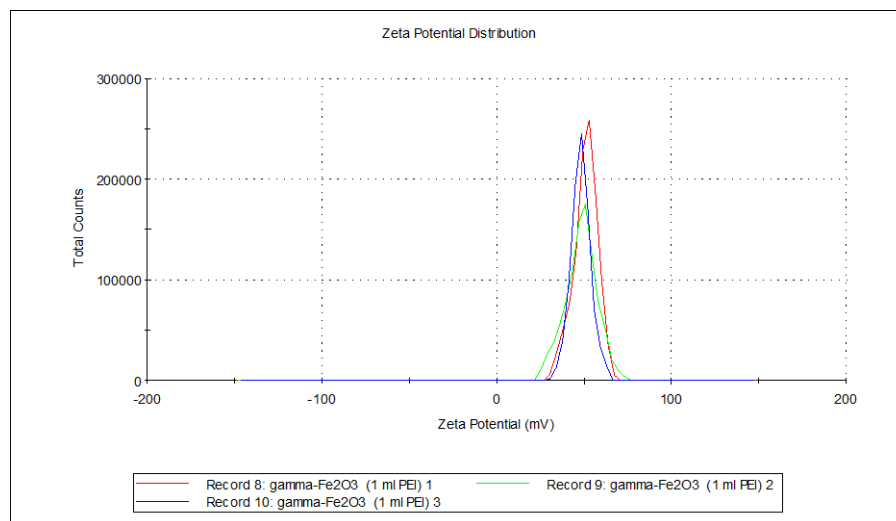


Abbildung 70: Zetapotential-Messung von  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-PEI.

## Zusammenfassung Synthese $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-PEI

Sowohl die IR- als auch die TG-Daten weisen auf eine erfolgreiche Synthese hin. Aus den DLS- und Zetapotentialmessungen ist zu erkennen, dass sich der hydrodynamische Durchmesser der Partikel im Vergleich zur Vorstufe um 950 nm verkleinert und das Zetapotential um 56,7 mV vergrößert hat, was ebenfalls auf ein entstandenes Produkt hinweist.

## **$\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-PEI-DTPA-Nanopartikel**

### Infrarotspektroskopie

Das IR-Spektrum von  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-PEI-DTPA entspricht in etwa dem der Vorstufe  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-PEI (siehe oben). Hinzukommen die Banden für die O-H-Valenzschwingung der Carbonsäure bei 3421 cm<sup>-1</sup> und die C=O-Valenzschwingung bei 1634 cm<sup>-1</sup>.

Tabelle 19: Auswertung IR-Spektrum  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-PEI-DTPA. <sup>[141,148]</sup>

Signal - Probe [cm <sup>-1</sup> ]	Signal - Literatur [cm <sup>-1</sup> ]	Schwingung
3421	3440	N-H-Valenzschwingung, SiO-H-Valenzschwingung, HO-H-Valenzschwingung (Wasserspuren im KBr-Pressling)
3421	3500-2800	O-H – Valenzschwingung (Carbonsäure)
2923 , 2853	2930 , 2862	C-H-Valenzschwingung
2360 , 2341	2700-2250	N-H-Valenzschwingung
1634	1662	C=O – Valenzschwingung
1634	1580-1490	N-H-Deformationsschwingung
1011	1093	asymmetrische Si-O-Si-Valenzschwingung, C-C-Valenzschwingung, C-N-Valenzschwingung
726	795	symmetrische Si-O-Si-Valenzschwingung
640 , 587	629, 585	Fe-O-Valenzschwingung

### Thermogravimetrische Messungen

Die TG-Messungen ergaben ein ähnliches Bild im Vergleich mit den TG-Messungen der Vorstufe: Am Anfang der Kurve ist bis 200 °C ein leichter Masseverlust von ca. 2 % zu erkennen, der auf die Verdampfung von Lösemittelresten zurück zu führen ist. Ab 200 bis 900 °C wird ein Masseverlust von 4,91 % detektiert, der auf die Verdampfung von aufgebrachtem PEI und evtl. DTPA schließen lässt. Demnach ist anhand der Daten der TG-Messungen schwer von einer gelungenen Synthese zu sprechen, so dass weitere Untersuchungsmethoden zur abschließenden Klärung hinzugezogen werden müssen.

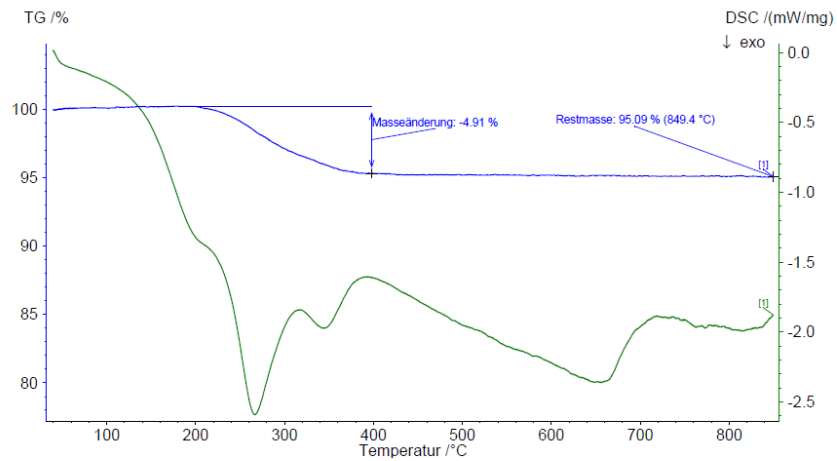


Abbildung 71: TG-Messung von  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-PEI-DTPA.

### DLS – Zetapotentialmessungen

Aus den Daten der DLS-Messung ist zu erkennen, dass der Hauptanteil der Partikel einem Durchmesser von ca. 100 nm aufweist. Die Zetapotentialmessungen zeigen, dass das Oberflächenpotential der Nanopartikel + 40,4 mV beträgt.

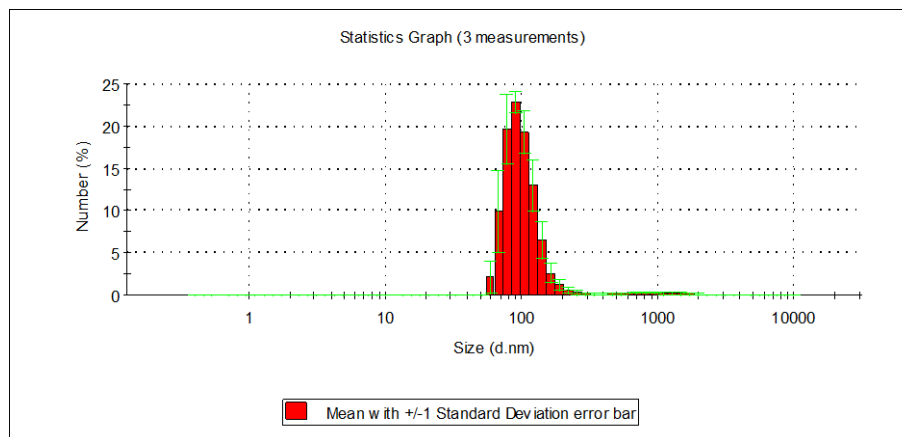


Abbildung 72: DLS-Messung von  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-PEI-DTPA.

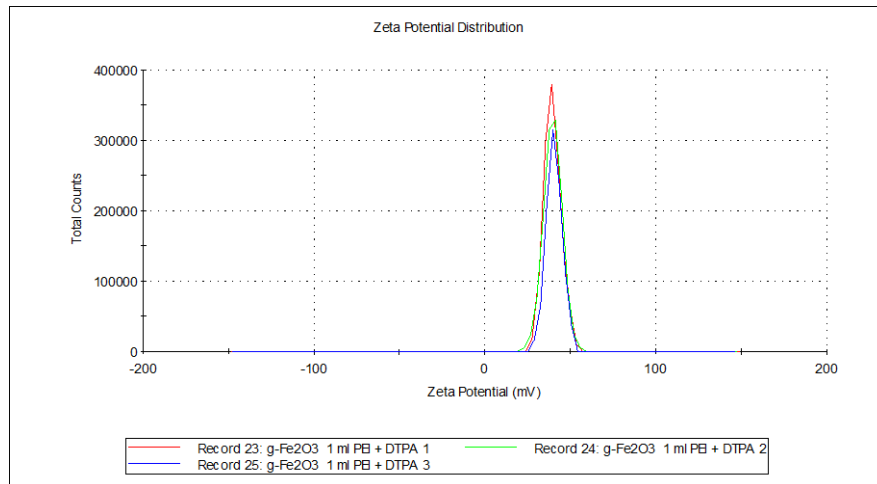


Abbildung 73: Zetapotential-Messung von  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-PEI-DTPA.

### Zusammenfassung Synthese $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-PEI-DTPA

Aus der Auswertung der TG-Daten ist keine eindeutige Aussage über eine erfolgreiche Synthese zu treffen, wohingegen die IR-Daten auf einen Syntheserfolg hinweisen. Durch Vergleich der DLS- und Zetapotential-Messungen von Vorstufe und Produkt wird deutlich, dass sich der hydrodynamische Durchmesser um 40 nm vergrößert und das Zetapotential um 7.8 mV verkleinert haben. Es kann auf ein Gelingen der Synthese geschlossen werden.

## Aminofunktionalisierte $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Nanopartikel

### Infrarotspektroskopie

Das IR-Spektrum zeigt die charakteristischen Banden, die für das Produkt zu erwarten sind.

Tabelle 20: Auswertung IR-Spektrum  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-APTES.<sup>[141]</sup>

Signal - Probe [cm <sup>-1</sup> ]	Signal - Literatur [cm <sup>-1</sup> ]	Schwingung
3424	3440	N-H-Valenzschwingung, SiO-H-Valenz-schwingung, HO-H-Valenzschwingung (Wasserspuren im KBr-Pressling)
2933	2930 , 2862	C-H-Valenzschwingung
1630	1625	N-H-Deformationsschwingung
1384	1470-1430	C-H-Deformationsschwingung
1041	1093	asymmetrische Si-O-Si-Valenz-schwingung, C-C-Valenzschwingung, C-N-Valenzschwingung
726	795	symmetrische Si-O-Si-Valenzschwingung
640 , 563	629, 585	Fe-O-Valenzschwingung

### Thermogravimetrische Messungen

Am Anfang der TG-Kurve ist ein leichter Masseverlust von ca. 1 % bis 150 °C zu sehen, der auf Verdampfung von restlichem Lösemittel zurückzuführen ist. Von 150 bis 450 °C ist ein Masseverlust von 3,13 % zu erkennen, einhergehend mit einem exothermen DSC-Signal, der auf die Verbrennung des aufgetragenen APTES schließen lässt (Siedepunkt 217 °C).

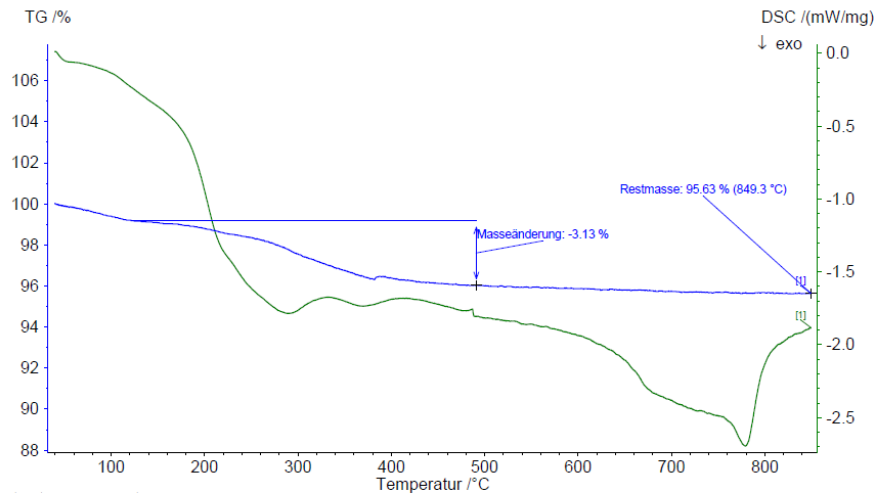


Abbildung 74: TG-Messung von  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-APTES.

### DLS – Zetapotentialmessungen

Anhand der DLS-Messung ist zu erkennen, dass sich für die Nanopartikel eine breite Partikeldurchmesserverteilung ergibt, wobei der Hauptteil der Partikel ca. 1100 nm groß ist. Die Zetapotentialmessungen ergeben ein Oberflächenpotential von + 19,2 mV.

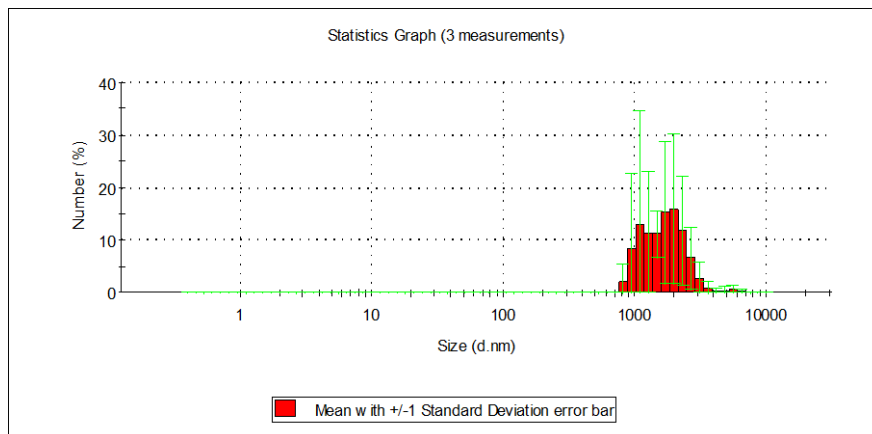


Abbildung 75: DLS-Messung von  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-APTES.



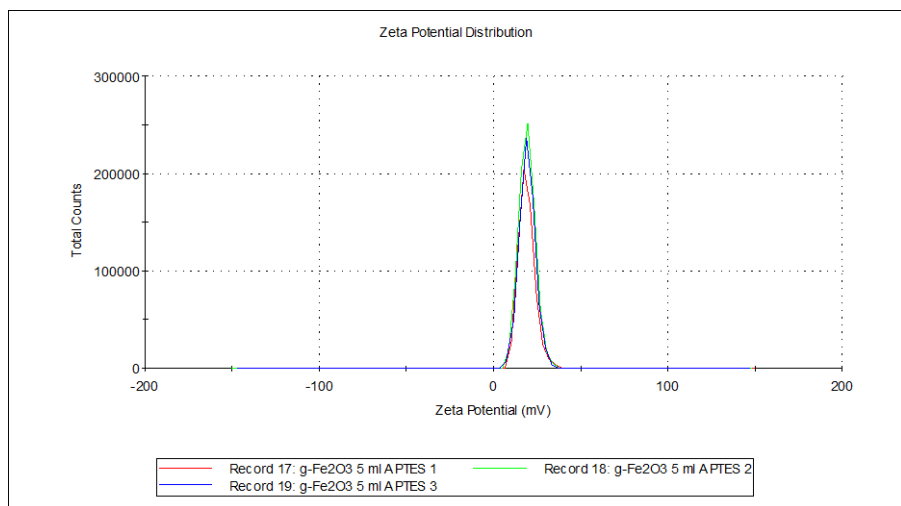


Abbildung 76: Zetapotential-Messung von  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-APTES.

### Zusammenfassung Synthese $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-APTES

Das IR-Spektrum zeigt alle zu erwartenden Banden für ein erfolgreich dargestelltes Produkt auf. Gleiches gilt für den Masseverlust der Probe in den TG-Daten. Auch die Veränderungen in der Partikelgröße und Oberflächenladung verglichen mit der Vorstufe  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> weisen auf ein positives Ergebnis hin.

### **Folsäure-funktionalisierte Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Nanopartikel**

#### Infrarotspektroskopie

Das IR-Spektrum weist alle Signale auf, die für das Produkt charakteristisch sind. Die C-H-Valenzschwingungsbanden bei 2921 cm<sup>-1</sup> und 2851 cm<sup>-1</sup> sind deutlich stärker als im Vorprodukt, wie auch die N-H-Deformationsschwingungsbande bei 1632 cm<sup>-1</sup>.

Tabelle 21: Auswertung IR-Spektrum Folsäure-funkt. Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Nanopartikel.<sup>[141]</sup>

Signal - Probe [cm <sup>-1</sup> ]	Signal - Literatur [cm <sup>-1</sup> ]	Schwingung
3440	3440	N-H-Valenzschwingung, SiO-H-Valenzschwingung, HO-H-Valenzschwingung (Wasserspuren im KBr-Pressling)
3440	3500-2800	O-H – Valenzschwingung (Carbonsäure)
2921 , 2851	2930, 2862	C-H-Valenzschwingung
1632	1625	N-H-Deformationsschwingung, C=O-Valenzschwingung
1485	1470-1430	C-H-Deformationsschwingung
1049	1093	Asym. Si-O-Si-Valenzschwingung, C-C-Valenzschwingung, C-O-Valenzschwingung, C-N-Valenzschwingung
723	795	symmetrische Si-O-Si-Valenzschwingung
695 , 632	629, 585	Fe-O-Valenzschwingung

### Thermogravimetrische Messungen

Die TG-Kurve weist wie erwartet mehrere Stufen auf. Die erste Stufe geht bis 150 °C mit einem Masseverlust von 2,33 % und ist auf Lösemittelreste zurückzuführen. Die zweite Stufe von 150 bis 650 °C, begleitet von einem exothermen DSC-Signal, mit einem Masseverlust von 10,68 % deutet auf die Zersetzung der aufgetragenen Folsäure hin (Zersetzungstemperatur 250 °C). Von 650 bis 900 °C ist ein Masseverlust von 3,30 % detektiert, der auf die Zersetzung des Linkers APTES zurückzuführen ist. Im Vergleich zur Vorstufe Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-APTES (Gesamtmasseverlust ca. 10 %) ist ein deutlich größerer Masseverlust von ca. 17 % zu sehen, was ebenfalls auf eine erfolgreiche Synthese schließen lässt.

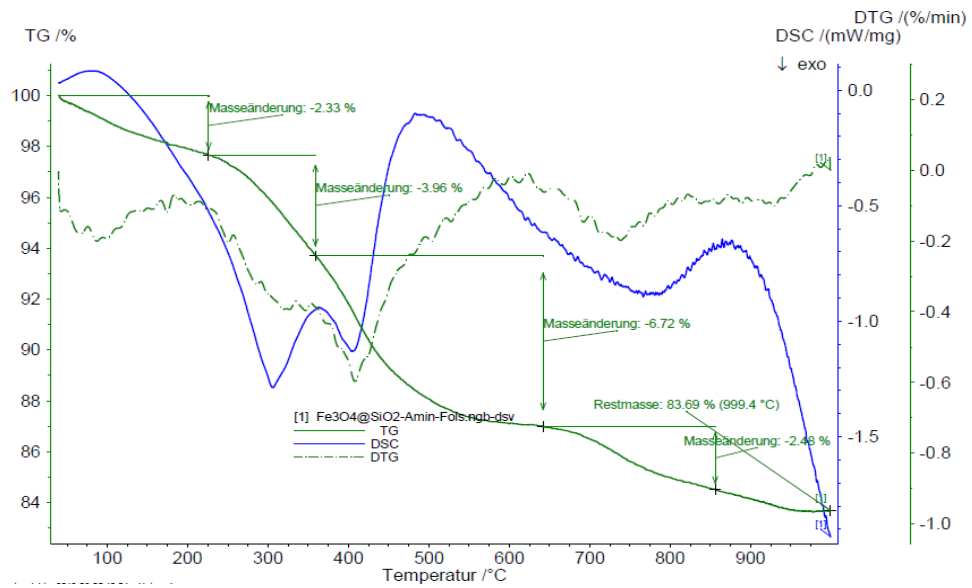


Abbildung 77: TG-Messung von Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Folsäure.

## DLS – Zetapotentialmessungen

Das Balkendiagramm der Partikelgrößenverteilung in der DLS-Messung zeigt den Hauptanteil der Partikel bei ca. 450 nm auf. Das Zetapotential der Partikel liegt dabei bei - 3,2 mV.

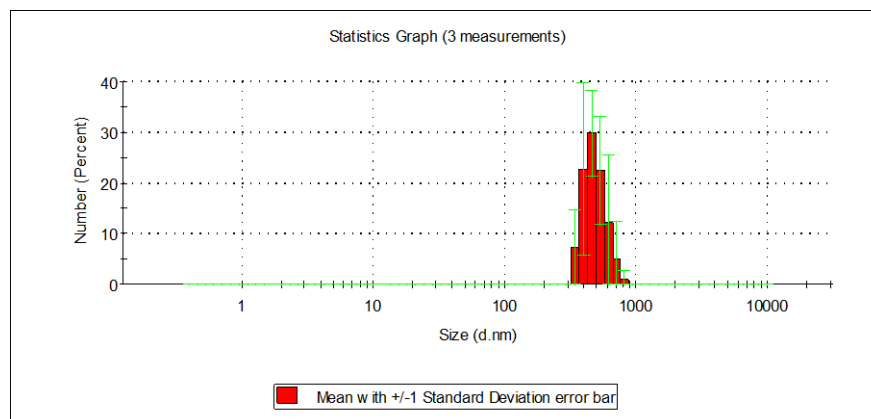


Abbildung 78: DLS-Messung von Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Folsäure.

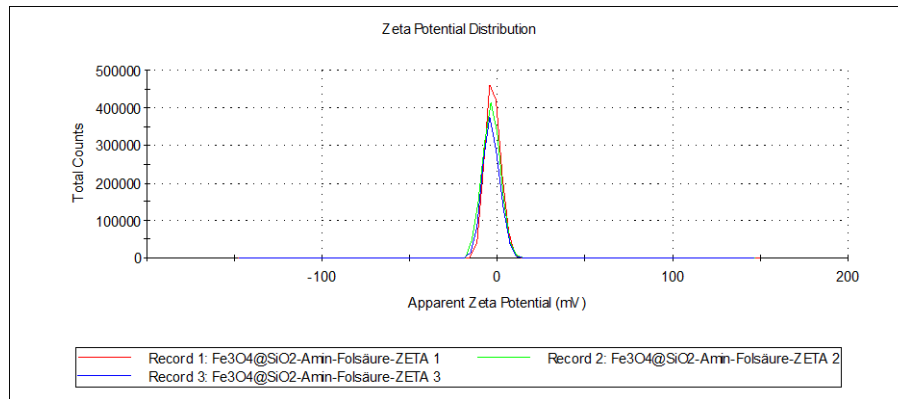


Abbildung 79: Zetapotential-Messung von Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Folsäure.

### Zusammenfassung Synthese Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Folsäure

Sowohl IR- als auch TG-Daten lassen auf eine erfolgreiche Synthese schließen. Diese Daten werden von DLS- und Zetapotential-Ergebnissen unterstützt: Im Vergleich zur Vorstufe Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-APTES sind die Produktpartikel um 390 nm größer und weisen ein um 25,9 mV kleineres Zetapotential auf.

### **DOTA-funktionalisierte Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Nanopartikel**

#### Infrarotspektroskopie

Das IR-Spektrum weist für das Produkt charakteristische Signale auf, wie zum Beispiel die O-H-Valenzschwingung der Carbonsäure bei 3447 cm<sup>-1</sup> und die C=O-Valenzschwingung bei 1642 cm<sup>-1</sup>, jedoch müssen zur genaueren Identifikation weitere Analysemethoden hinzugezogen werden.

Tabelle 22: Auswertung IR-Spektrum DOTA-funkt. Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Nanopartikel.<sup>[141,148]</sup>

Signal - Probe [cm <sup>-1</sup> ]	Signal - Literatur [cm <sup>-1</sup> ]	Schwingung
3447	3440	N-H-Valenzschwingung, SiO-H-Valenzschwingung, HO-H-Valenzschwingung (Wasserspuren im KBr-Pressling)
3447	3500-2800	O-H – Valenzschwingung (Carbonsäure)
2426	2700-2250	N-H-Valenzschwingung
1642	1662	C=O – Valenzschwingung
1642	1580-1490	N-H-Deformationsschwingung
1384	1420-1300	Symmetrische Carboxylatschwingung
1099	1093	asymmetrische Si-O-Si-Valenzschwingung, C-C-Valenzschwingung, C-N-Valenzschwingung
635 , 589	629, 585	Fe-O-Valenzschwingung

### Thermogravimetrische Messungen

Das Produkt Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-DOTA wurde zwischentrocknet, wodurch am Anfang der TG-Kurve kein Masseverlust aufgrund von Lösemittelverdampfung detektiert wird. Ab 120 bis 800 °C tritt ein Masseverlust von 7,25 % auf, der auf das Verbrennen des aufgetragenen DOTA und APTES zurückgeführt werden kann, da im Vergleich zur Vorstufe Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-APTES (Masseverlust 5,57 %) mehr Substanz verbrennt.

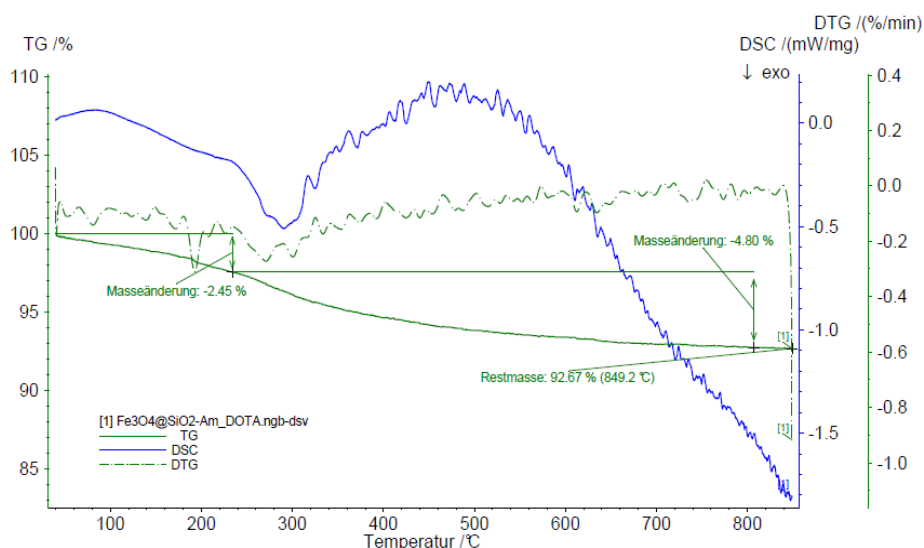


Abbildung 80: TG-Messung von Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-DOTA.

## DLS – Zetapotentialmessungen

Anhand der DLS-Messung ist zu erkennen, dass eine breite Partikelgrößenverteilung in der Probe herrscht, wobei der Hauptanteil der Nanopartikel ca. 160 nm groß ist. Das Zetapotential dieser Partikel liegt bei - 47,1 mV.

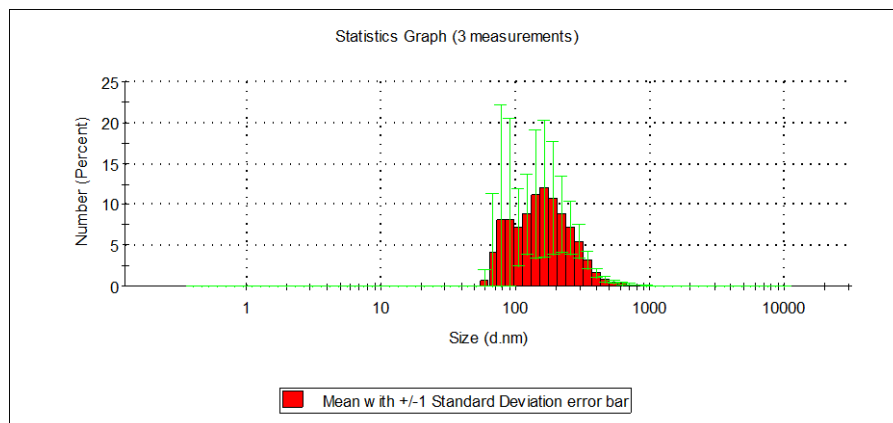


Abbildung 81: DLS-Messung von Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-DOTA.

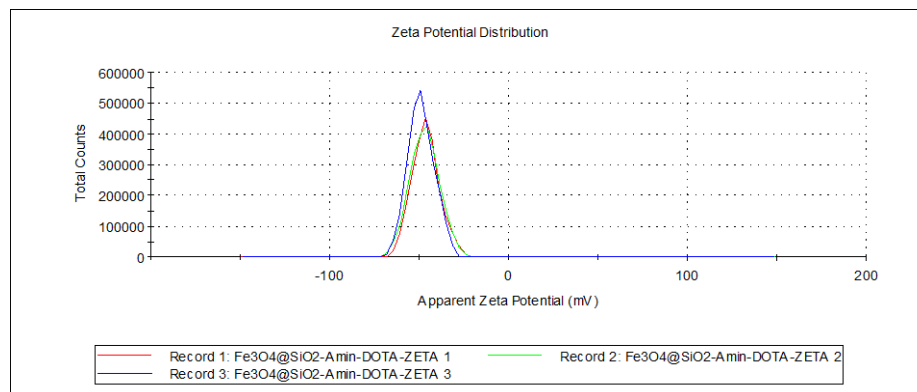


Abbildung 82: Zetapotential-Messung von Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-DOTA.

## Zusammenfassung Synthese Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-DOTA

Sowohl IR- als auch TG-Daten lassen auf ein Gelingen der Aufbringung des Komplexliganden DOTA schließen. Anhand der DLS-Daten erkennt man einen um 100 nm größeren hydrodynamischen Durchmesser verglichen zur Vorstufe Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-APTES. Das Zetapotential der Produktpartikel ist dabei um ca. 70 mV geringer.

## DTPA-funktionalisierte Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Nanopartikel

### Infrarotspektroskopie

Das IR-Spektrum weist für das Produkt charakteristische Signale auf, wie zum Beispiel die C=O-Valenzschwingung bei 1767 cm<sup>-1</sup> und die symmetrische Carboxylatschwingung bei 1381 cm<sup>-1</sup>, jedoch müssen zur genaueren Identifikation weitere Analysemethoden hinzugezogen werden.

Tabelle 23: Auswertung IR-Spektrum DTPA-funkt. Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Nanopartikel.<sup>[141,148]</sup>

Signal - Probe [cm <sup>-1</sup> ]	Signal - Literatur [cm <sup>-1</sup> ]	Schwingung
3440	3440	N-H-Valenzschwingung, SiO-H-Valenzschwingung, HO-H-Valenzschwingung (Wasserspuren im KBr-Pressling)
3440	3500-2800	O-H-Valenzschwingung (Carbonsäure)
2764	2930 , 2862	C-H-Valenzschwingung
2424	2700-2250	N-H-Valenzschwingung
1767	1682	C=O-Valenzschwingung
1651	1580-1490	N-H-Deformationsschwingung
1381	1420-1300	Symmetrische Carboxylatschwingung
1095	1093	asymmetrische Si-O-Si-Valenzschwingung, C-C-Valenzschwingung, C-N-Valenzschwingung
833	795	symmetrische Si-O-Si-Valenzschwingung
635 , 587	629, 585	Fe-O-Valenzschwingung

### Thermogravimetrische Messungen

Das Produkt Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-DTPA weist am Anfang der TG-Kurve einen Masseverlust von 0,63 % auf, der auf die Verdampfung von Lösemittelresten zurückzuführen ist. Ab 150 bis 800 °C zeigt sich ein Masseverlust von 7,74 %, welcher sich auf die Verbrennung von aufgebrachtem DTPA und APTES beziehen lässt.

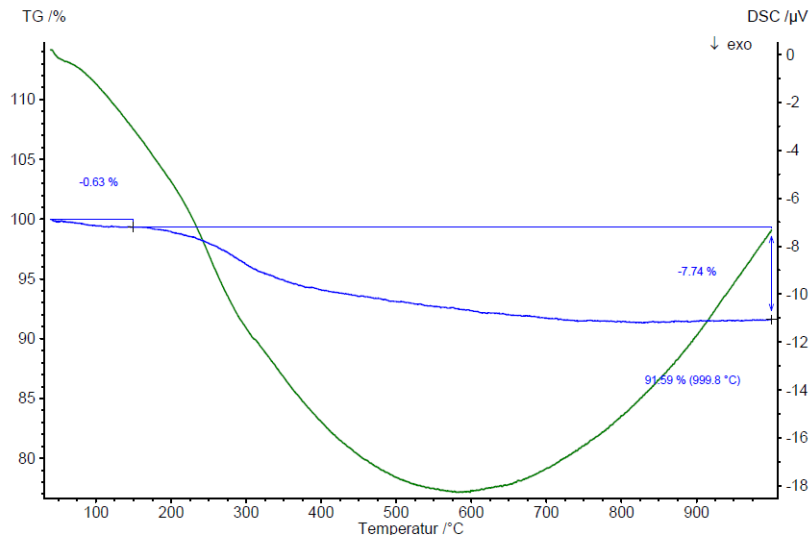


Abbildung 83: TG-Messung von Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-DTPA.

DLS – Zetapotentialmessungen

Anhand der DLS-Messungen ist zu erkennen, dass der Hauptanteil der Nanopartikel einen Durchmesser von ca. 400 nm aufweist. Die Messungen des Zetapotentials ergeben für die Partikel einen Wert von - 41,0 mV.

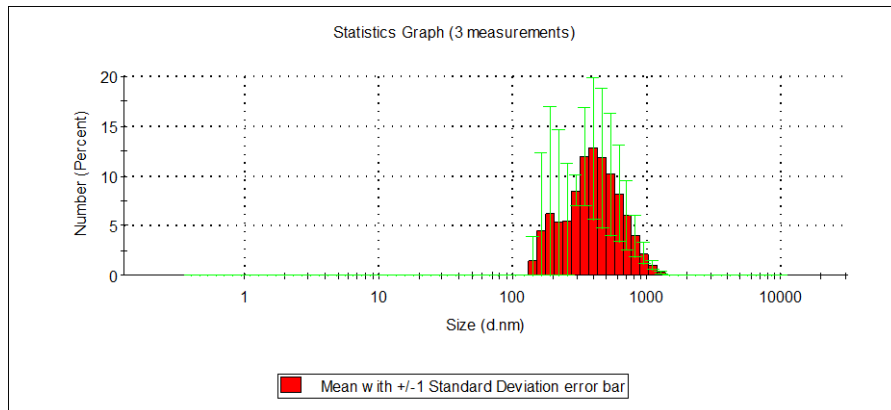


Abbildung 84: DLS-Messung von Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-DTPA.



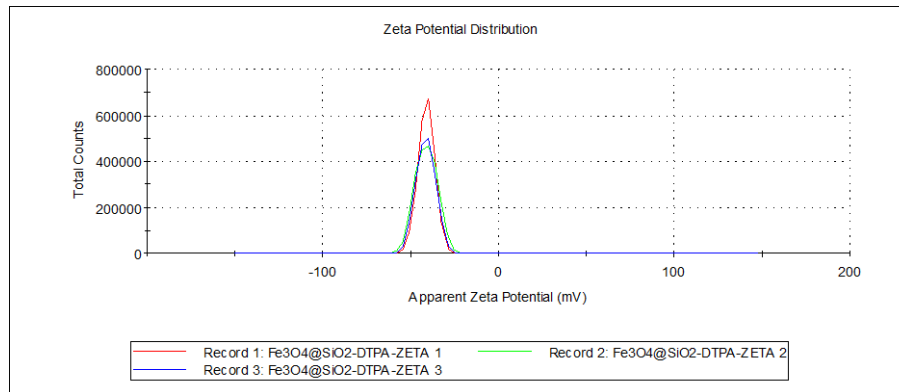


Abbildung 85: Zetapotential-Messung von Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-DTPA.

### Zusammenfassung Synthese Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-DTPA

Die IR- und TG-Daten weisen auf eine erfolgreiche Verlinkung des Komplexliganden DTPA hin. Ein Vergleich der DLS- und Zetapotential-Daten zur Vorstufe Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-APTES zeigt eine Vergrößerung der Partikel um 340 nm und eine Verringerung der Oberflächenspannung um 63,7 mV auf.

### **Verknüpfung von DTPA mit Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>@TiO<sub>2</sub>-Dopamin-Nanopartikeln**

#### Infrarotspektroskopie

Das IR-Spektrum weist nicht die für das Produkt erwarteten Signale auf. Es ähnelt dem des Vorprodukts Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>@TiO<sub>2</sub>-Dopamin (siehe oben), woraus geschlossen werden könnte, dass keine Umsetzung stattgefunden hat. Zur genaueren Identifikation wurden weitere Analysen durchgeführt.

Tabelle 24: Auswertung IR-Spektrum  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{TiO}_2$ -Dopamin-DTPA.<sup>[141,148]</sup>

Signal - Probe [cm <sup>-1</sup> ]	Signal - Vorstufe [cm <sup>-1</sup> ]	Signal - Literatur [cm <sup>-1</sup> ]	Schwingung
3423	3432	3440	N-H-Valenzschwingung, SiO-H-Valenzschwingung, HO-H-Valenzschwingung (Wasserspuren im KBr-Pressling)
1651	1636	1625	N-H-Deformationsschwingung
1651	1636	1630-1600	Aromatische C=C-Valenzschwingung
1390	1437	1470-1430	C-H-Deformationsschwingung
1096	1096	1093	asymmetrische Si-O-Si-Valenzschwingung, C-C-Valenzschwingung, C-N-Valenzschwingung
802	801	795	symmetrische Si-O-Si-Valenzschwingung
727 , 635	631 , 586	629 , 585	Fe-O-Valenzschwingung

### Thermogravimetrische Messungen

Im Vergleich zu der Vorstufe  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{TiO}_2$ -Dopamin (siehe 4.13) ist beim Produkt kein Unterschied, weder in den TG-Stufen noch im Gesamtmasseverlust, zu sehen. Dementsprechend müssen weitere Messmethoden hinzugezogen werden, um genauere Aussagen über den Erfolg der Synthese treffen zu können.

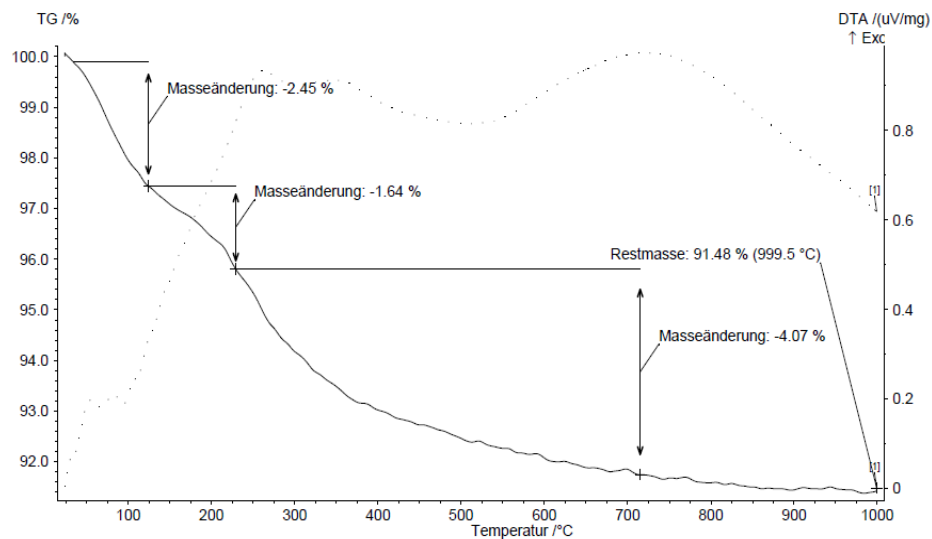


Abbildung 86: TG-Messung von  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{TiO}_2$ -Dopamin-DTPA.

## DLS – Zetapotentialmessungen

Anhand des Balkendiagramms der DLS-Messung ist zu erkennen, dass die meisten Nanopartikel einen Durchmesser von ca. 110 nm aufweisen. Die Zetapotentialkurven weisen auf eine Oberflächenladung von - 40,0 mV der Partikel hin.

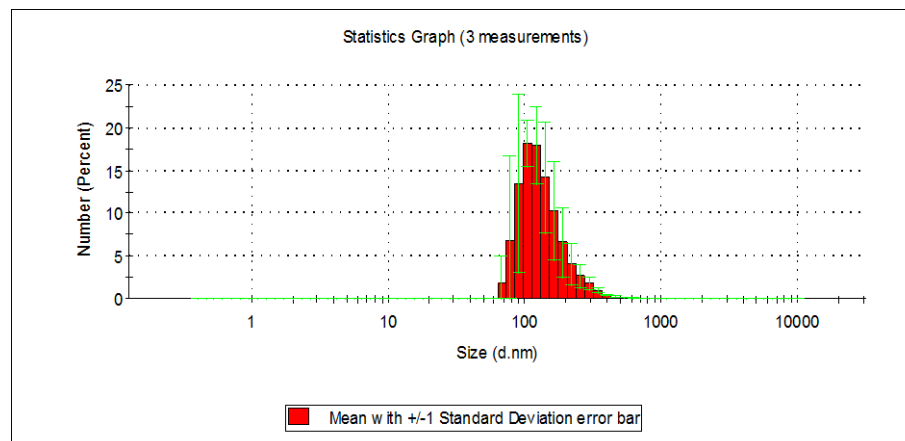


Abbildung 87: DLS-Messung von  $\text{Fe}_3\text{O}_4@SiO_2@TiO_2$ -Dopamin-DTPA.

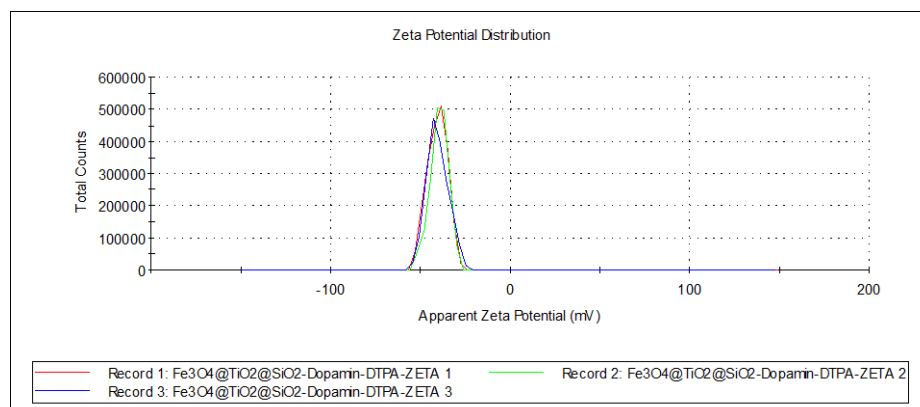


Abbildung 88: Zetapotential-Messung von  $\text{Fe}_3\text{O}_4@SiO_2@TiO_2$ -Dopamin-DTPA.

## Zusammenfassung Synthese $\text{Fe}_3\text{O}_4@SiO_2@TiO_2$ -Dopamin-DTPA

Sowohl die IR- als auch die TG-Daten lassen nicht eindeutig auf eine erfolgreiche Synthese schließen. Lediglich der Vergleich der DLS- und Zetapotentialmessungen von Produkt und Vorstufe  $\text{Fe}_3\text{O}_4@SiO_2@TiO_2$ -Dopamin gibt Hinweise auf einen Syntheserfolg: Der hydrodynamische Durchmesser ist um 40 nm geringer und die Oberflächenspannung um 76,8 mV höher.

## DTPA-funktionalisierte $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Nanopartikel

### Infrarotspektroskopie

Das IR-Spektrum weist für das Produkt charakteristische Signale auf, wie zum Beispiel die symmetrische Carboxylatschwingung bei 1398 cm<sup>-1</sup>. Zur genaueren Identifikation wurden weitere Analysemethoden hinzugezogen.

Tabelle 25: Auswertung IR-Spektrum  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-APTES-DTPA.<sup>[141,148]</sup>

Signal - Probe [cm <sup>-1</sup> ]	Signal - Literatur [cm <sup>-1</sup> ]	Schwingung
3420	3440	N-H-Valenzschwingung, SiO-H-Valenzschwingung, HO-H-Valenzschwingung (Wasserspuren im KBr-Pressling)
2932	2930 , 2862	C-H-Valenzschwingung
2361	2700-2250	N-H-Valenzschwingung
1630	1625	N-H-Deformationsschwingung
1398	1420-1300	symmetrische Carboxylatschwingung
1042	1093	asymmetrische Si-O-Si-Valenzschwingung, C-C-Valenzschwingung, C-N-Valenzschwingung
726	795	symmetrische Si-O-Si-Valenzschwingung
636 , 565	629, 585	Fe-O-Valenzschwingung

### Thermogravimetrische Messungen

Das Produkt wurde zwischentrocknet und weist somit am Anfang der TG-Kurve keinen Masseverlust, hervorgerufen durch Restlösemittelverdampfungen, auf. Im Vergleich zu der Vorstufe  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-APTES ist ein deutlich größerer Gesamtmasseverlust verzeichnet, welcher mit einem deutlich exothermen DSC-Signal verbunden ist. Dies kann auf eine erfolgreiche Funktionalisierung mit DTPA zurückgeführt werden. Von 190 bis 900 °C verbrennt die aufgebrauchte Organik mit 6,56 % Masseverlust.

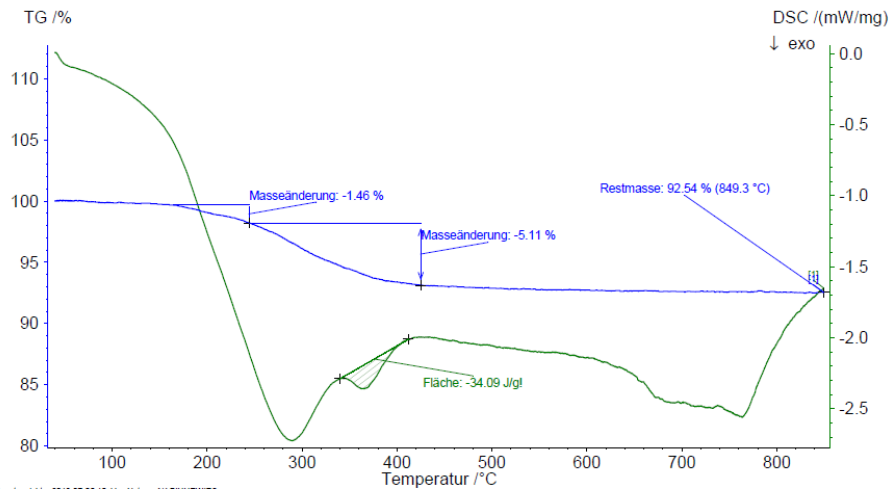


Abbildung 89: TG-Messung von  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-DTPA.

### DLS – Zetapotentialmessungen

Das Balkendiagramm der DLS-Messung zeigt eine Hauptverteilung der Partikel bei ca. 120 nm auf. Dabei ist in den DLS-Daten zu sehen, dass ein kleiner Anteil der Partikel einen erheblich größeren hydrodynamischen Durchmesser von ca. 1500 nm aufweist. Die Kurven der Zetapotentialmessungen weisen ein Oberflächenpotential der Partikel von - 27,6 mV auf.

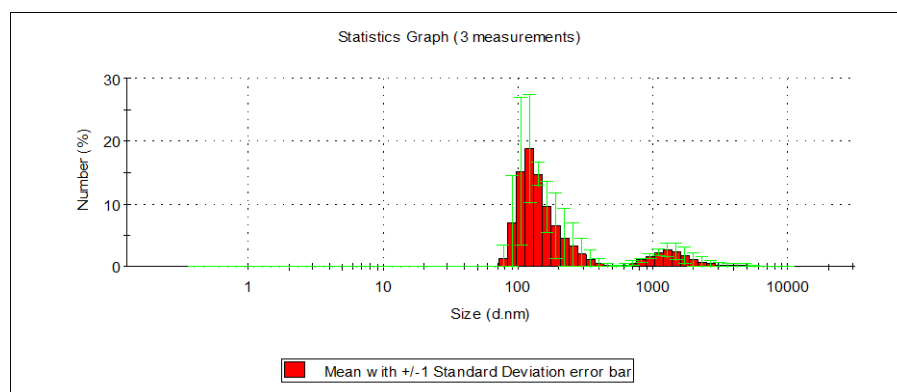


Abbildung 90: DLS-Messung von  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-DTPA.

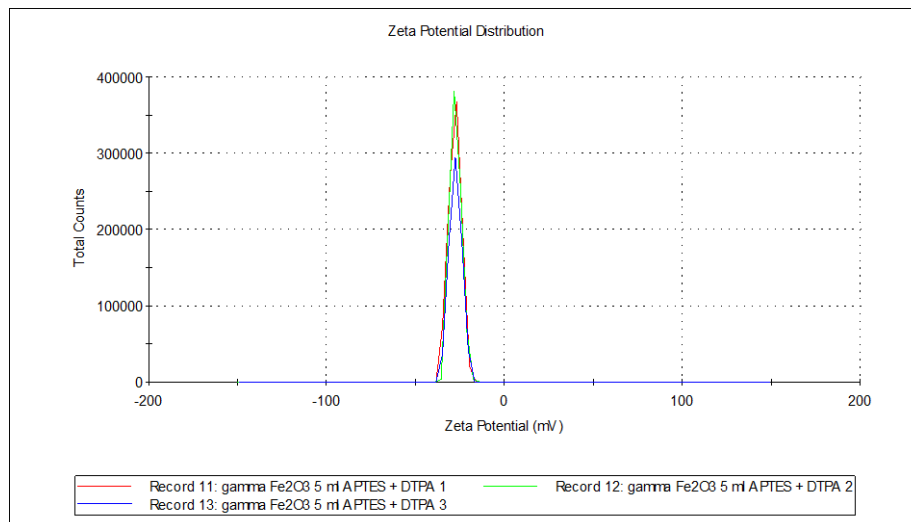


Abbildung 91: Zetapotential-Messung von  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-DTPA.

### Zusammenfassung Synthese $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-DTPA

IR- und TG-Messungen lassen auf eine erfolgreiche Synthese von  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-DTPA schließen. Dies wird beim Vergleich der DLS- und Zetapotentialmessungen zum Vorprodukt  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-APTES bestärkt: Der Durchmesser der Partikel hat sich um 980 nm und das Oberflächenpotential um 46,8 mV verringert.

### **Folsäure- und DOTA-funktionalisierte Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Nanopartikel**

#### Infrarotspektroskopie

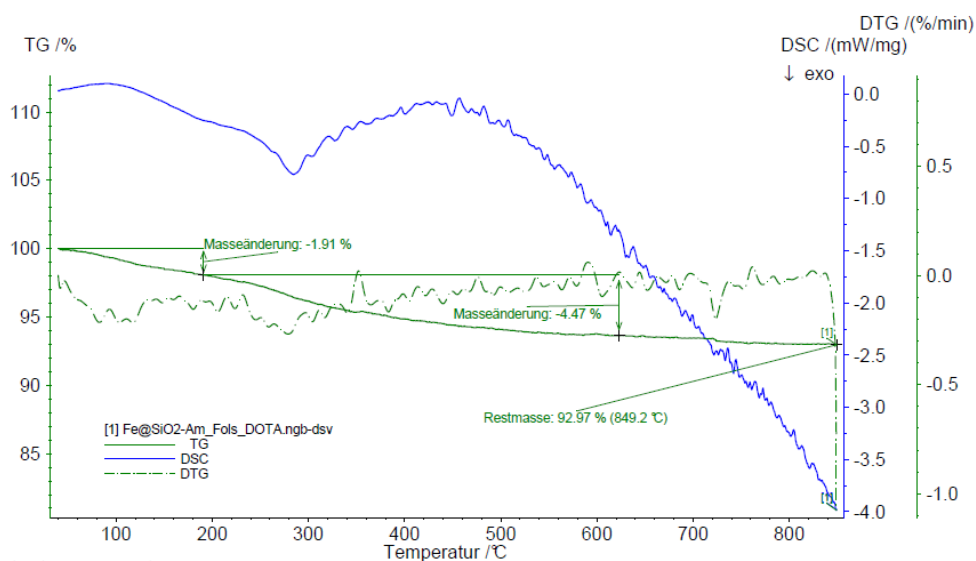
Das IR-Spektrum weist nicht die Signale auf, die für das Produkt erwartet wurden. Im Vergleich ähnelt das Spektrum dem des Vorprodukts Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-APTES (siehe 4.11), woraus geschlossen werden könnte, dass das gewünschte Produkt nicht entstanden ist. Zur genaueren Identifikation wurden weitere Analysemethoden hinzugezogen.

Tabelle 26: Auswertung IR-Spektrum Folsäure- und DOTA-funkt. Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Nanopartikel.<sup>[141,148]</sup>

Signal - Probe [cm <sup>-1</sup> ]	Signal - Literatur [cm <sup>-1</sup> ]	Schwingung
3432	3440	N-H-Valenzschwingung, SiO-H-Valenzschwingung, HO-H-Valenzschwingung (Wasserspuren im KBr-Pressling)
1652	1625	N-H-Deformationsschwingung
1095	1093	asymmetrische Si-O-Si-Valenzschwingung, C-C-Valenzschwingung, C-N-Valenzschwingung
802	795	symmetrische Si-O-Si-Valenzschwingung
634 , 588	629, 585	Fe-O-Valenzschwingung

### Thermogravimetrische Messungen

Anhand der Daten der TG-Messung des Produkts ist es nicht eindeutig möglich zu klären, ob weitere organische Verbindung auf das Vorprodukt Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-APTES aufgebracht werden konnten. In der Analyse sind zwei Masseverluste zu erkennen: Der erste Masseverlust von 1,91 % erstreckt sich bis 180 °C und kann auf Lösemittelrestverdampfung zurückgeführt werden. Der zweite Masseverlust von 4,47 % von 180 bis 900 °C kann entweder auf potentiell aufgebracht DOTA oder Folsäure schließen oder auf das zuvor aufgebrauchte APTES. Dies zu klären, bedarf weiterer Analysemethoden, wie beispielsweise Zetapotentialmessungen.

Abbildung 92: TG-Messung von Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-DOTA-Folsäure.

## DLS – Zetapotentialmessungen

Die Messungen der DLS weisen zwei Peaks in der Verteilungskurve auf: Nanopartikel mit den Durchmessern 110 nm und 180 nm haben die größte Häufigkeitsverteilung in der Probe. Die Oberflächenladung der Partikel beträgt - 30,5 mV.

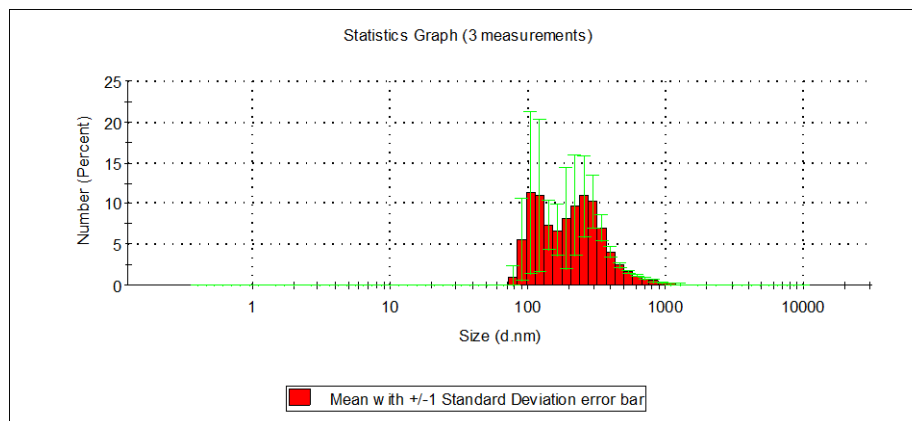


Abbildung 93: DLS-Messung von Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-DOTA-Folsäure.

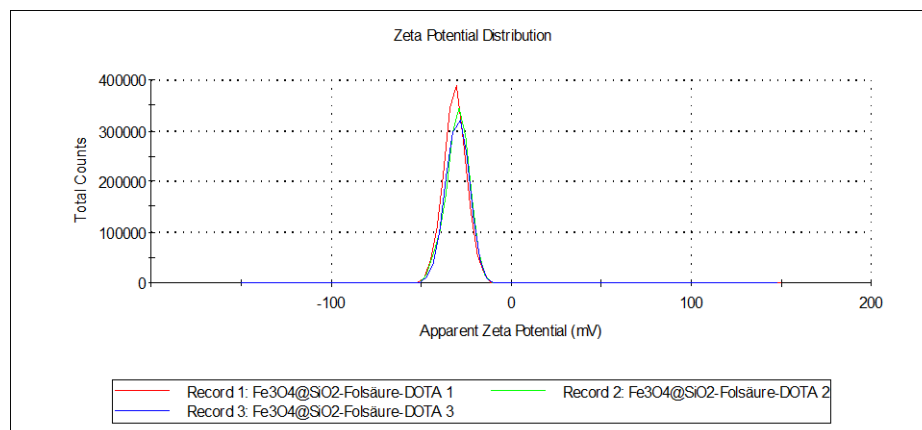


Abbildung 94: Zetapotential-Messung von Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-DOTA-Folsäure.

## Zusammenfassung Synthese Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-DOTA-Folsäure

IR- und TG-Messungen lassen nicht eindeutig auf eine erfolgreiche Synthese des Produkts schließen. Im Vergleich zur Vorstufe Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-APTES ändern sich die Größe und das Oberflächenpotential der Produktpartikel: Der hydrodynamische Durchmesser nimmt um 70 nm und das Zetapotential um ca. 8 mV zu. Aus diesem Unterschied kann auf eine erfolgreiche Verlinkung der Moleküle DOTA und Folsäure geschlossen werden.



## Folsäure- und DTPA-funktionalisierte Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Nanopartikel

### Infrarotspektroskopie

Das IR-Spektrum weist nicht die Signale auf, die für das Produkt erwartet wurden. Im Vergleich ähnelt es dem Spektrum des Vorprodukts Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-APTES, woraus geschlossen werden könnte, dass das gewünschte Produkt nicht entstanden ist. Zur genaueren Identifikation werden weitere Analysemethoden hinzugezogen.

Tabelle 27: Auswertung IR-Spektrum Folsäure- und DTPA-funkt. Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Nanopartikel.<sup>[141,148]</sup>

Signal - Probe [cm <sup>-1</sup> ]	Signal - Literatur [cm <sup>-1</sup> ]	Schwingung
3376	3440	N-H-Valenzschwingung, SiO-H-Valenzschwingung, HO-H-Valenzschwingung (Wasserspuren im KBr-Pressling)
1652	1625	N-H-Deformationsschwingung
1095	1093	asymmetrische Si-O-Si-Valenzschwingung, C-C-Valenzschwingung, C-N-Valenzschwingung
802	795	symmetrische Si-O-Si-Valenzschwingung
634 , 589	629, 585	Fe-O-Valenzschwingung

### Thermogravimetrische Messungen

Aus der TG-Analyse des Produkts Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-DTPA-Folsäure lässt sich schließen, dass im Vergleich zu der Vorstufe Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-APTES eine größere Menge an organischer Substanz aufgebracht wurde. Typische Gesamtmasseverluste bei den TG-Auswertungen liegen in dieser Arbeit bei 5 - 10 %. Hier beträgt der Gesamtmasseverlust 28,27 %. Wieviel von welcher Ausgangssubstanz (DTPA oder Folsäure) aufgebracht wurde, kann nicht ausreichend geklärt werden, jedoch ist zu vermuten, dass DTPA in größeren Mengen aufgebracht wurde, da es in der TG-Analyse des ähnlichen Produkts Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-DOTA-Folsäure nicht zu einer ähnlich großen Masseänderung kam.

Bis 180 °C ist ein Masseverlust von 1,39 % detektiert, der auf das Verdampfen von restlichen Lösemittelmolekülen schließen lässt. Der zweite Masseverlust von 7,06 % zwischen 200 und 400 °C könnte von der Zersetzung der Folsäure kommen. Der darauf folgende Masseverlust von 19,79 % zwischen 400 und 900 °C könnte dann der Verbrennung von DTPA zugeordnet werden.

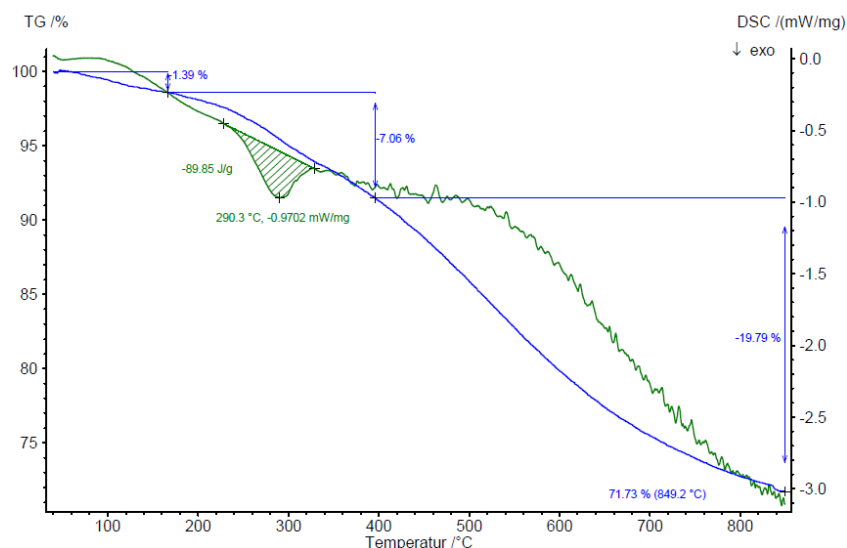


Abbildung 95: TG-Messung von Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-DTPA-Folsäure.

### DLS – Zetapotentialmessungen

Anhand des Balkendiagramms der DLS-Messung wird ersichtlich, dass es eine breite Partikelgrößenverteilung in der Probe gibt. Der Hauptanteil der Nanopartikel weist einen Durchmesser von ca. 250 nm auf. Die Zetapotentiale der Oberflächen der Partikel liegen hier bei - 38,8 mV.

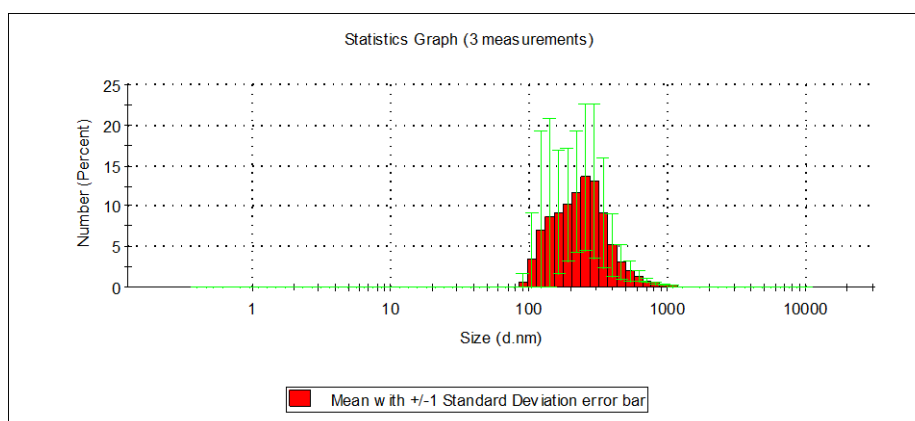


Abbildung 96: DLS-Messung von Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-DTPA-Folsäure.

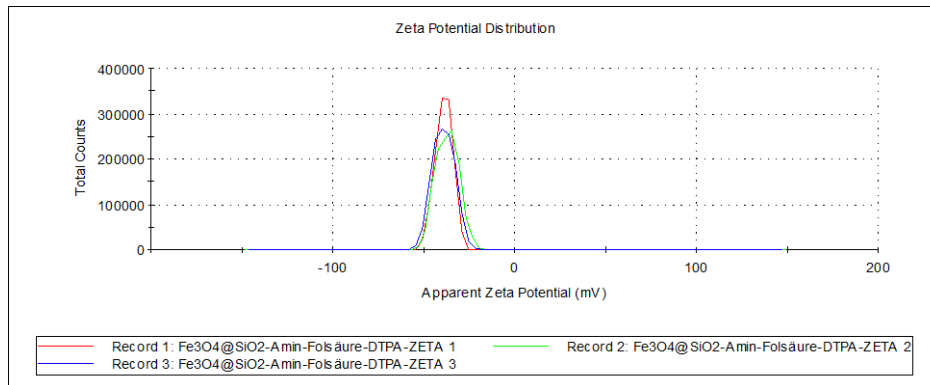


Abbildung 97: Zetapotential-Messung von Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-DTPA-Folsäure.

### Zusammenfassung Synthese Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-DTPA-Folsäure

IR- und TG-Daten lassen keinen eindeutigen Erfolg der Synthese erkennen. Aus den DLS- und Zetapotential-Daten ist eine erfolgreiche Produktsynthese abzuleiten: Der Durchmesser der Nanopartikel ist um 240 nm größer und das Oberflächenpotential um 61,5 mV geringer als bei der Vorstufe Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-APTES.

### **Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Cl-bzimpy- und über Fe(III)-Ionen verbrückte Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Cl-bzimpy-Nanopartikel**

#### Infrarotspektroskopie

Das IR-Spektrum weist nicht die Signale auf, die für das Produkt erwartet wurden. Im Vergleich ähnelt es dem Vorprodukt Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-APTES, woraus geschlossen werden könnte, dass das Produkt nicht entstanden ist. Jedoch ist es möglich, dass die charakteristischen Banden des aufgetragenen Cl-bzimpy von den Banden des Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-APTES überdeckt wurden. Zur genaueren Identifikation müssten weitere Analysemethoden hinzugezogen werden.

Das selbe Ergebnis zeigt sich bei der Verbrückung der Nanopartikel über bzimpy.<sup>[140,141]</sup>

## Thermogravimetrische Messungen

Im Vergleich zu der Vorstufe Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-APTES ist ein großer Gesamtmasseverlust von 28,44 % zu sehen, was darauf schließen lässt, dass organisches Material aufgebracht wurde. Der Masseverlust von 2,90 % zwischen 40 und 120 °C ist auf das Verdampfen von restlichem Lösemittel zurückzuführen. Die beiden weiteren Masseverluste zwischen 150 und 250 °C mit 3,51 % und zwischen 250 und 500 °C von 20,96 % können auf die Verbrennung des aufgetragenen Cl-bzimpy zurückgeführt werden.

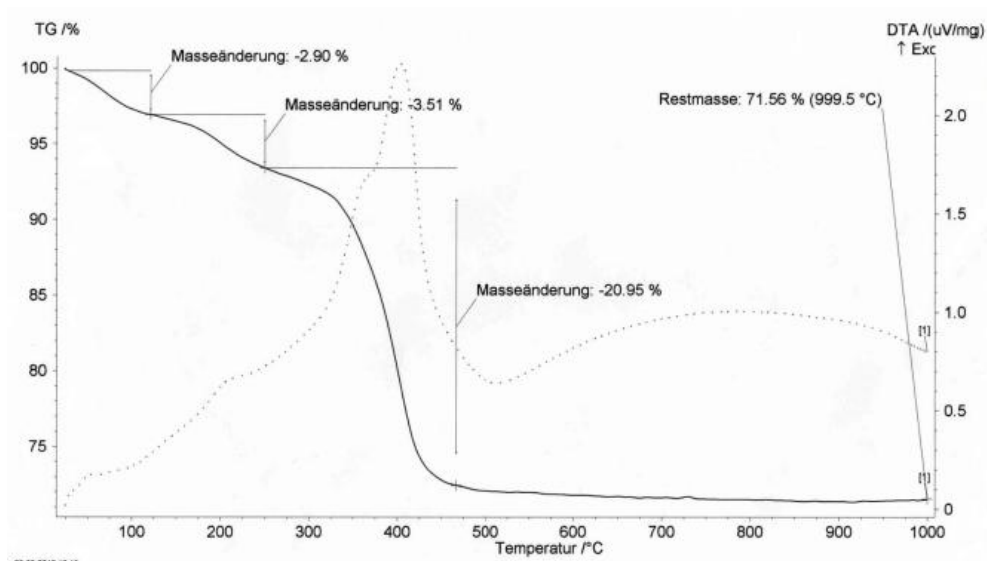


Abbildung 98: TG-Messung von Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Cl-bzimpy.<sup>[140]</sup>

## DLS-Messungen

In den Daten der DLS-Messungen zu den Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Cl-bzimpy-Nanopartikeln und den über Fe(III)-Ionen verbrückten Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Cl-bzimpy-Nanopartikeln ist zu erkennen, dass die hydrodynamischen Durchmesser der nicht verbrückten Nanopartikel kleiner sind mit ca. 110 nm als die der verbrückten Nanopartikel mit ca. 350 nm, woraus geschlossen werden kann, dass eine Clusterbildung erfolgreich war.

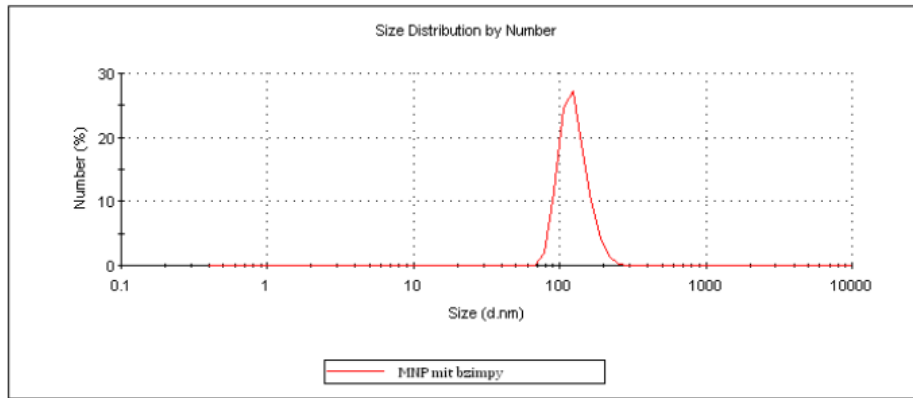


Abbildung 99: DLS-Messung von  $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-Cl-bzimpy}$ .<sup>[140]</sup>

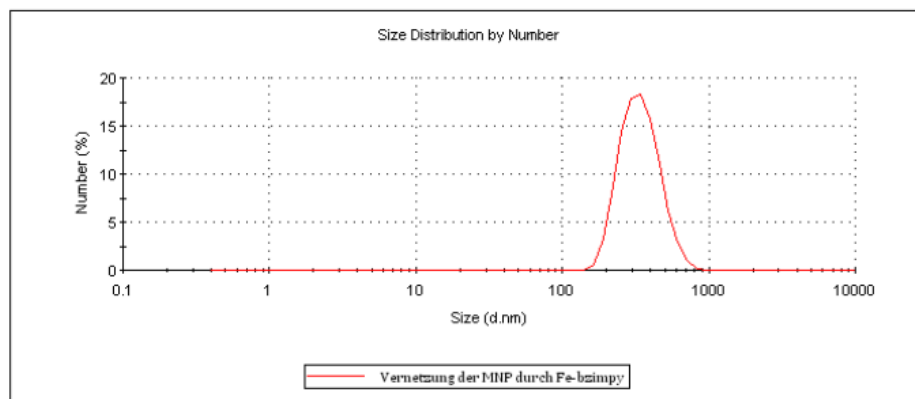


Abbildung 100: DLS-Messung von verbrückten  $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-Cl-bzimpy}$ -Nanopartikel über  $\text{Fe(III)}$ .<sup>[140]</sup>

### Zusammenfassung Synthesen $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-Cl-bzimpy}$ - und über $\text{Fe(III)}$ -Ionen verbrückte $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-Cl-bzimpy}$ -Nanopartikel

Aus den TG- und DLS-Daten lässt sich ein Erfolg der Synthesen erkennen. Es kann davon ausgegangen werden, dass sowohl die Immobilisierung von Cl-bzimpy als auch die Clusterbildung wie geplant verlaufen sind.

## **Bildung von $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Nanopartikel-Cluster mit Einschluss von organischen Molekülen**

### Infrarotspektroskopie

Erwartet wurde, dass bei Zugabe von Metallkationen und organischen Molekülen zu den Nanopartikeln sich Cluster ausbilden, wobei organische Moleküle eingeschlossen werden. Typische Signale der eingebrachten Gast-Moleküle würden dann im IR-Spektrum zu sehen sein. Jedoch lassen sich keine Unterschiede in den IR-Spektren feststellen, woraus geschlossen werden könnte, dass die Produkte nicht entstanden sind. Zur genaueren Identifikation müssen weitere Analysemethoden hinzugezogen werden.

### Thermogravimetrische Messungen

Zunächst werden die Produkte  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-APTES-Aesculin-Zn(II),  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-APTES-Aesculin und  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-APTES-Zn(II) verglichen: Zu sehen ist, dass bei allen TG-Messungen der Gesamtmasseverlust bei 6 % liegt. Es sind jeweils zwei Stufen in den TG-Kurven zu erkennen; die erste bis 130 °C (zurückführbar auf restliches Lösemittel) mit einem Masseverlust von ca. 1 % und die zweite von 130 bis 450 °C mit einem Masseverlust von 4,5 bis 5 % (zurückführbar auf die Verbrennung des Linkers APTES). Da sich alle drei Messungen kaum voneinander unterscheiden, kann davon ausgegangen werden, dass der Versuch, organische Moleküle in die MNP-Cluster einzuschließen, misslungen ist.

Ähnlich verhält es sich mit den Produkten  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-APTES-Cumarin-Fe(III) und  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-APTES-Cumarin-Fe(III): Sowohl die Stufen als auch die Masseverluste ähneln sich stark, so dass davon ausgegangen werden kann, dass die Synthese nicht gelungen ist. Vorangegangene IR-Messungen bestätigen dieses Ergebnis.

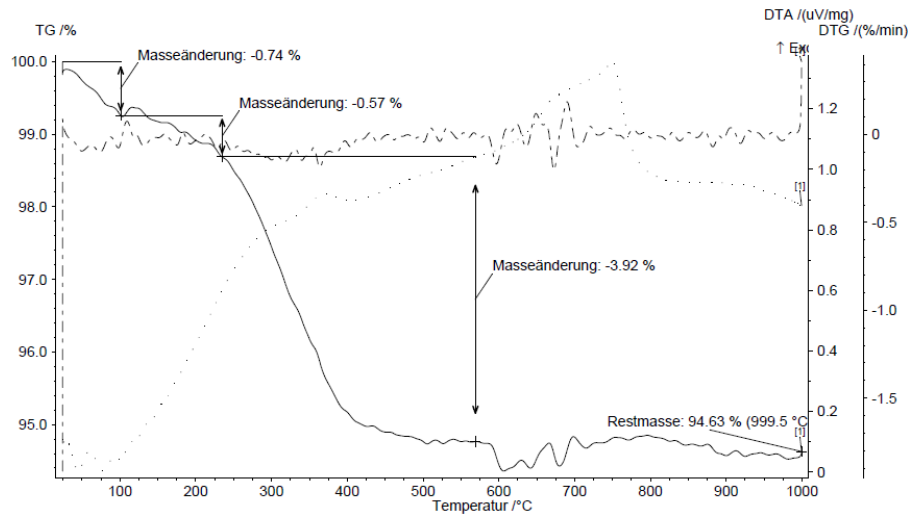


Abbildung 101: TG-Messung von  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-APTES-Aesculin.

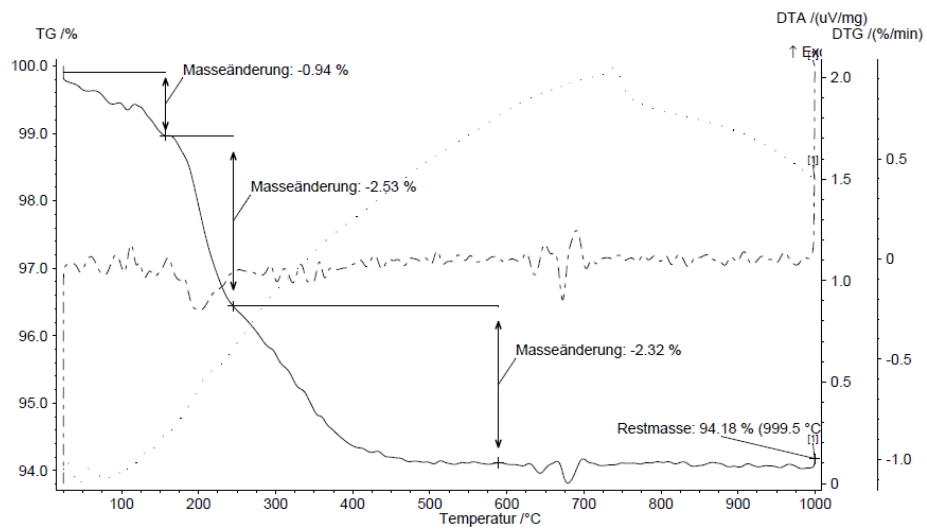


Abbildung 102: TG-Messung von  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-APTES-Zn(II).

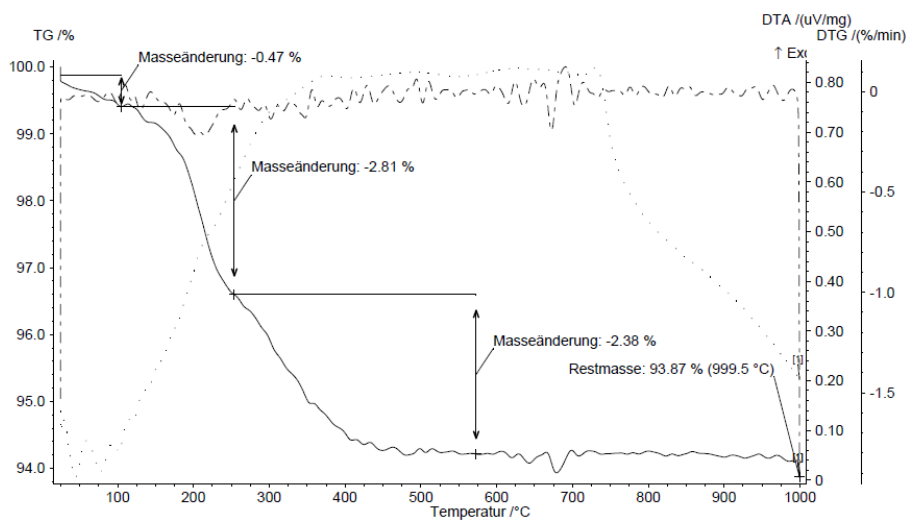


Abbildung 103: TG-Messung von  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-APTES-Aesculin-Zn(II).

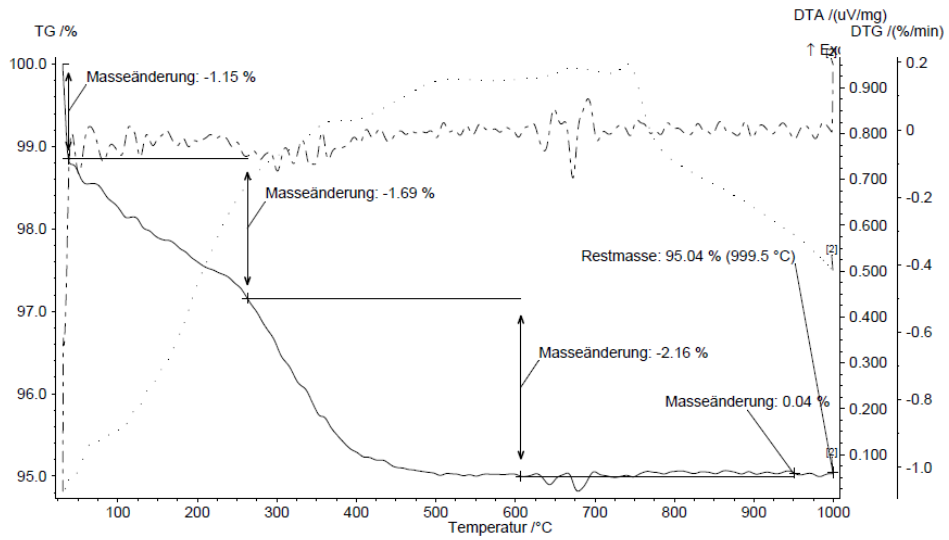


Abbildung 104: TG-Messung von  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-APTES-Cumarin.

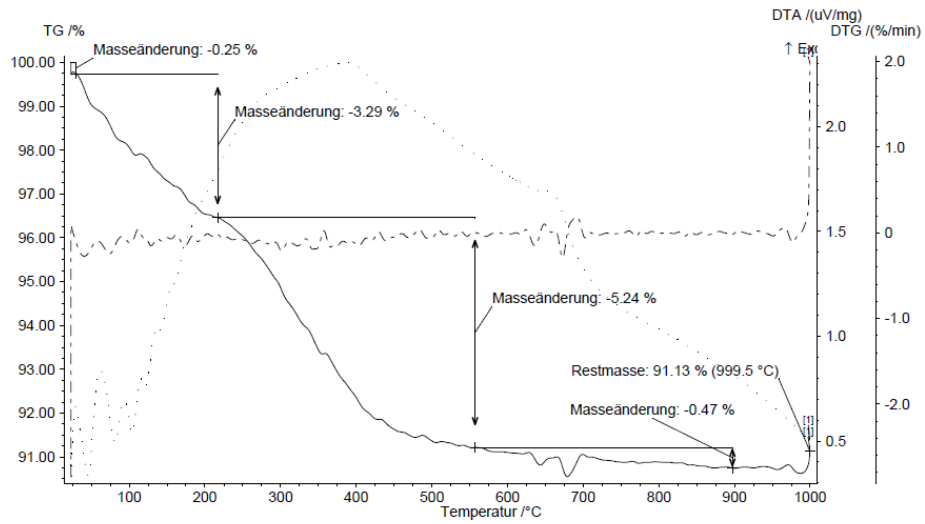


Abbildung 105: TG-Messung von  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-APTES-Cumarin-Fe(III).



## Elektronenmikroskopische Untersuchungen – REM, TEM, EDX

Untersucht wurden folgende Produkte:

Tabelle 28: Mit REM, TEM und/oder EDX untersuchte Produkte.

Produkt	Untersuchung
Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	REM
Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> @SiO <sub>2</sub>	REM, TEM
Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> @SiO <sub>2</sub> @TiO <sub>2</sub>	REM
Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> -APTES	REM
Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> -DOTA-Ga	REM, EDX
Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> -DOTA-Bi	REM, TEM, EDX
Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> -DTPA-Bi	REM, EDX
γ-Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	TEM
γ-Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> -APTES	TEM

Die Untersuchungen sollen Aufschluss über die Größe, Agglomeration und Zusammensetzung (EDX) der Partikel geben.

Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die REM- und TEM-Daten zusammengefasst bearbeitet.

### Rasterelektronenmikroskopie (REM)

Bei allen REM-Aufnahmen der verschieden funktionalisierten Nanopartikel sind nanokristalline Strukturen zu erkennen. Die Aufnahmen lassen auf agglomerierte 8-10 nm große monodisperse Partikel schließen, wobei jedoch nicht erkennbar ist, ob diese fest aneinander gebunden sind. Unterstützt werden diese Ergebnisse durch XRD-Daten (siehe oben). Für weitere Aussagen reicht die Auflösung der REM-Bilder nicht aus, so dass TEM-Aufnahmen hinzugezogen werden, um genauere Aussagen über die Größe der Partikel zu geben.

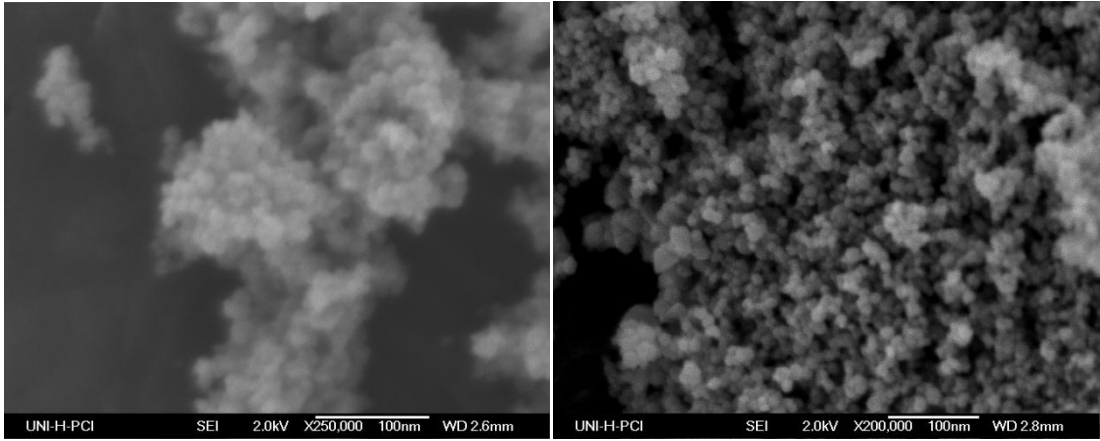


Abbildung 106: REM-Aufnahmen von  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ .

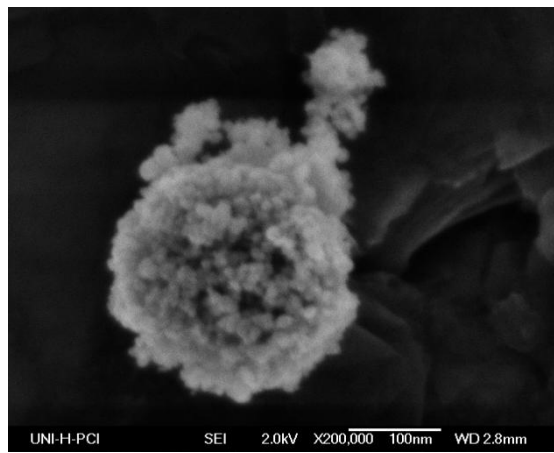


Abbildung 107: REM-Aufnahmen von  $\text{Fe}_3\text{O}_4@SiO_2$ .

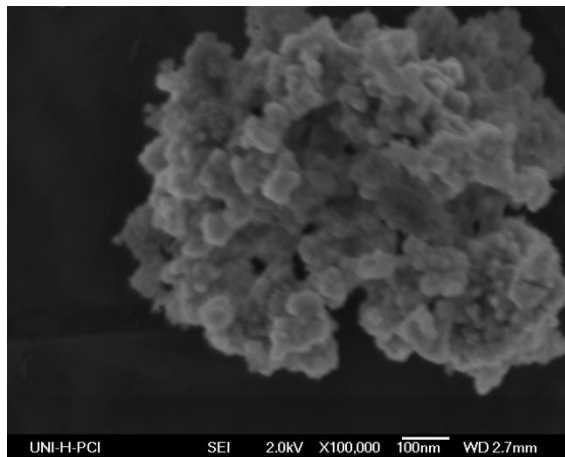


Abbildung 108: REM-Aufnahmen von  $\text{Fe}_3\text{O}_4@SiO_2@TiO_2$ .

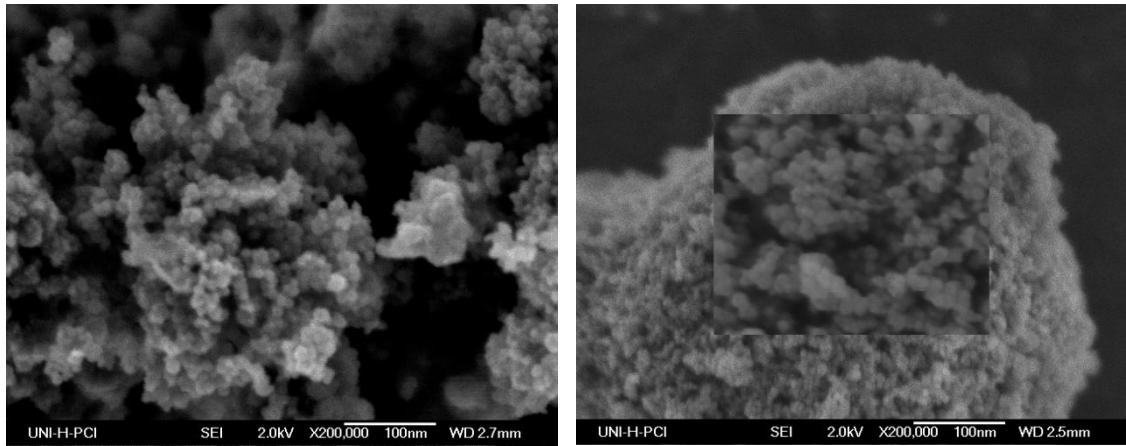


Abbildung 109: REM-Aufnahmen von  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ -APTES.

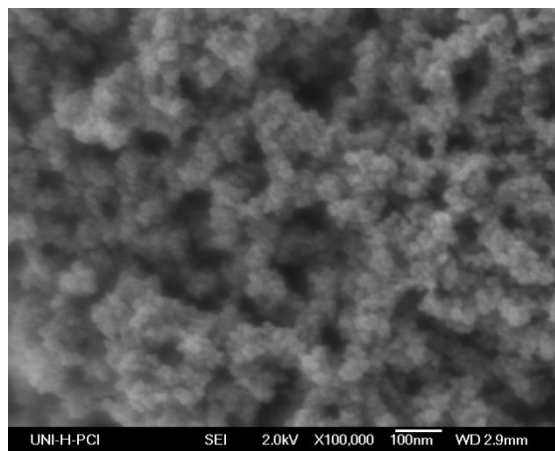


Abbildung 110: REM-Aufnahmen von  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ -DOTA-Ga.

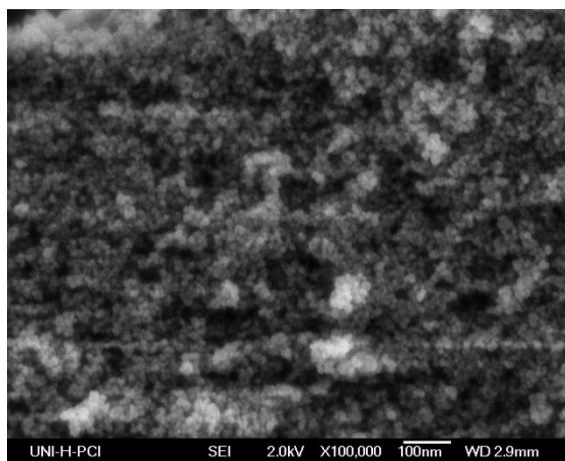


Abbildung 111: REM-Aufnahmen von  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ -DOTA-Bi.

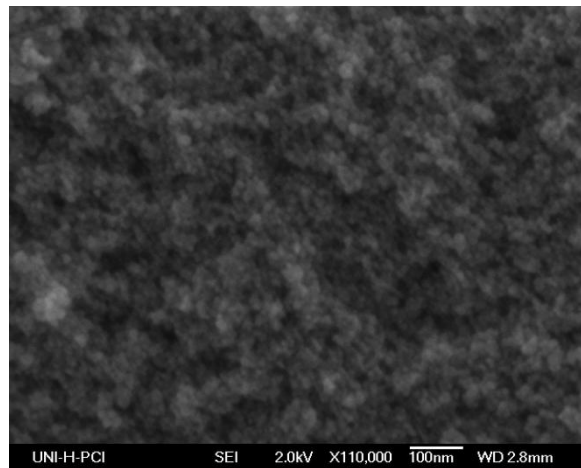


Abbildung 112: REM-Aufnahmen von  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ -DTPA-Bi.

### Transmissionselektronenmikroskopie (TEM)

Die TEM-Aufnahmen der Maghemit-Nanopartikel korrelieren mit den XRD-Daten (siehe oben): Es sind Nanopartikel in der Größe von 25-75 nm zu sehen. Diese scheinen frei von einander vorzuliegen. Die TEM-Aufnahmen der funktionalisierten Magnetit-Partikel stehen im Widerspruch zu den REM- und XRD-Daten. Es sind nanoskalige Partikel mit Größen zwischen 10 nm und 20 nm zu erkennen, diese sind jedoch in einem Verband mit anderen etwa gleichgroßen Partikeln in einer  $\text{SiO}_2$ -Schicht (mit einer Dicke von 50 - 100 nm) eingeschlossen, so dass frei von einander vorliegende Partikel in Größen von bis zu 200 nm erkennbar sind.

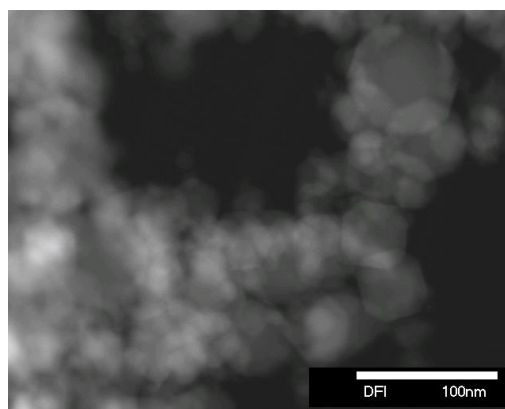


Abbildung 113: TEM-Aufnahmen von  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ .

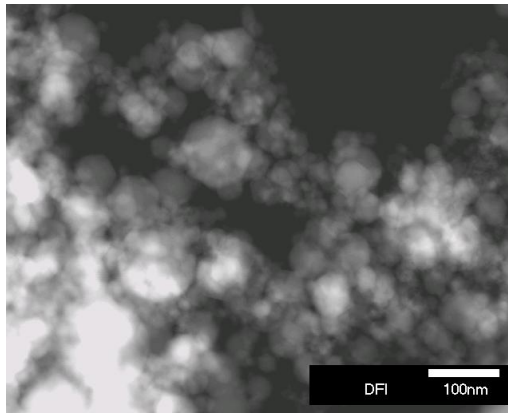


Abbildung 114: TEM-Aufnahmen von  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{-APTES}$ .

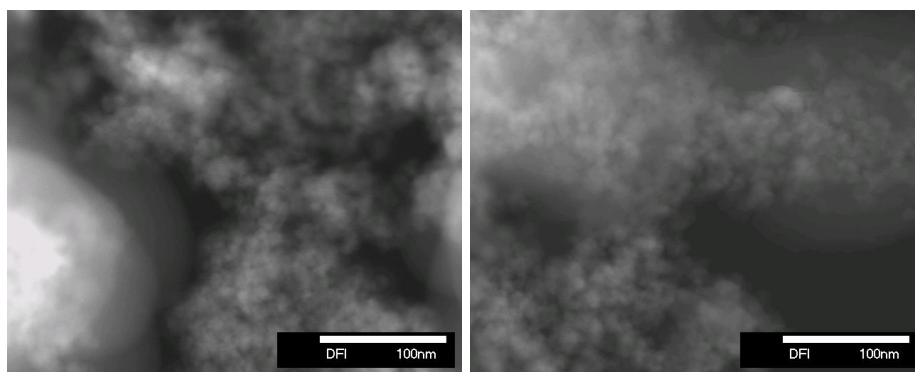


Abbildung 115: TEM-Aufnahmen von  $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{@SiO}_2$ .

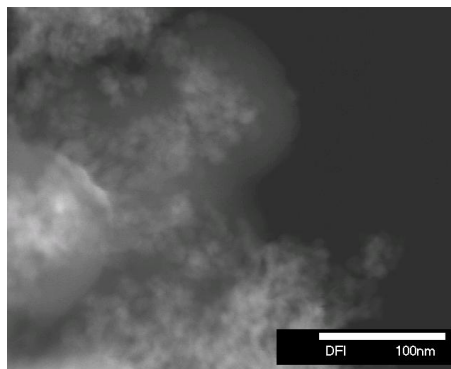


Abbildung 116: TEM-Aufnahmen von  $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{@SiO}_2\text{-APTES}$ .

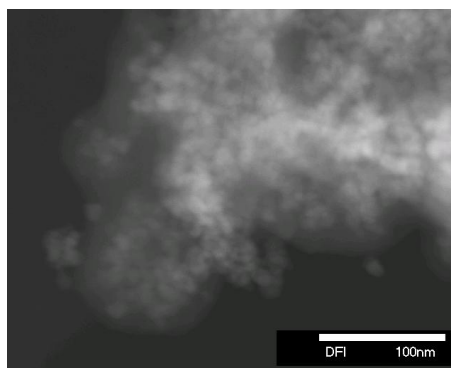


Abbildung 117: TEM-Aufnahmen von  $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-DOTA-Bi}$ .

## Energiedispersive Röntgenspektroskopie (EDX)

### Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-DOTA-Ga

Im EDX-Spektrum ist zu erkennen, dass als Hauptkomponenten der Probe Fe und O vorliegen, wobei Si und Ga nur in geringen Massenanteilen vorkommen (siehe Abbildung 118). Aus dem Vorhandensein der Signale für Ga kann geschlossen werden, dass Ga in die Komplexe, die zuvor auf die Nanopartikel aufgebracht wurden, erfolgreich eingebaut wurde. Weitere Erkenntnisse dazu liefern die Radio-TLC-Daten (siehe unten).

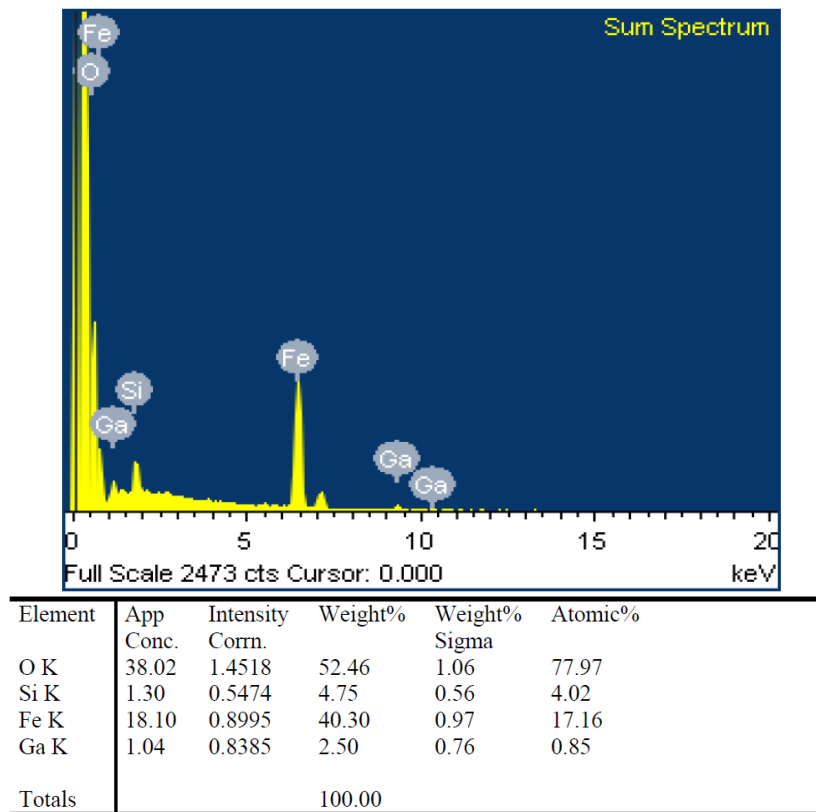
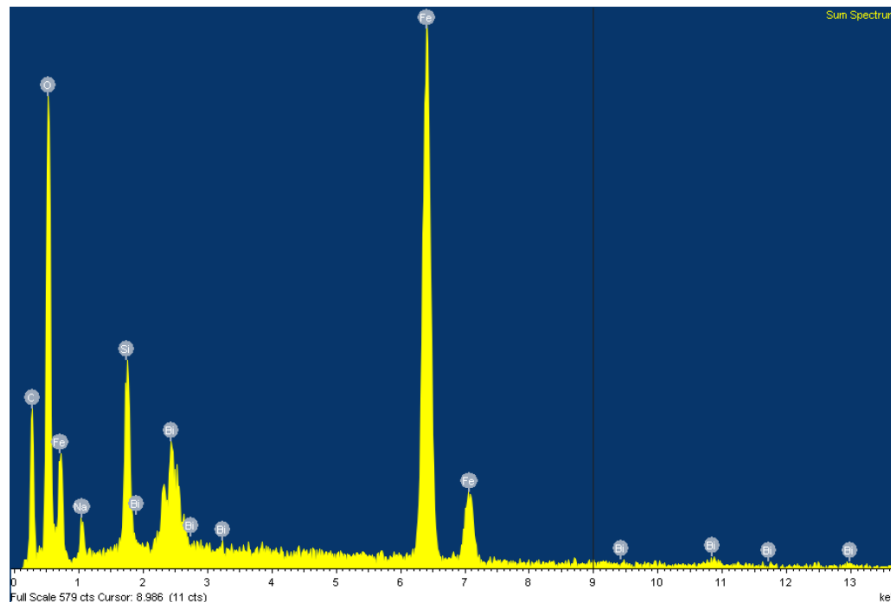


Abbildung 118: oben: EDX-Spektrum von Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-DOTA-Ga, unten: im Mapping bestimmte Elemente von Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-DOTA-Ga.

### Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-DOTA-Bi

Am EDX-Spektrum (siehe Abbildung 119) des Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-DOTA-Bi ist zu erkennen, dass als Hauptkomponenten Fe und O vorliegen. Na, Si und Bi liegen in geringen Massenanteilen vor. Der relativ hohe Masseanteil an C (20,35 %) kann einerseits auf die aufgebrauchte Organik, andererseits auf den Kohlenstoffträger, der für die Messung

benutzt wurde, zurückgeführt werden. Aus dem Vorhandensein der Signale für Bi kann geschlossen werden, dass Bi in die Komplexe, die zuvor auf die Nanopartikel aufgebracht wurden, erfolgreich eingebaut wurde.

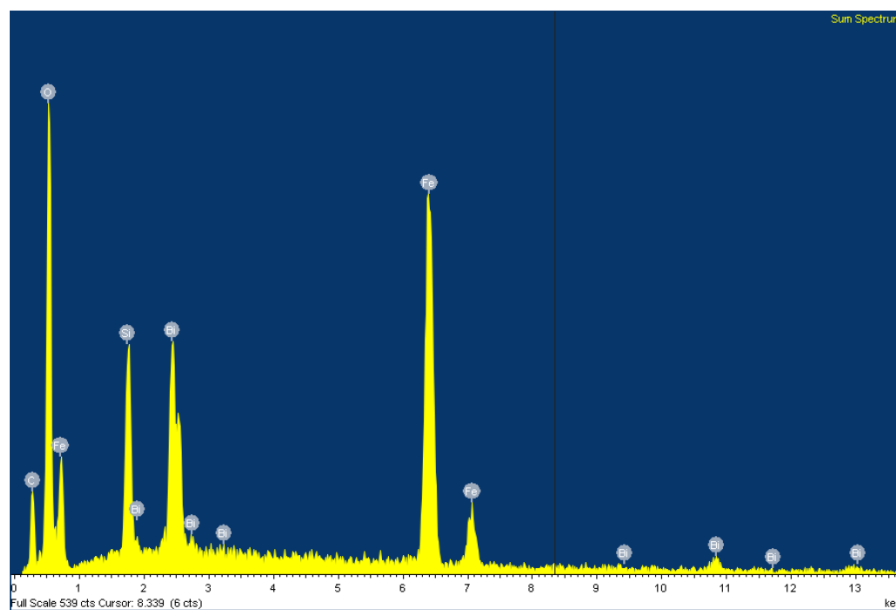


Element	App Conc.	Intensity Corn.	Weight%	Weight% Sigma	Atomic%
C K	19.32	0.4980	20.35	1.08	36.74
O K	53.69	0.8942	31.50	0.89	42.71
Na K	1.68	0.4611	1.91	0.27	1.80
Si K	5.51	0.7120	4.06	0.21	3.14
Fe K	65.84	0.8747	39.49	0.85	15.34
Bi M	4.04	0.7897	2.68	0.73	0.28
Totals			100.00		

Abbildung 119: oben: EDX-Spektrum von Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-DOTA-Bi, unten: im Mapping bestimmte Elemente von Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-DOTA-Bi.

### Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-DTPA-Bi

Das EDX-Spektrum (siehe Abbildung 120) von Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-DTPA-Bi ist dem Spektrum des Produkts Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-DOTA-Bi sehr ähnlich. Als Hauptkomponenten liegen Fe und O vor. Geringe Massenanteile an Si sind zu erkennen. Der relativ hohe Masseanteil des C (12.32 %) kann einerseits auf die aufgebrachte Organik, andererseits auf den Kohlenstoffträger, der für die Messung benutzt wurde, zurückzuführen sein. Aus dem Vorhandensein der Signale für Bi kann geschlossen werden, dass Bi in die Komplexe, welche zuvor auf die Nanopartikel aufgebracht wurden, erfolgreich eingebaut wurde.



Element	App Conc.	Intensity Corn.	Weight%	Weight% Sigma	Atomic%
C K	10.66	0.5046	12.32	1.06	25.60
O K	52.59	0.8904	34.43	0.99	53.73
Si K	6.38	0.7548	4.93	0.25	4.38
Fe K	49.08	0.8911	32.11	0.80	14.35
Bi M	22.57	0.8112	16.22	0.88	1.94
Totals			100.00		

Abbildung 120: oben: EDX-Spektrum von  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ -DTPA-Bi, unten: im Mapping bestimmte Elemente von  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ -DTPA-Bi.

### Labeln der Produkte $\text{Fe}_3\text{O}_4$ -DOTA, $\text{Fe}_3\text{O}_4$ -DTPA, $\text{Fe}_3\text{O}_4$ -DOTA-Folsäure, $\text{Fe}_3\text{O}_4$ -DTPA-Folsäure mit radioaktivem $^{68}\text{Ga}$

Bei den Labelversuchen wurde bei verschiedenen Zeiten  $^{68}\text{Ga}$  in die Produkte eingebaut und dabei mithilfe der Dünnschichtchromatographie (DC) gemessen, wo das Zeitoptimum für eine stabile  $^{68}\text{Ga}$ -Komplexierung liegt. Auf den Abbildungen zur Radio-TLC (siehe unten) sind zwei DC-Karten (T1 und T2) zu sehen. Jede DC-Karte enthält drei Lauflinien desselben Produkts zu unterschiedlichen Zeiten. Von links nach rechts wurde nach 0, 1, 3, 5, 10 und 15 min Labelzeit das Produkt unten auf die DC-Karte aufgetragen. Oben auf der Karte ist dann das freie, nicht komplexierte  $^{68}\text{Ga}$  zu sehen. Die Intensivität der Farbpunkte ist dabei ein Maß für das vorhandene  $^{68}\text{Ga}$ . Dabei ist zu beachten, dass das optimale Verhältnis von Labelzeit zu Komplexierungsrate eine möglichst saubere Trennung von freiem  $^{68}\text{Ga}$  und gelabeltem



Produkt aufweisen sollte. In Tabelle 29 sind die Markierungsergebnisse für die optimale Labelzeit der Produkte aufgelistet und im Anhang die Computerdaten dazu.

Tabelle 29: Labelergebnisse für eingebautes  $^{68}\text{Ga}$  in funktionalisierte magnetische Nanopartikel.

	Komplexierungsrate $^{68}\text{Ga}$ [%]	Optimale Labelzeit [min]
$\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-DOTA}$	43,3	15
$\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-DTPA}$	53,8	3
$\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-DOTA-Folsäure}$	50,3	15
$\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-DTPA-Folsäure}$	78,3	15

Bei allen DC-Karten ist eine unsaubere Trennung von Produkt und radioaktivem  $^{68}\text{Ga}$  zu sehen, wobei es sich bei den optimalen Labelzeiten in vertretbaren Grenzen hält, so dass bei weiterer Untersuchung der Komplexierungsrate erste Versuche *in vivo* unternommen werden könnten, da die Werte vielversprechend und für eine Anwendung in PET-Scannern völlig ausreichend sind. Diese Untersuchungen wurden aufgrund von Zeitmangel noch nicht unternommen und müssten in späteren Arbeiten weitergeführt werden.

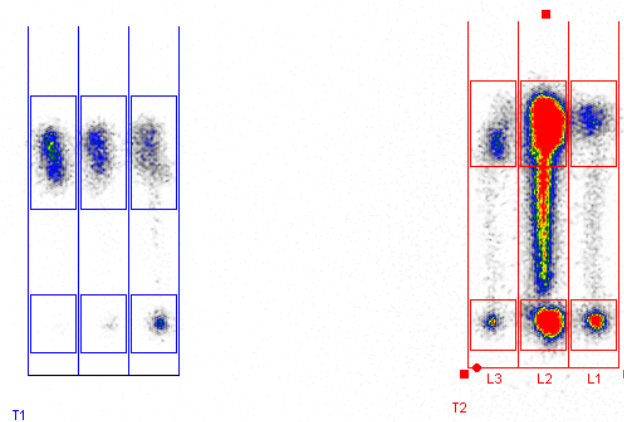
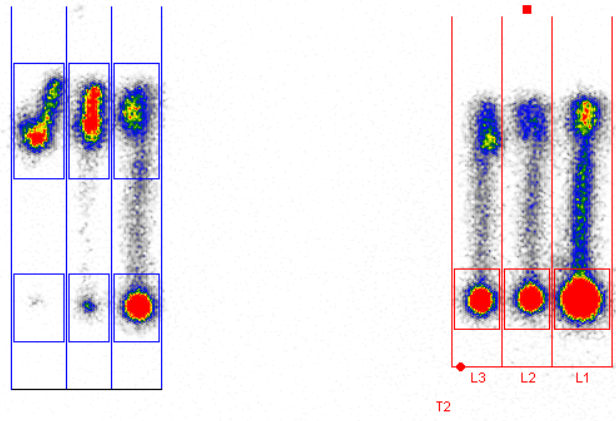


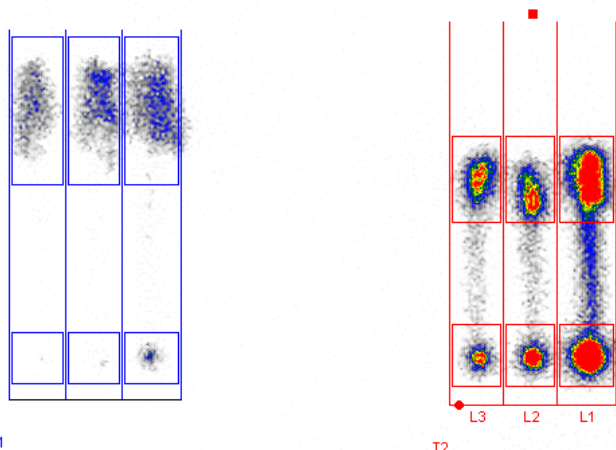
Abbildung 121: Radio-TLC von  $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-DOTA-Ga}$ .



T1

T2

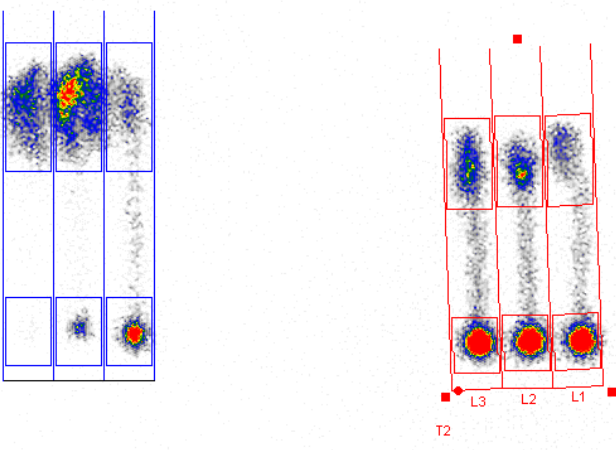
Abbildung 122: Radio-TLC von  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ -DTPA-Ga.



T1

T2

Abbildung 123: Radio-TLC von  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ -Folsäure-DOTA-Ga.



T1

T2

Abbildung 124: Radio-TLC von  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ -Folsäure-DTPA-Ga.

## Dispergierversuche von verschiedenen funktionalisierten Nanopartikeln in unterschiedlichen Lösungsmitteln

### Dispergierversuche in einer Krebs-Ringer-Puffer-Lösung

Die Krebs-Ringer-Puffer-Lösung stellt gut den Elektrolytgehalt und pH-Wert, der in den meisten Krebszellen herrscht, nach. Zu erkennen ist, dass die  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-APTES- und  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-APTES-DTPA-Nanopartikel sich gut und schnell in der Lösung dispergieren ließen. Dies ist essentiell für die Anwendung von Nanopartikeln im Körper. Aufgrund der gering vorhandenen Menge an der Puffer-Lösung wurden weitere Dispergierversuche nicht durchgeführt.

Tabelle 30: Dispergierversuche in Krebs-Ringer-Puffer.

	Dispergierverhalten	Zeit bis zum Klarpunkt mit Neodymmagneten 1,26-1,29 T
$\gamma$ -Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> -APTES (1 mg)	gut und schnell	sofort
$\gamma$ -Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> -APTES-DTPA (1 mg)	gut und schnell	sofort

### Dispergierversuche von Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-Nanopartikel in verschiedenen Lösungsmitteln

Aus der Tabelle 31 wird ersichtlich, dass die Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-Nanopartikel in polaren Lösungsmitteln gut dispergierbar sind und sich auch innerhalb von 8 bis 9 min von einem Magneten (1,3 T) wieder abziehen lassen. Je unpolarer ein Lösemittel ist, desto schlechter ist eine komplette Dispersion der Partikel erreichbar und desto weniger stabil ist die kolloidale Lösung. Sowohl die gute Dispergierbarkeit, das schnelle Abziehen aus einer Lösung durch magnetische Separation, als auch das Ausbilden einer stabilen kolloidalen Lösung ist essentiell für den Einsatz von magnetischen Nanopartikeln als Medikament im Körper.

Tabelle 31: Dispergierversuche von Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-Nanopartikeln in verschiedenen Lösungsmitteln.

	Dispergierverhalten	Zeit [min] bis zum Klarpunkt mit Neodymmagneten 1,3 T	Zusätzlicher Kommentar
Wasser (pH 7)	gut und schnell	8	-
EtOH	gut und schnell	9	-
Acetonitril	gut und schnell	9	-
2-Propanol	gut und schnell	9	-
DMF	gut und schnell	8	-
n-Pentanol	gut und schnell	15	-
THF	schnell, sedimentiert jedoch auch schnell	2	Schnelles magn. Abziehen durch schnelle Sedimentation
Diethylether	schnell, sedimentiert jedoch auch schnell	2	Schnelles magn. Abziehen durch schnelle Sedimentation
Heptan	schnell, sedimentiert jedoch auch schnell	1	Schnelles magn. Abziehen durch schnelle Sedimentation
Toluol	schnell, sedimentiert jedoch auch schnell	1	Schnelles magn. Abziehen durch schnelle Sedimentation

### Dispergierversuche von verschieden funktionalisierten Nanopartikeln in Wasser (pH 7) und DMF

Aus den Daten der Tabelle 32 wird ersichtlich, dass zwischen den beiden Lösemitteln Wasser und DMF kein Unterschied im Dispergierverhalten der Nanopartikel liegt. Hervorzuheben ist, dass die biokompatibel funktionalisierten Nanopartikel Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-Dopamin, Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>@TiO<sub>2</sub>-Dopamin,  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>@SiO<sub>2</sub>-DTPA,  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-PEI und  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-PEI-DTPA sich schnell und einfach dispergieren, jedoch auch innerhalb von 3 bis 4 min von einem Magneten (1,3 T) abziehen lassen. Die anderen aufgeführten, nicht biokompatiblen Nanopartikel reagieren langsamer auf eine magnetische Separation. Dies lässt darauf schließen, dass mit zunehmender Biokompatibilität sowohl die Stabilität als Kolloid in Lösung, als auch die Reaktion der Nanopartikel auf ein externes Magnetfeld ansteigt.

Tabelle 32: Dispergierversuche von verschieden funktionalisierten Nanopartikeln in Wasser und DMF.

		Diespergierverhalten	Zeit [min] bis zum Klarpunkt mit Neodymmagneten 1,3 T
Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> @SiO <sub>2</sub>	Wasser	gut und schnell	8
	DMF	gut und schnell	8
Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> @SiO <sub>2</sub> @TiO <sub>2</sub>	Wasser	gut und schnell	8
	DMF	gut und schnell	8
Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> @SiO <sub>2</sub> -APTES	Wasser	gut und schnell	6
	DMF	gut und schnell	6
Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> @SiO <sub>2</sub> -Dopamin	Wasser	gut und schnell	4
	DMF	gut und schnell	4
Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> @SiO <sub>2</sub> @TiO <sub>2</sub> - Dopamin	Wasser	gut und schnell	4
	DMF	gut und schnell	4
γ-Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Wasser	gut und schnell	15
	DMF	gut und schnell	15
γ-Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> -Undecansäure	Wasser	gut und schnell	10
	DMF	gut und schnell	5
γ-Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> @SiO <sub>2</sub> -APTES	Wasser	gut und schnell	6
	DMF	gut und schnell	6
γ-Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> @SiO <sub>2</sub> -DTPA	Wasser	gut und schnell	4
	DMF	gut und schnell	4
γ-Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> -PEI	Wasser	gut und schnell	3
	DMF	gut und schnell	3
γ-Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> -PEI-DTPA	Wasser	gut und schnell	4
	DMF	gut und schnell	4

### Dispergierversuche von verschieden funktionalisierten Nanopartikeln in Wasser bei verschiedenen pH-Werten

Aus der Tabelle 33 wird ersichtlich, dass mit verändertem pH-Wert kaum eine Änderung des Abziehverhaltens bei Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> und γ-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> mit einem Magneten (1,3 T) zu erkennen ist. Dies trifft mit den Erwartungen überein, da die Partikel keine stabile Hüllschicht haben, die die Nanoteilchen sterisch oder elektrostatisch von einer Koagulation abhalten. Wäre eine solche Schicht vorhanden, würde ein hoher aber auch niedriger pH-Wert das Ausflocken und damit das Abziehverhalten der kolloidalen Lösung begünstigen. Im Gegensatz dazu ist bei den Produkten Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-APTES und γ-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>@SiO<sub>2</sub>-APTES dieser Effekt zu beobachten: Bei einem neutralen pH-Wert von 7 lassen sich die Partikel am langsamsten magnetisch separieren. Über und unterhalb dieses pH-Wertes beginnt eine Ausflockung der Partikel, wodurch sie spontan sedimentieren und somit auch schneller abziehen lassen.

Tabelle 33: Verhalten von verschiedenen funktionalisierten Nanopartikel in Wasser bei verschiedenen pH-Werten. Der erste Wert gibt die Zeit in Minuten bis zur klaren Lösung an, der zweite Wert, die Zeit in Minuten bis zur klaren und farblosen Lösung.

		$\text{Fe}_3\text{O}_4$	$\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-APTES}$	$\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$	$\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3@\text{SiO}_2\text{-APTES}$
pH 1	klar	1	3	5	1
	klar - farblos	4	7	13	12
pH 3	klar	1	3	5	3
	klar - farblos	4	7	13	15
pH 7	klar	2	5	5	7
	klar - farblos	5	8	15	16
pH 9	klar	1	2	5	3
	klar - farblos	4	5	15	15
pH 10	klar	1	2	5	3
	klar - farblos	4	5	15	15
pH 14	klar	1	6	7	4
	klar - farblos	4	10	17	14

### Fotos einiger synthetisierter Produkte

Die Funktionalisierungsgrade der synthetisierten Nanopartikel sind nicht nur durch quantitative Methoden messbar, sondern konnten auch optisch anhand der sich ändernden Färbung der Produkte verfolgt werden. Abbildung 125 und 126 zeigen die sich variierenden Farbgebungen verschiedener Partikel. Zu erkennen ist, dass mit jeder weiteren, aufgetragenen Schicht die Magnetit-Partikel in ihrer Färbung heller werden. Bei den Maghemit-Partikeln scheint eine Dunkelfärbung mit zunehmendem Funktionalisierungsgrad die Konsequenz zu sein.

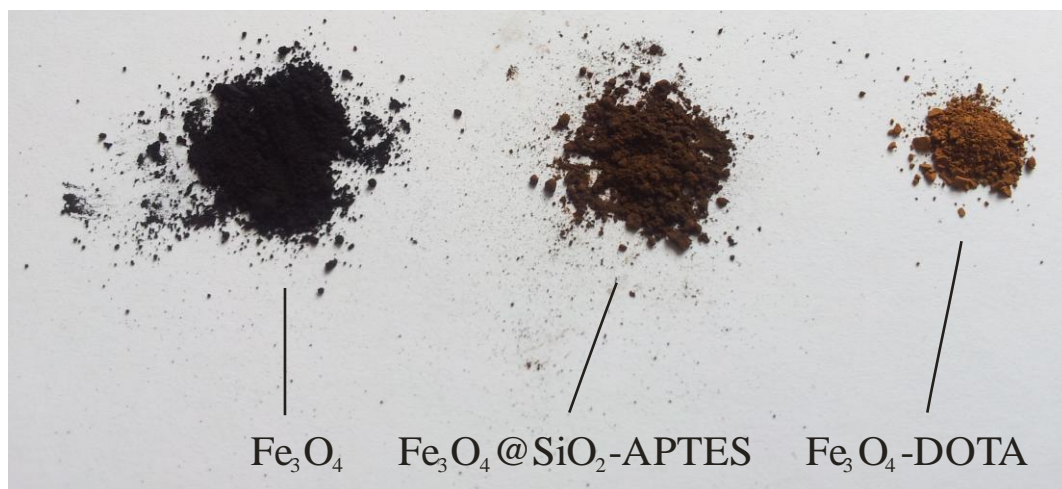


Abbildung 125: Funktionalisierungsgrad von Magnetit-Nanopartikeln. Von links nach rechts erhöht sich die Zahl der Funktionalisierungsschichten.

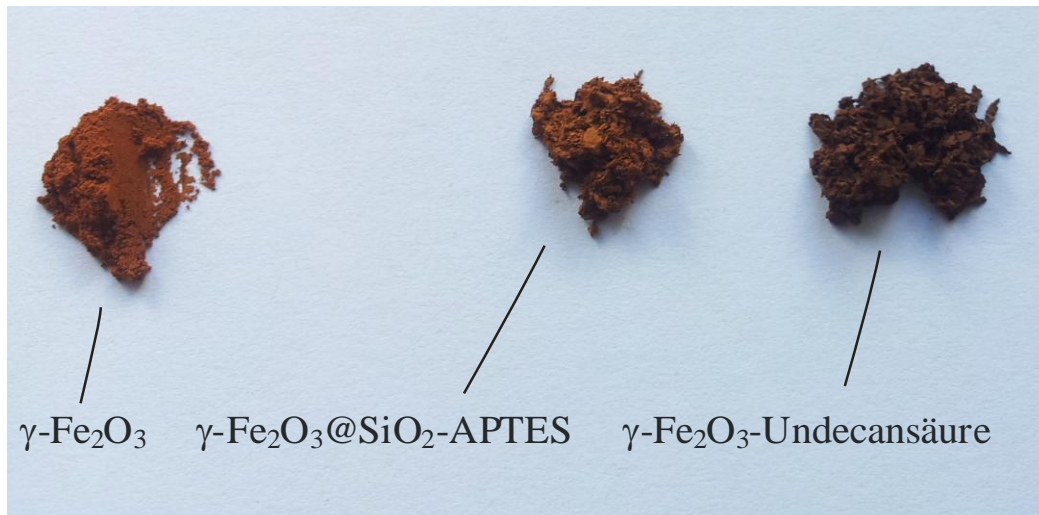


Abbildung 126: Funktionalisierungsgrad von Maghemit-Nanopartikeln. Links: unfunktionalisiert, rechts: erste Funktionalisierungsschicht, Mitte: zwei Funktionalisierungsschichten.

Bei Anlegen eines 1,42 T Neodymmagneten an Dopamin-funktionalisierten Magnetit-Nanopartikeln ist eine rasche und komplette magnetische Separation nach 4 min deutlich zu erkennen. Bei anderen Produkten konnte ein ähnliches Verhalten beobachtet werden (siehe auch Abschnitt 4.2).



Abbildung 127: Verhalten dispergierter Dopamin funktionalisierter Magnetit-Nanopartikel in Anwesenheit eines 1,42 T Neodymmagneten. Links: ohne Magnet, Mitte: nach 2 min Exposition, rechts: nach 4 min Exposition.

## 5 Zusammenfassung

Funktionalisierte magnetische Nanopartikel sind vielversprechende Detektions- und Therapiemedikamente für die Krebsbekämpfung und Bekämpfung anderer Krankheiten, die durch zielgesteuertes *drug targeting* Nebenwirkungen minimieren können.

In dieser Arbeit wurden biokompatible Magnetit- und Maghemit-Nanopartikel nach dem *core-shell*-Prinzip erfolgreich hergestellt, deren chemische und physikalische Eigenschaften sie geeignet für *in vitro* und *in vivo* Versuche machen. Durch eine Auswahl an erfolgreichen Synthesesträngen von funktionalisierten Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Partikeln und deren Umsetzung auf kommerziell erwerbliche  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Nanopartikel, konnte bewiesen werden, dass die Darstellungsstrategien ohne größeren Aufwand auf andere Nanopartikel übertragbar sind. Diese Erkenntnis ermöglicht zudem ein breiteres Anwendungsfeld solcher Verbindungen durch Modifizierung der Kerne im *core-shell*-Gefüge, so dass Größe, Form und Magnetismus der Nanopartikel auf die gewünschten Anwendungsbedürfnisse zugeschnitten werden können.

Die dargestellten Nanohybride aus anorganischem Kern und organischer Hülle wiesen über die SCHERRER-Gleichung und in REM/TEM Messungen Größen von 12 bis 50 nm auf, wobei die hydrodynamischen Durchmesser, gemessen über dynamische Lichtstreuung (DLS), von 20 bis 200 nm reichten. Somit sind die synthetisierten Nanopartikel für medizinische Anwendungen geeignet, da üblicherweise Partikel der Größenordnung bis zu 200 nm intravenös verabreicht werden können.<sup>[1]</sup> Die Silanisierung mit TEOS und Aminofunktionalisierung mit APTES und Dopamin, welche die Produkte gegenüber pH-Wert und Oxidation stabilisieren und eine weitere Verbindung zu organischen Molekülen ermöglichen, waren ebenfalls erfolgreich. DOTA, DTPA, PEI, Undecansäure und Folsäure, welche die Nanopartikel für den Organismus als „unbedrohlich“ erscheinen lassen, so dass durch Phagozytose keine vorzeitige Ausscheidung der *drug carrier* aus dem Blutkreislauf eintritt, wurden via Amidbindungen fest auf der Oberfläche der Partikel immobilisiert. Mithilfe der energiedispersiven Röntgenspektroskopie (EDX) konnte der Einbau von Ga<sup>3+</sup> und Bi<sup>3+</sup> in die dafür vorgesehenen Komplexbildner DOTA und DTPA bestätigt werden. Ähnliche Ergebnisse lieferten die Radio TLC-Messungen: Radioaktives <sup>68</sup>Ga<sup>3+</sup> wurde bei Komplexierungsraten von ca. 50 % in die Produkte Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-DOTA, Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-DTPA, Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-DOTA-Folsäure und Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-DTPA-Folsäure eingebaut. Untersuchungen zu den Stabilitäten dieser radioaktiven PET-Tracer wurden aufgrund der Breite und



Komplexität solcher Methoden, welche den Umfang einer Masterarbeit hätten, nicht unternommen. Diese wären jedoch essentiell und aussichtsreich für *in vivo* Versuche. Weiterhin konnte über das Anlegen eines magnetischen Wechselfeldes gezeigt werden, dass die Magnetit-Partikel induktiv auf 4 K über Umgebungstemperatur geheizt werden können, was im Tumorgewebe eine Apoptose hervorrufen würde und somit für Hyperthermiezwecke geeignet wäre.

Clusterbildungen der Nanopartikel konnten zwar nachgewiesen werden, jedoch nicht der erwartete Einschluss von organischen Molekülen in die Käfigstrukturen der Nanocluster. Anhand von Dispergierversuchen verschiedener Nanopartikel in verschiedenen Lösungsmitteln konnte gezeigt werden, dass bei zunehmender Funktionalisierung und Biokompatibilität die Dispergierbarkeit, Stabilität als kolloidale Lösung und die Reaktion auf ein externes magnetisches Feld verbessert werden konnte. Die Gefahr der Agglomeration der Partikel im Körper und der damit einhergehenden Verstopfung der Arterien wurde somit minimiert.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass biokompatible magnetische Nanopartikel zur Krebstherapie und -diagnose erfolgreich hergestellt und untersucht wurden. Weiterhin sollten in auf dieser Arbeit aufbauenden Projekten *in vivo* Versuche eingeleitet werden und basierend auf den erworbenen Erkenntnissen ein eventuelles Feintuning der Synthesestrategien der Nanohybride erfolgen.

## 6 Ausblick

1957 wurden erstmalig magnetische Nanopartikel (MNP) zur *in vivo* Diagnostik genutzt und sind damit in der biomedizinischen Anwendung interessant geworden. Im Laufe der Zeit wurde durch weitere Biofunktionalisierung und -kompatibilisierung ein immer größerer Anwendungsbereich in Diagnostik und Therapie erforscht und etabliert. Gängige Verfahren in der Medizin wie Chemo-, Strahlen- und Immuntherapie oder MRT- und PET-Diagnosemethoden sind so im Lichte der Nanotechnologie verbessert worden.<sup>[29]</sup> In dieser Arbeit wurden Nanohybride dargestellt, die simultan PET- und MRT-fähig, nach Bedarf jedoch auch zeitgleich über Hyperthermie und aufgebrauchte  $\alpha$ -Strahlerisotope therapiefähig sind. Bei dieser Simultanität verschiedener Ansätze zur Krebsbekämpfung ist es möglich, die Nebenwirkungen geringer als bei Standardmethoden zu halten, da alle Vorgänge gezielt stattfinden können.

Eine der wichtigsten Anknüpfungspunkte dieser Arbeit sollte die konkrete Anwendung der synthetisierten Produkte in Zell- und Tierversuchen sein, wobei dies im Rahmen einer längeren wissenschaftlichen Arbeit mit Kooperation zu medizinischen Fakultäten stattfinden könnte. Daraus resultierende Erkenntnisse könnten dann eine Grundlage für weitere Verbesserungsvorschläge bieten oder neuen Ideen und Zielsetzungen einen Anlauf geben.

Die Hyperthermiefähigkeit der MNP wurde zwar ausreichend bestätigt, jedoch gab es noch keine Langzeiterfahrungen zum Gerät, welches für das induktive Heizen verwendet wurde. Dies lässt vermuten, dass eine höhere Heizleistung der Partikel denkbar wäre. Desweiteren könnten  $\alpha$ -Strahler anstatt des PET-Isotops  $^{68}\text{Ga}$  eingebaut und untersucht werden, was jedoch einer Berechtigung zum Arbeiten mit radioaktiven Materialien bedarf.

Ein Problem in der Synthese war die Größe der Nanokristalle: Zwar waren die Magnetit- und Maghemit-Nanopartikel als Einzelkomponenten genügend monodispers, erfüllten jedoch ihre Erwartungen bei der Clusterbildung mit definierten Hohlräumen nicht, da sie noch zu unklare Größenstrukturen aufwiesen. Eine eng definierte Monodispersität ist dabei unerlässlich. So sollten für ein System mit interkalierten Therapeutikamolekülen wie beispielsweise *cis*-Platin Größenverhältnisse und Abstände der funktionalisierten Partikel zueinander angepasst werden. Die erfolgreiche Kopplung von Komplexbildnern und Antikörpern auf der Oberfläche der anorganischen *carrier* in dieser Arbeit ist wegweisend für weitere Immobilisierungen bioaktiver Komponenten.

Dies könnten nicht nur krebsbezogene Agentien, sondern auch Moleküle, die auf andere Krankheiten abzielen, sein. So wäre es möglich, Antibiotika gezielt im Körper zu transportieren, was einer Immunisierung von Bakterienstämmen entgegenwirken und auch die nötige Medikamentendosis herabsetzen würde.

## 7 Anhang

### 7.1 Spektren

#### IR

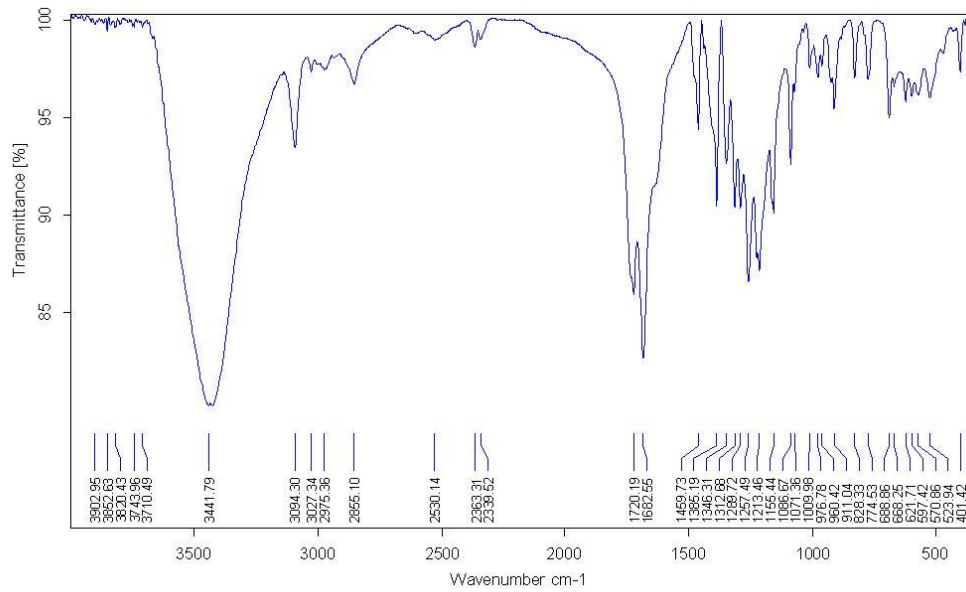


Abbildung 129: IR-Spektrum von DOTA

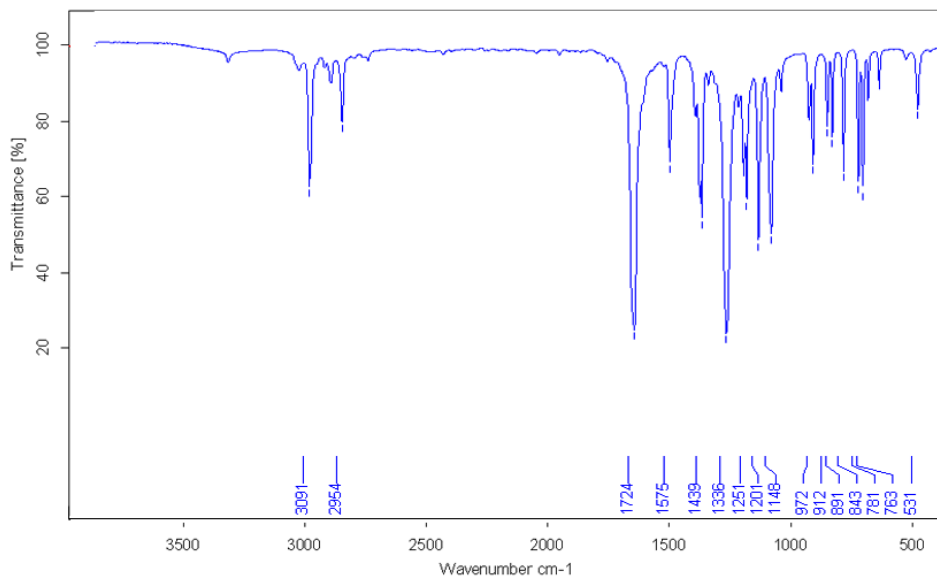


Abbildung 130. IR-Spektrum von 4-Chlor-pyridin-2,6-dimethylester

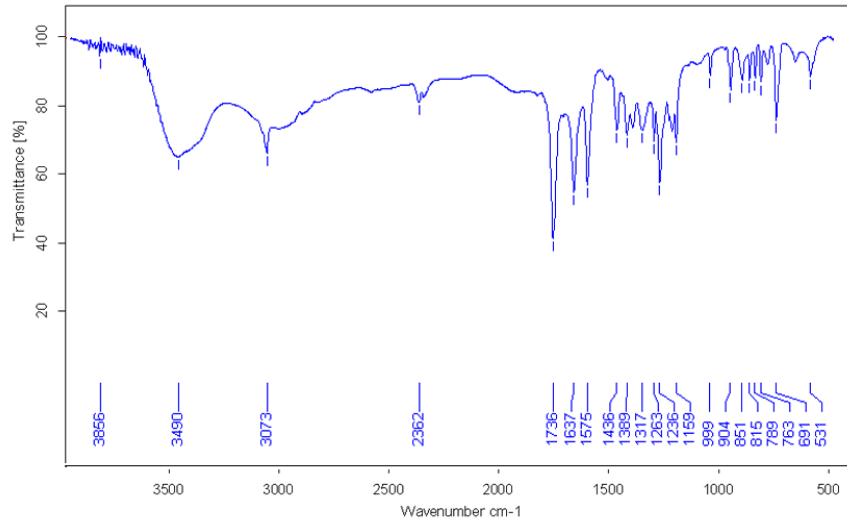


Abbildung 131. IR-Spektrum von 4-Chlor-pyridin-2,6-dicarbonsäure.

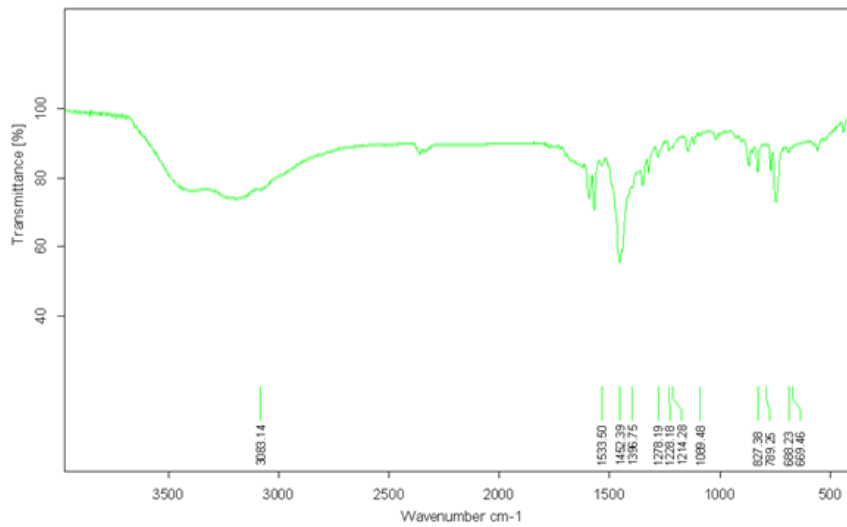


Abbildung 132. IR-Spektrum von Cl-bzimpy.

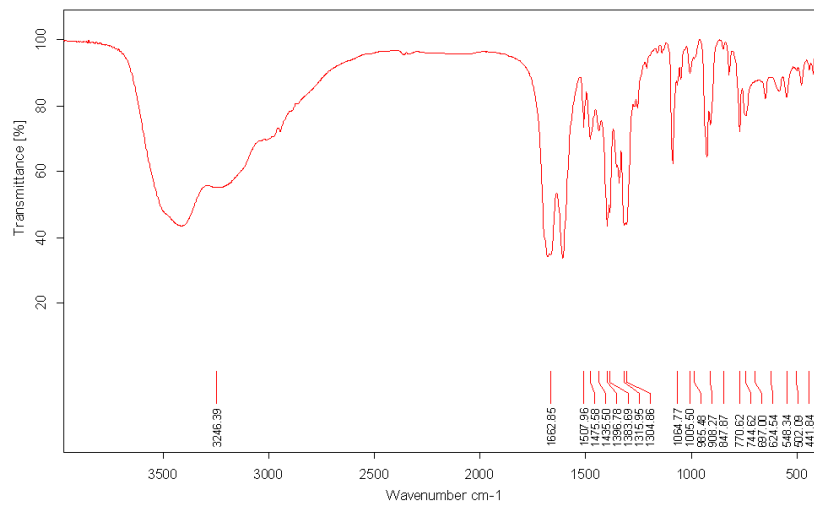


Abbildung 133. IR-Spektrum von Ga-DOTA.

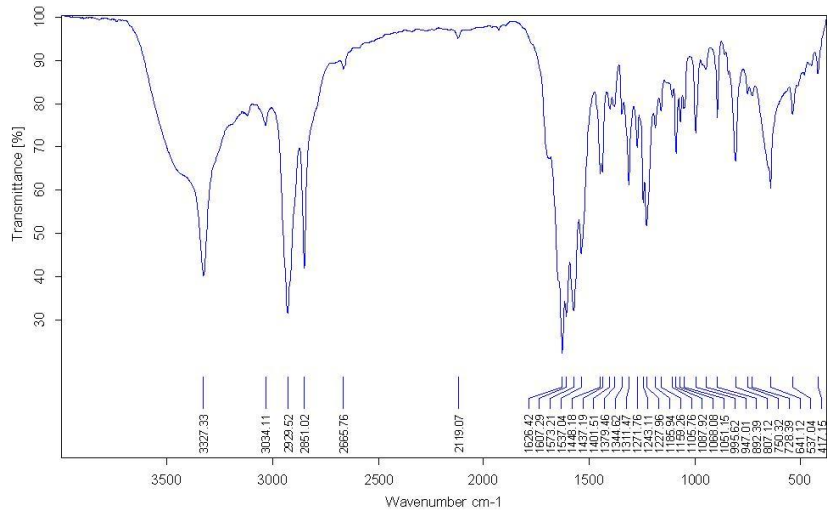


Abbildung 134. IR-Spektrum von Bi-DOTA.

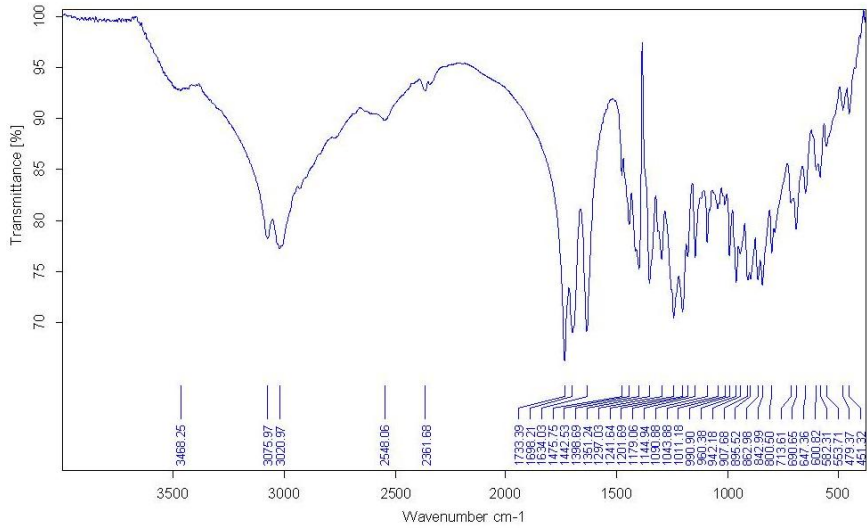


Abbildung 135. IR-Spektrum von DTPA.

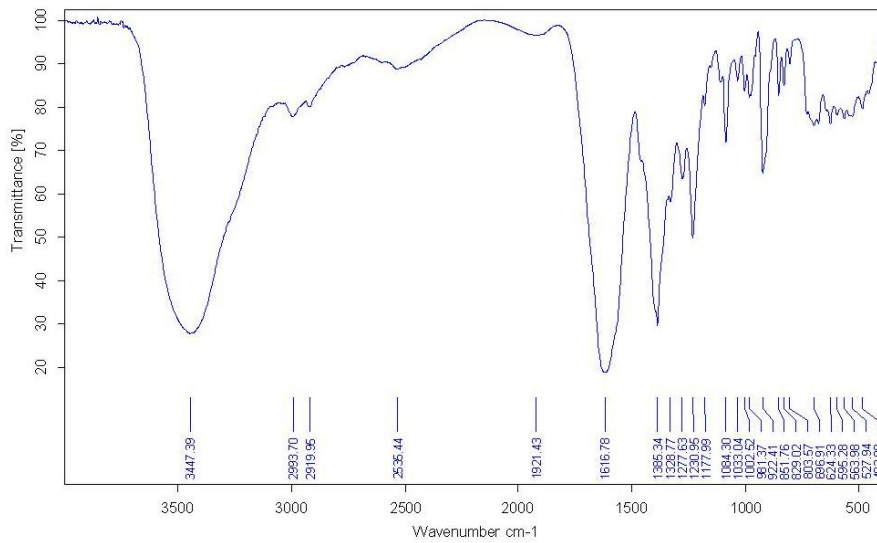


Abbildung 136. IR-Spektrum von Bi-DTPA.

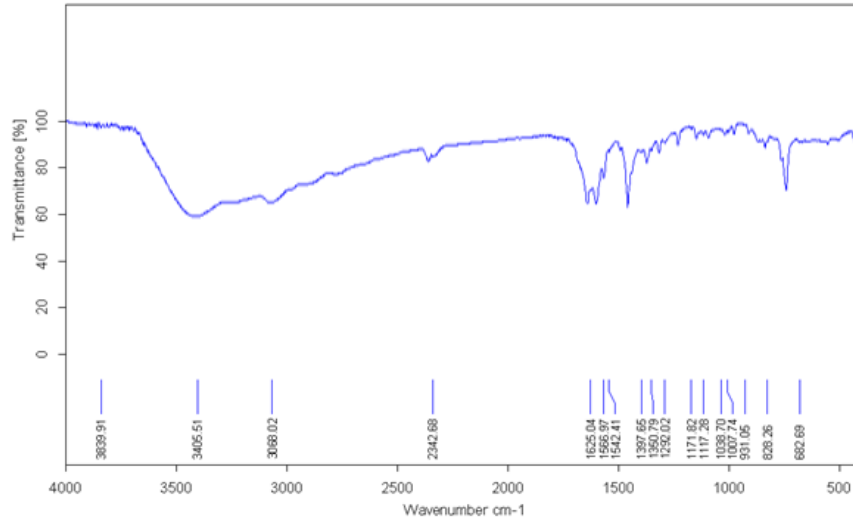


Abbildung 137. IR-Spektrum von Fe(II)-(Cl-bzimpy)<sub>2</sub>.

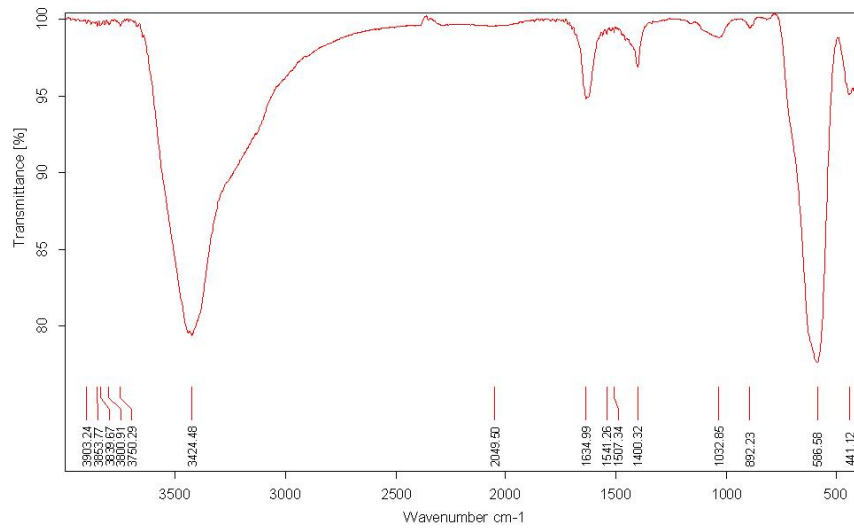


Abbildung 138. IR-Spektrum Magnetit.

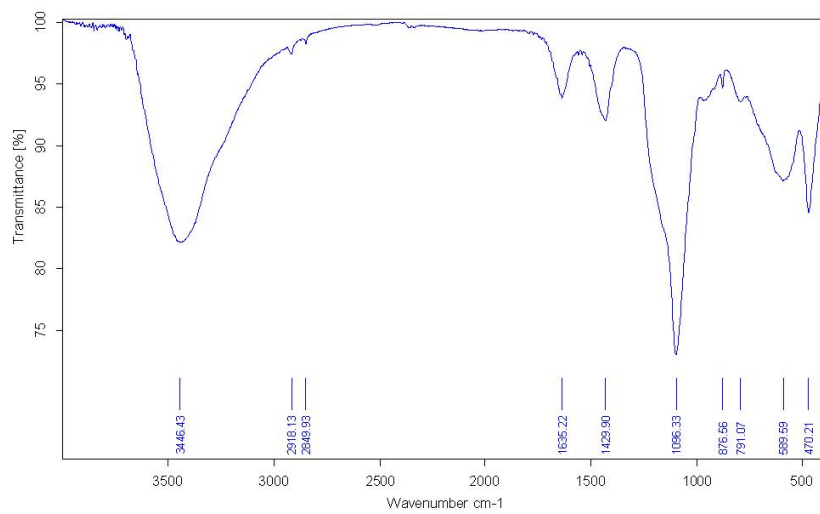


Abbildung 139. IR-Spektrum Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>.

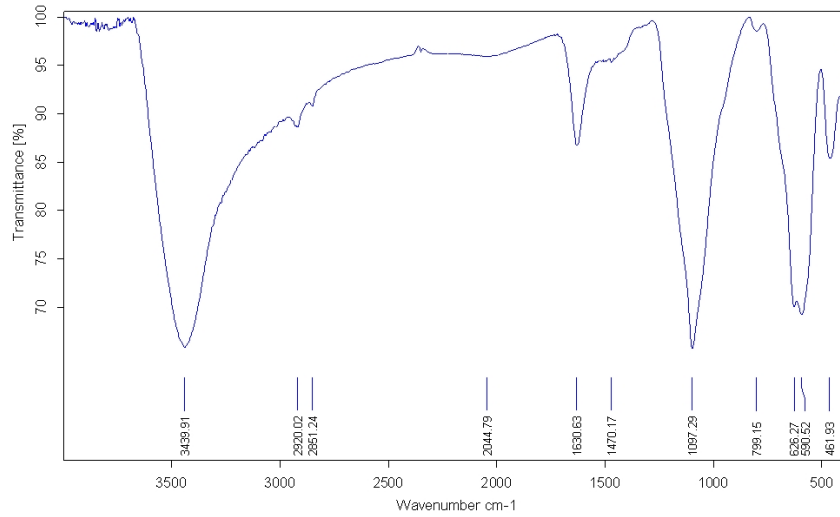


Abbildung 140. IR-Spektrum Aminofunktionalisierte  $\text{Fe}_3\text{O}_4@SiO_2$ -Nanopartikel.

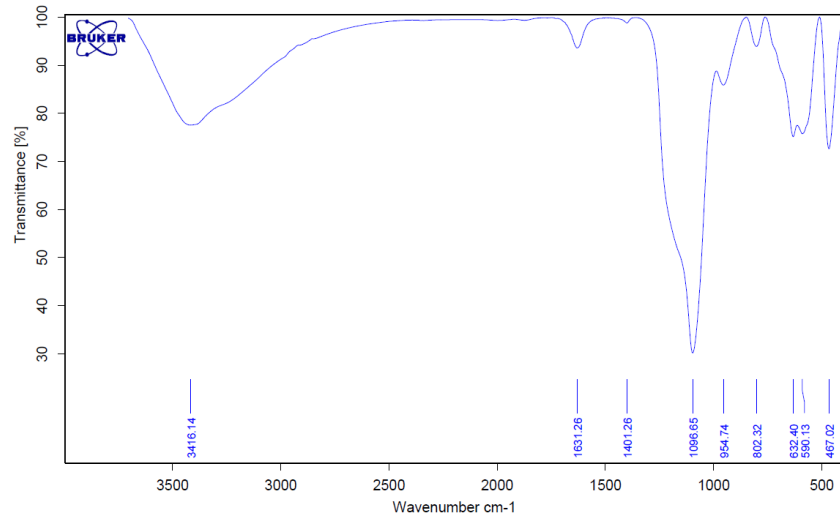


Abbildung 141. IR-Spektrum  $\text{Fe}_3\text{O}_4@SiO_2@TiO_2$ -Nanopartikel.

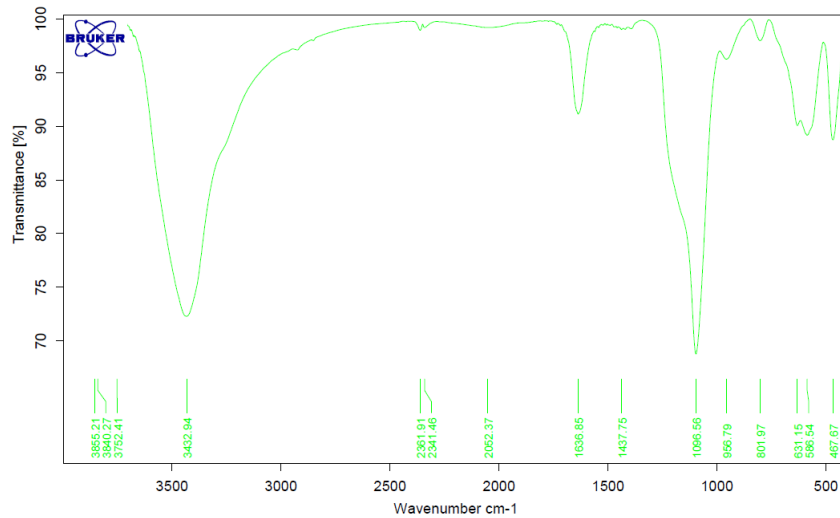


Abbildung 142. IR-Spektrum  $\text{Fe}_3\text{O}_4@SiO_2@TiO_2$ -Dopamin.



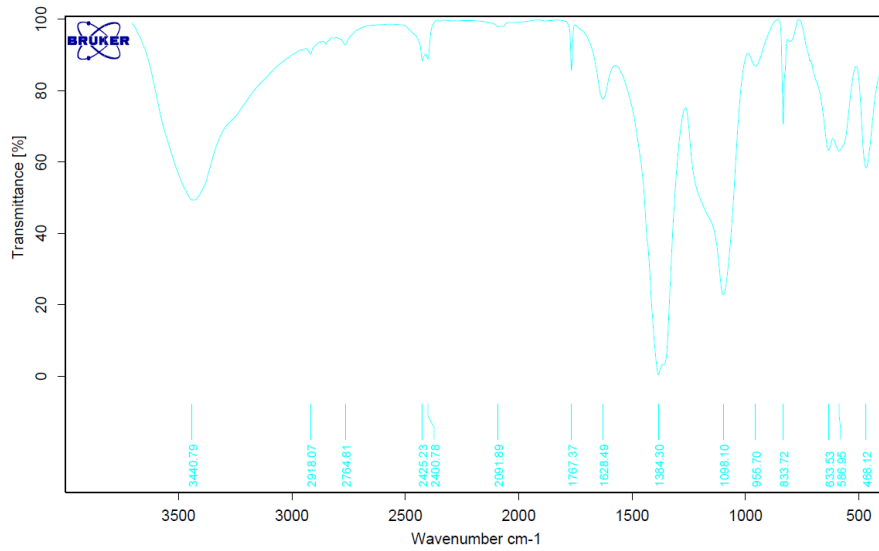


Abbildung 143. IR-Spektrum Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-Dopamin.

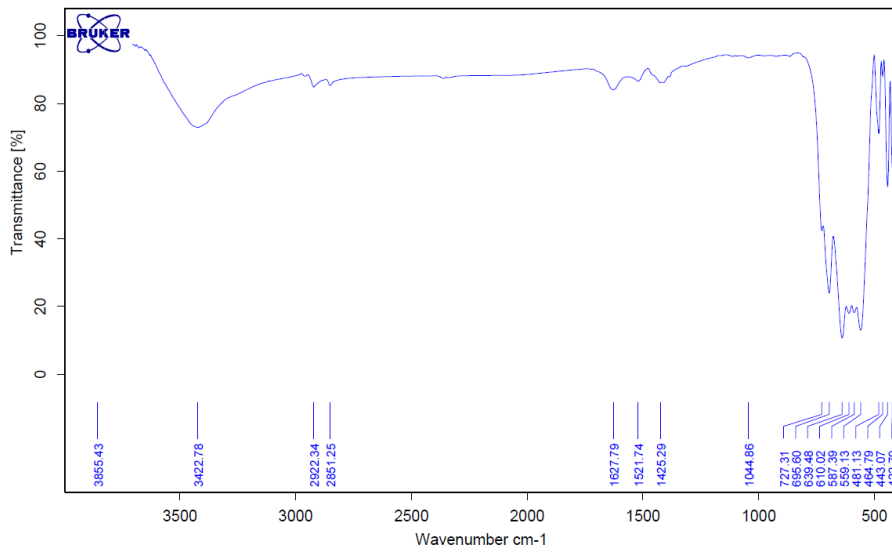


Abbildung 144. IR-Spektrum  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Undecansaeure.

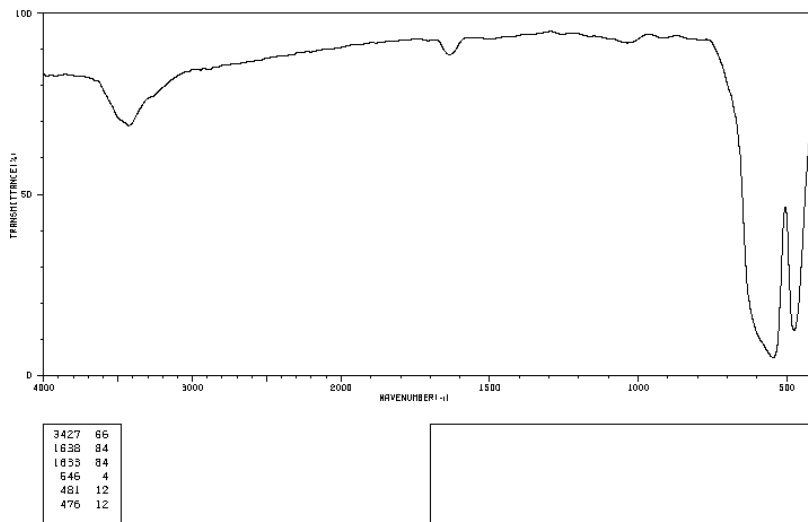


Abbildung 145. IR-Spektrum  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.

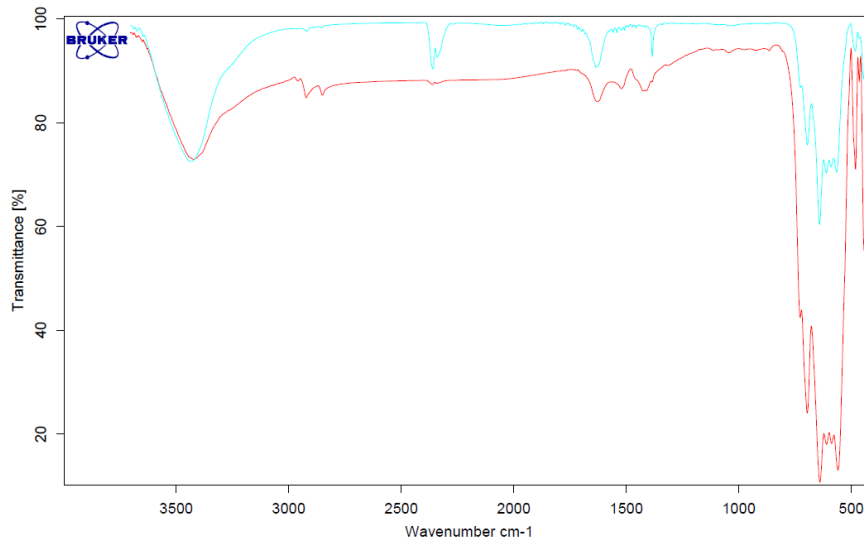


Abbildung 146. IR-Spektrum  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (blau) und  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Undecansäure (rot).

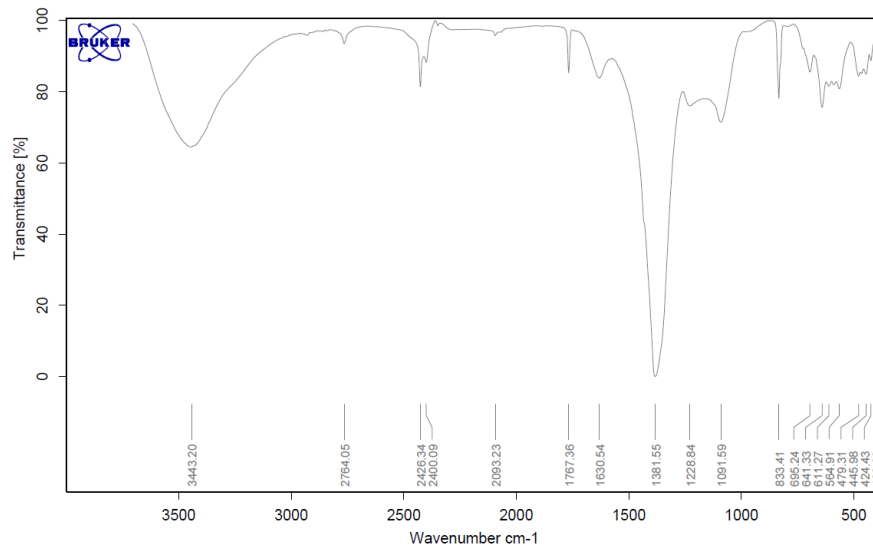


Abbildung 147. IR-Spektrum  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>@SiO<sub>2</sub>.

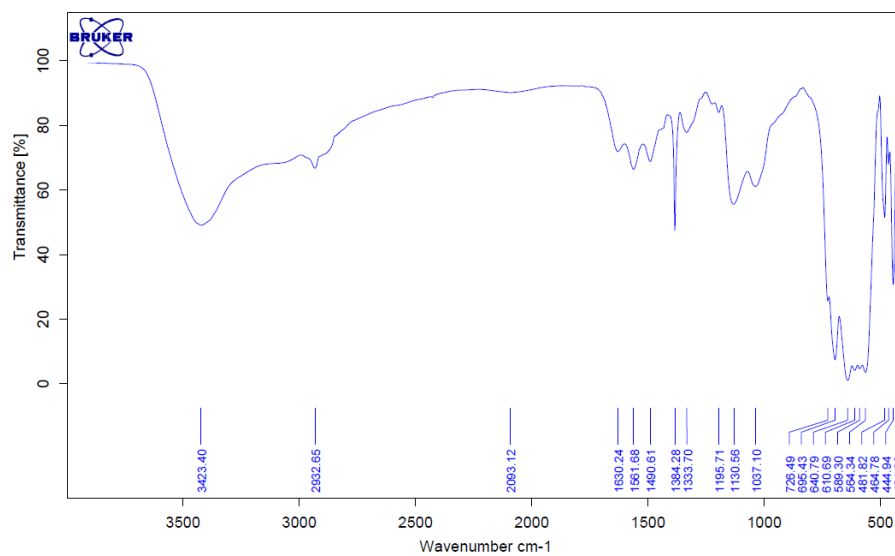


Abbildung 148. IR-Spektrum aminofkt.  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>@SiO<sub>2</sub>.

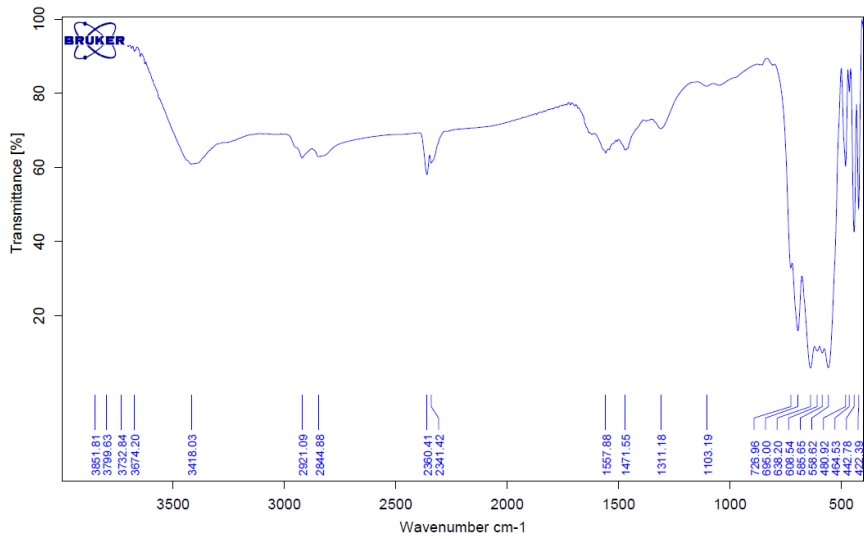


Abbildung 149. IR-Spektrum  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{-PEI}$ .

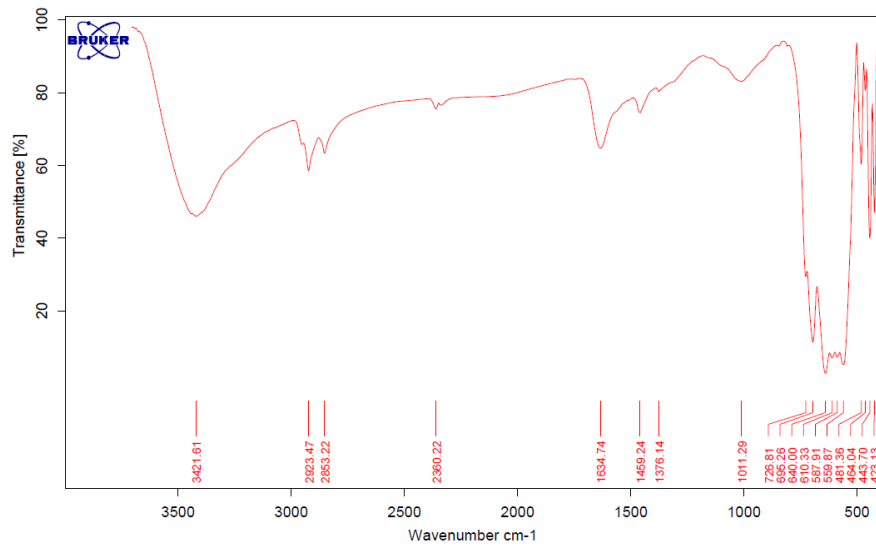


Abbildung 150. IR-Spektrum  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{-PEI-DTPA}$ .

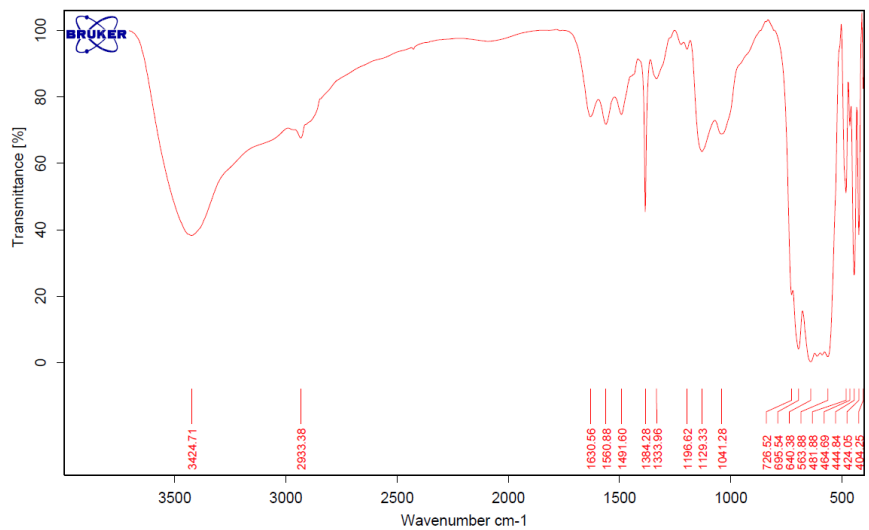


Abbildung 151. IR-Spektrum  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{-APTES}$ .

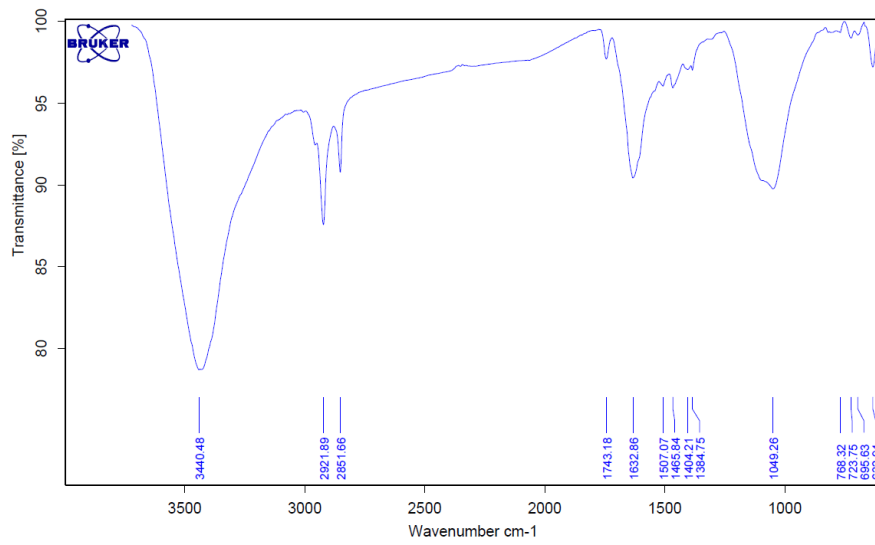


Abbildung 152. IR-Spektrum Folsäure-funkt.  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ -Nanopartikel.

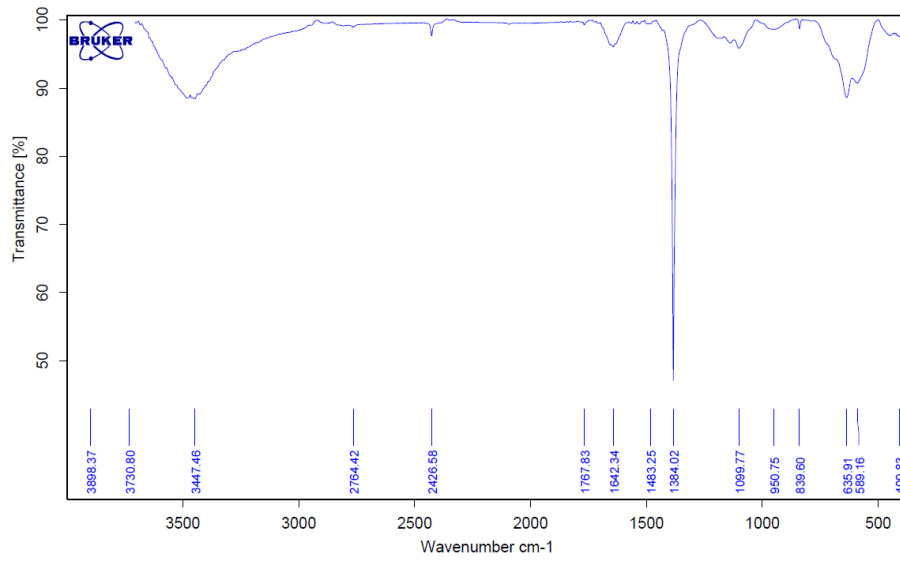


Abbildung 153. IR-Spektrum DOTA-funkt.  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ -Nanopartikel.

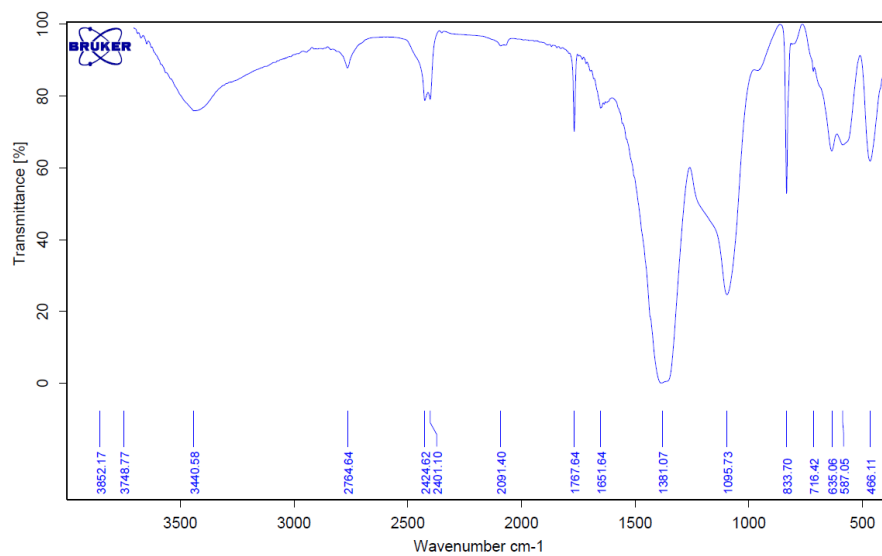


Abbildung 154. IR-Spektrum DTPA-funkt.  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ -Nanopartikel.

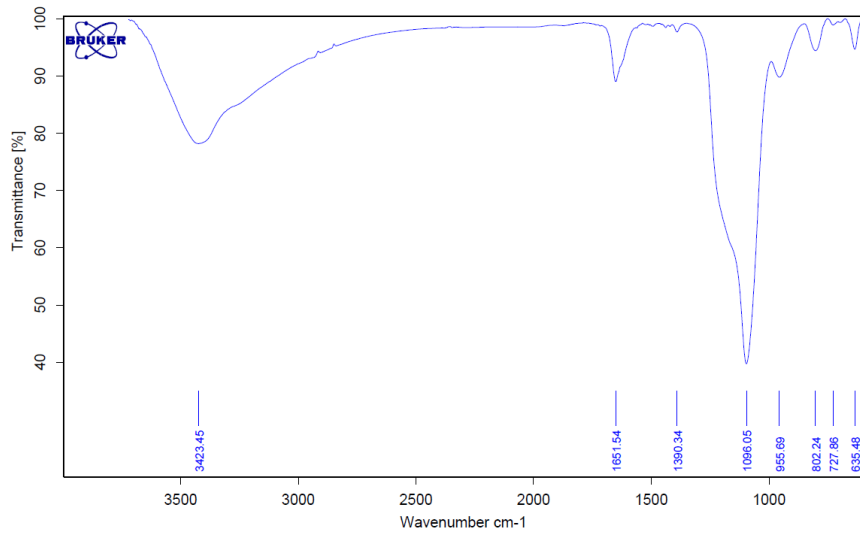


Abbildung 155. IR-Spektrum Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>@TiO<sub>2</sub>-Dopamin-DTPA.

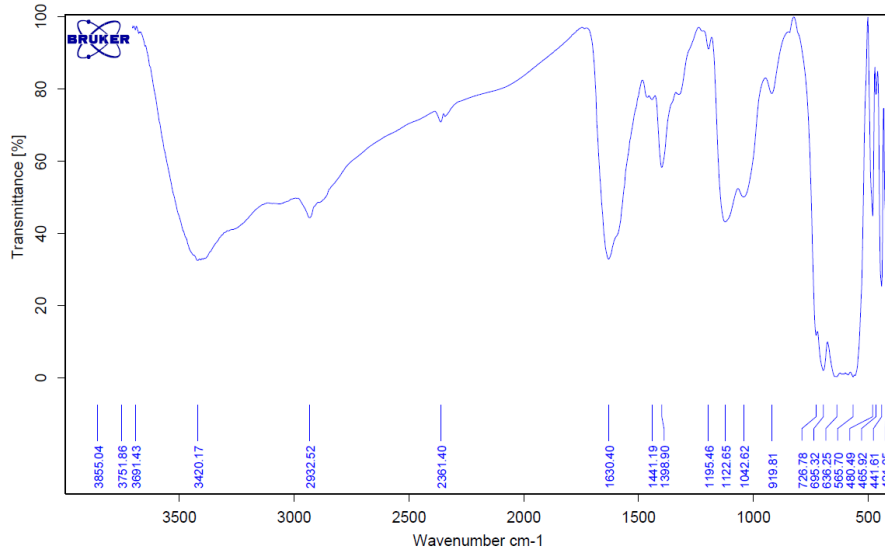


Abbildung 156. IR-Spektrum  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-APTES-DTPA.

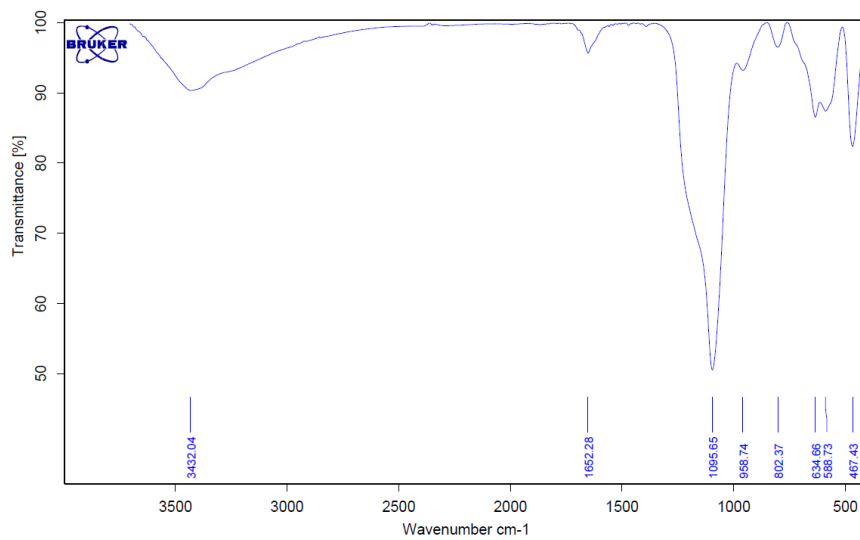


Abbildung 157. IR-Spektrum Folsäure- und DOTA-funkt. Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Nanopartikel.

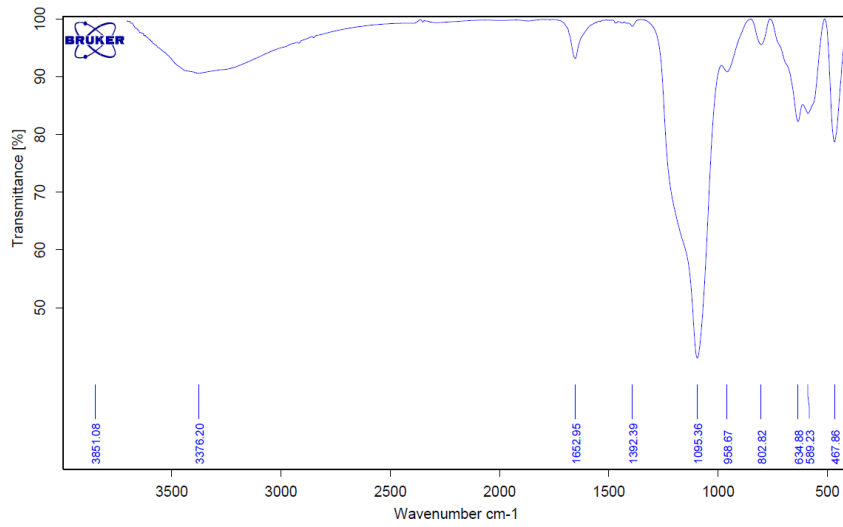


Abbildung 158. IR-Spektrum Folsäure- und DTPA-funkt. Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Nanopartikel.

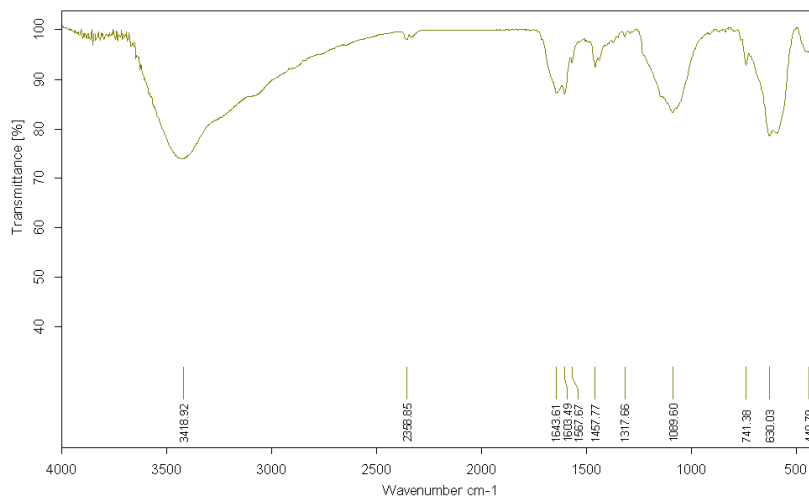


Abbildung 159. IR-Spektrum von Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Cl-bzimpy.

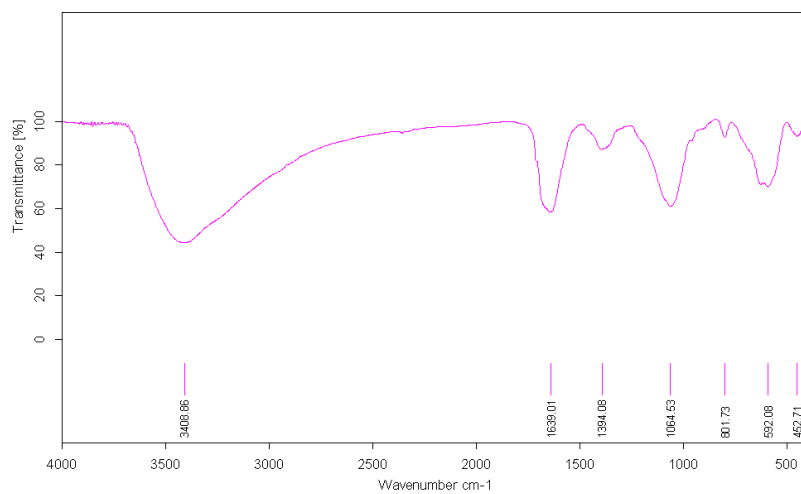


Abbildung 160. IR-Spektrum von über Fe(III)-Ionen verbrückte Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Cl-bzimpy.

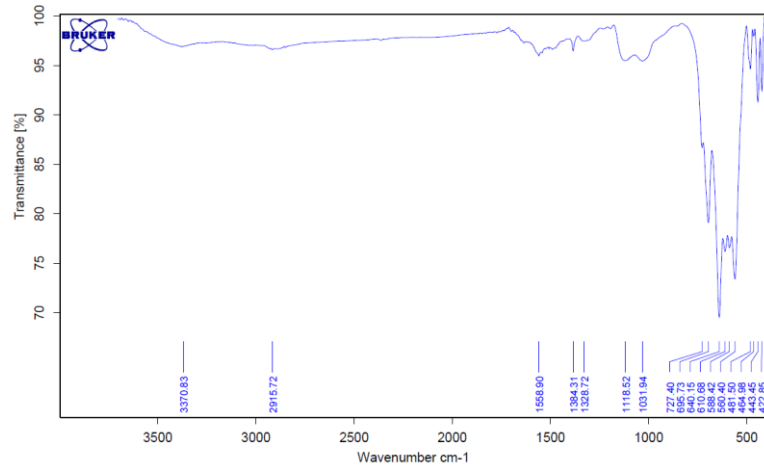


Abbildung 161. IR-Spektrum  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-APTES-Cumarin.

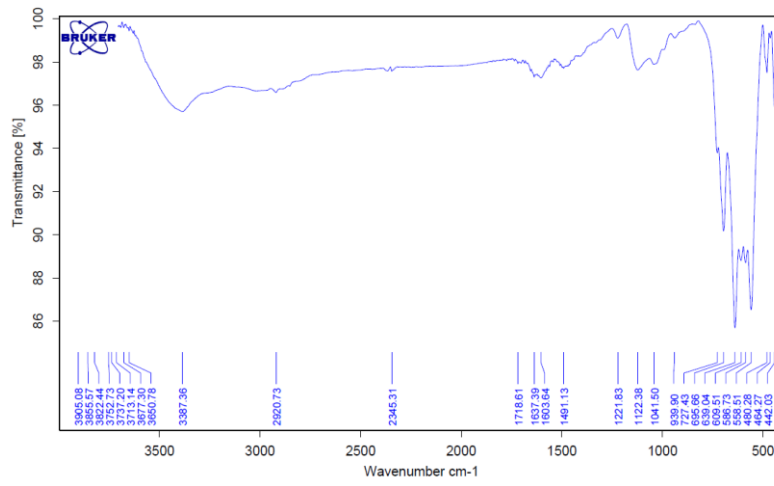


Abbildung 162. IR-Spektrum  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-APTES-Cumarin-Fe(III).

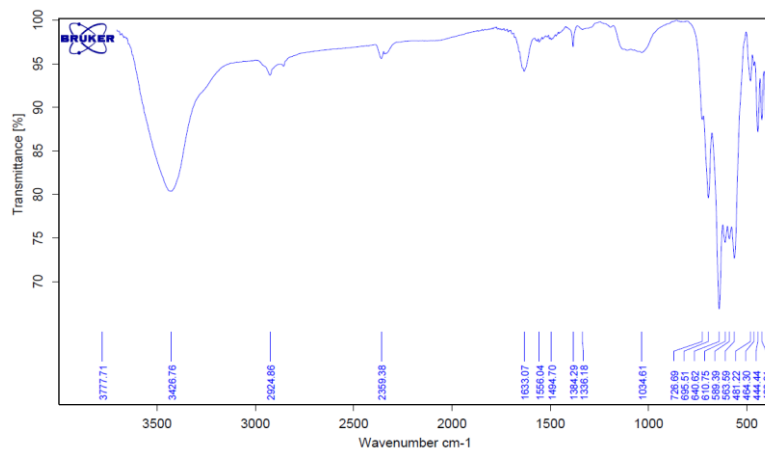


Abbildung 163. IR-Spektrum  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-APTES-Aesculin.

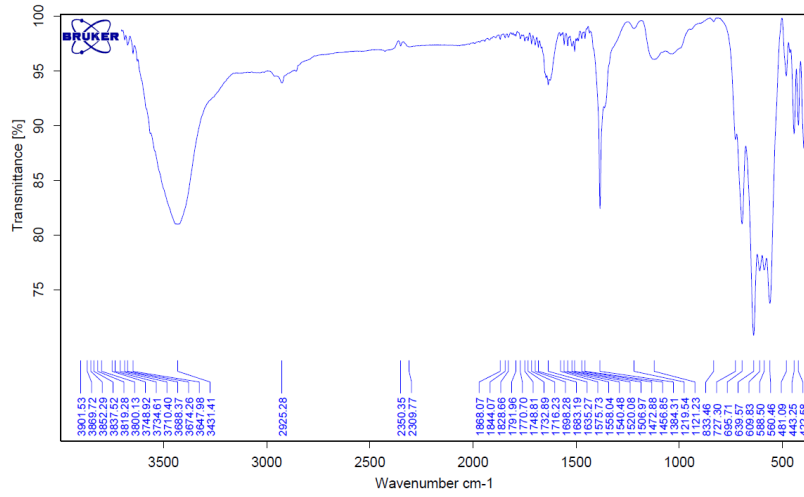


Abbildung 164. IR-Spektrum  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{-APTES-Zn(II)}$ .

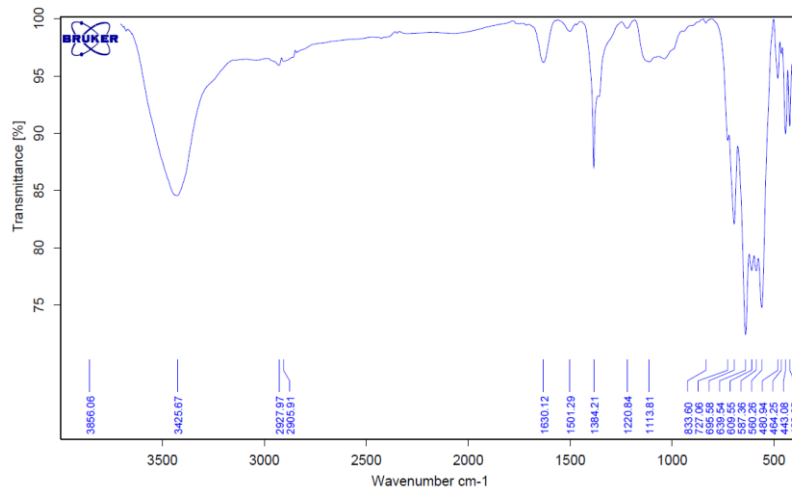


Abbildung 165. IR-Spektrum  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{-APTES-Aesculin-Zn(II)}$ .

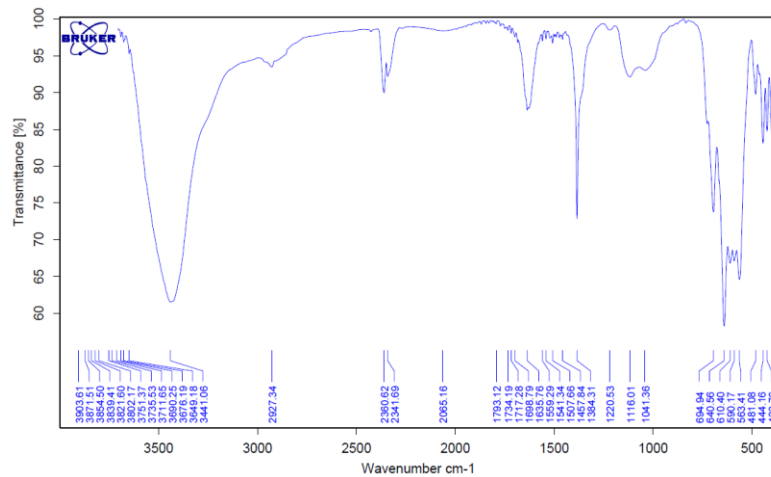


Abbildung 166. IR-Spektrum  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{-APTES-Zn(II)}$ .



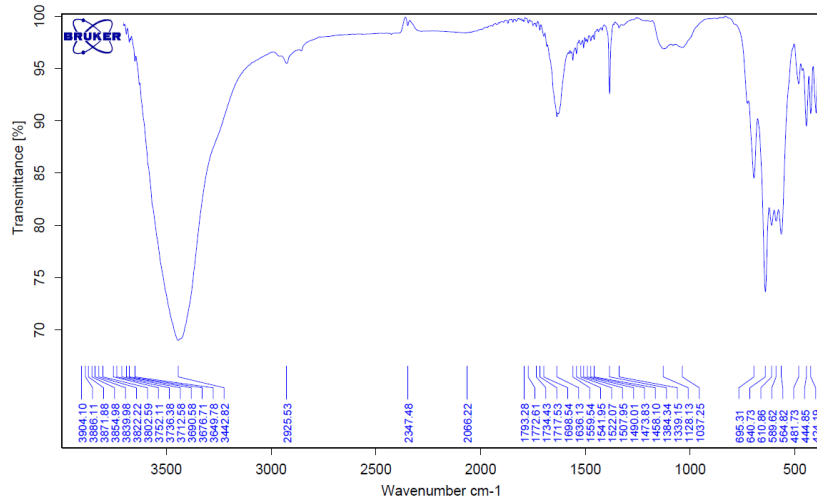


Abbildung 167. IR-Spektrum  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-APTES-ph-bis-terpy.

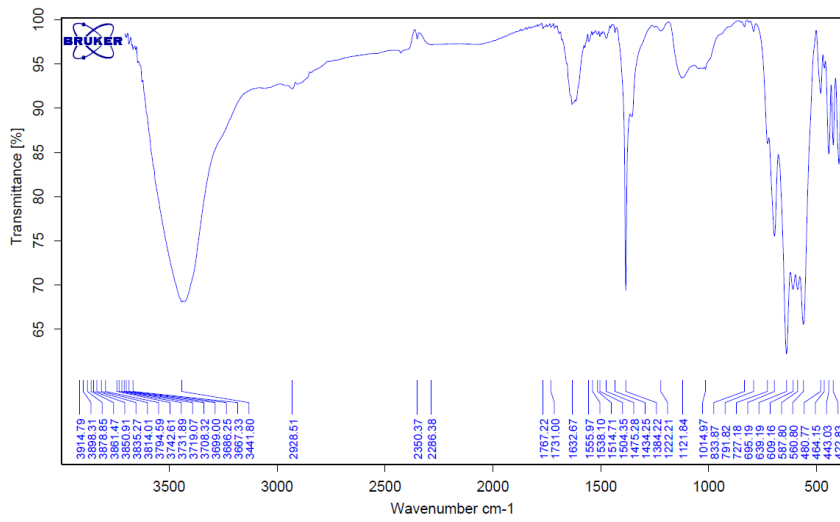


Abbildung 168. IR-Spektrum  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-APTES-ph-bis-terpy-Zn(II).

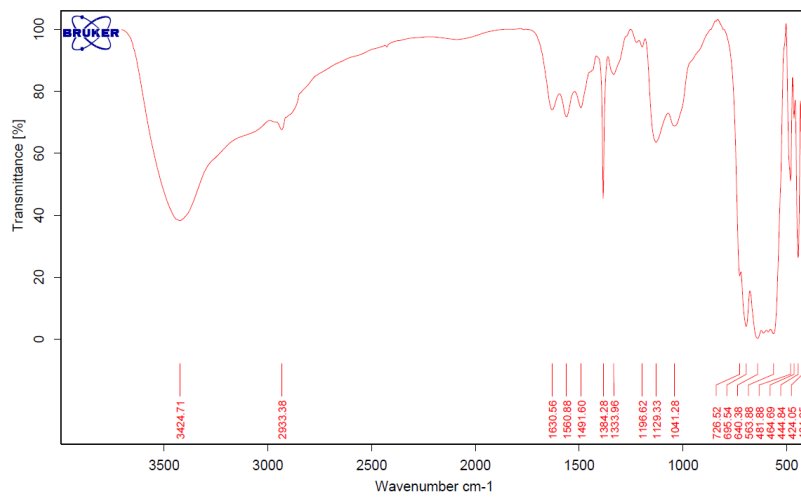


Abbildung 169. IR-Spektrum  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-APTES.

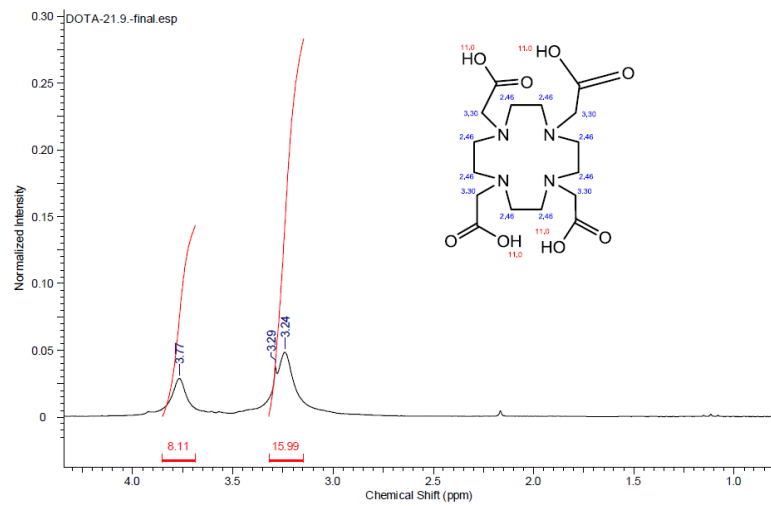


Abbildung 170:  $^1\text{H-NMR}$  von 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-Tetraessigsäure (DOTA)

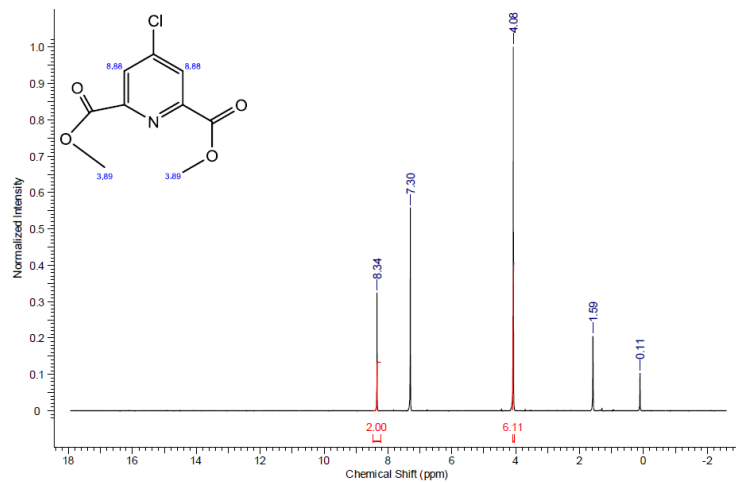


Abbildung 171:  $^1\text{H-NMR}$  von 4-Chlor-pyridin-2,6-dimethylester.

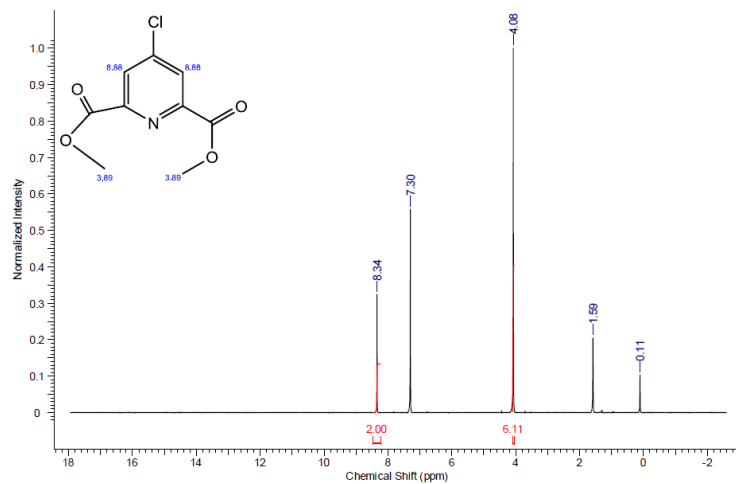


Abbildung 172:  $^1\text{H-NMR}$  von 4-Chlor-pyridin-2,6-dimethylester.

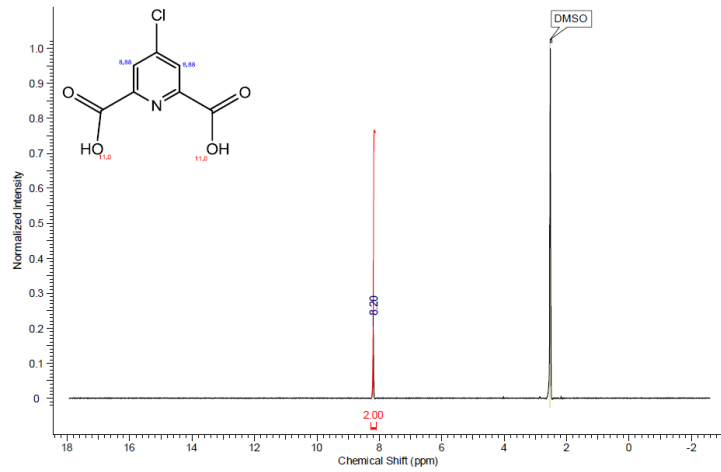


Abbildung 173: <sup>1</sup>H-NMR von 4-Chlor-pyridin-2,6-dicarbonsäure.

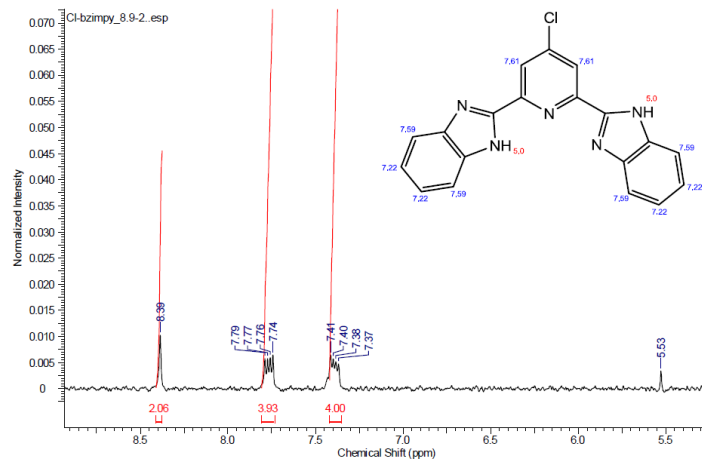


Abbildung 174: <sup>1</sup>H-NMR von Cl-bzimpy.

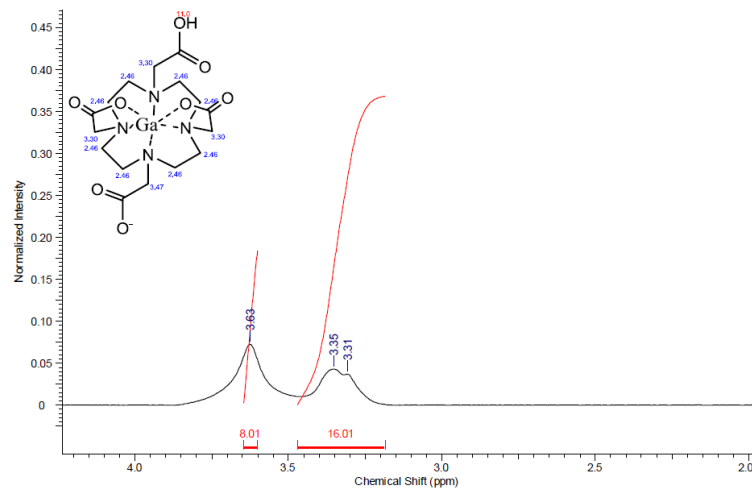


Abbildung 175: <sup>1</sup>H-NMR von Ga-DOTA.

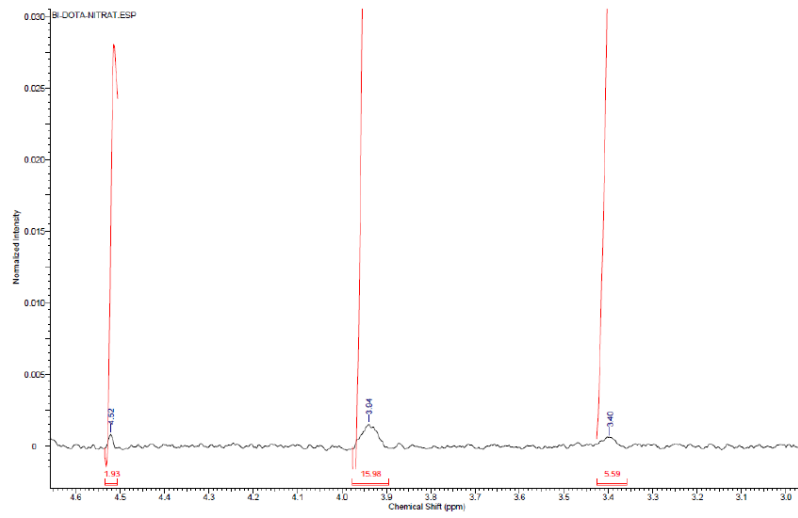


Abbildung 176:  $^1\text{H-NMR}$  von Bi-DOTA.

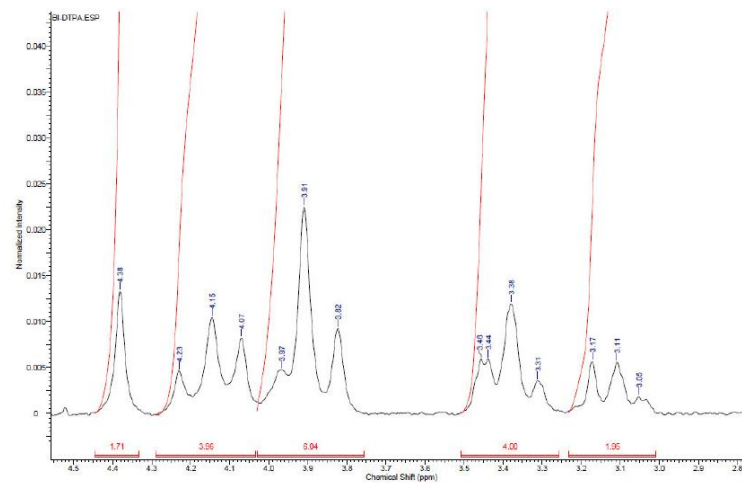


Abbildung 177:  $^1\text{H-NMR}$  von Bi-DTPA.

## Radio TLC

### Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-DOTA-Ga

File:291112\_1.IMG Acquired:29.11.112 16:48 Time: 0.2 min Serial#CP0514  
Owner:Eppard Subject:Kinetik MNP-DOTA

#### #T1 Lanes

Background Subtraction: Baseline

	Gross	Baseline	Net		
ID	Counts	Subtract	% Sum	Regions	% Total Lane Label
Lane #1 3					
1-1	1.326	0	23.7	22,1	
1-2	4.276	0	76.3	71,1	
Lane	6.010	0		100,0	
Unres	408	0		6,8	

	Gross	Baseline	Net		
ID	Counts	Subtract	% Sum	Regions	% Total Lane Label
Lane #2 1					
2-1	220	0	4.1	4,0	
2-2	5.098	0	95.9	93,2	
Lane	5.471	0		100,0	
Unres	153	0		2,8	

	Gross	Baseline	Net		
ID	Counts	Subtract	% Sum	Regions	% Total Lane Label
Lane #3 0					
3-1	75	0	1.1	1,0	
3-2	6.915	0	98.9	96,7	
Lane	7.151	0		100,0	
Unres	161	0		2,3	

#### #T2 Lanes

Background Subtraction: Baseline

	Gross	Baseline	Net		
ID	Counts	Subtract	% Sum	Regions	% Total Lane Label
Lane #1 15					
1-1	6.262	0	52.4	43,3	
1-2	5.678	0	47.6	39,3	
Lane	14.466	0		100,0	
Unres	2.526	0		17,5	

	Gross	Baseline	Net		
ID	Counts	Subtract	% Sum	Regions	% Total Lane Label
Lane #2 10					
2-1	28.370	0	33.3	25,4	
2-2	56.934	0	66.7	51,0	
Lane	111.667	0		100,0	
Unres	26.363	0		23,6	

	Gross	Baseline	Net		
ID	Counts	Subtract	% Sum	Regions	% Total Lane Label
Lane #3 5					
3-1	2.246	0	31.0	24,3	
3-2	5.007	0	69.0	54,1	

Lane	9.260	0		100,0
Unres	2.007	0		21,7

Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-DTPA-Ga

File:291112\_m.IMG Acquired:29.11.112 16:51 Time: 0.5 min Serial#CP0514  
 Owner:Eppard Subject:Kinetik MNP-DTPA

#T1 Lanes  
 Background Subtraction: Baseline

	Gross	Baseline	Net	
ID	Counts	Subtract	% Sum	Regions % Total Lane Label
Lane #1	3			
1-1	19.359	0	60.9	53,8
1-2	12.446	0	39.1	34,6
Lane	35.996	0		100,0
Unres	4.191	0		11,6

	Gross	Baseline	Net	
ID	Counts	Subtract	% Sum	Regions % Total Lane Label
Lane #2	1			
2-1	1.611	0	8.5	8,1
2-2	17.281	0	91.5	87,1
Lane	19.833	0		100,0
Unres	941	0		4,7

	Gross	Baseline	Net	
ID	Counts	Subtract	% Sum	Regions % Total Lane Label
Lane #3	0			
3-1	247	0	1.6	1,5
3-2	15.289	0	98.4	95,6
Lane	15.992	0		100,0
Unres	456	0		2,9

#T2 Lanes  
 Background Subtraction: Baseline

	Gross	Baseline	Net	
ID	Counts	Subtract	% Sum	Regions % Total Lane Label
Lane #1	15			
1-1	109.347	0	100.0	80,4
Lane	136.012	0		100,0
Unres	26.665	0		19,6

	Gross	Baseline	Net	
ID	Counts	Subtract	% Sum	Regions % Total Lane Label
Lane #2	10			
2-1	20.255	0	100.0	60,3
Lane	33.563	0		100,0
Unres	13.308	0		39,7

	Gross	Baseline	Net	
ID	Counts	Subtract	% Sum	Regions % Total Lane Label
Lane #3	5			
3-1	19.860	0	100.0	59,7

Lane 33.249	0	100,0
Unres 13.389	0	40,3

Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Folsäure-DOTA-Ga

File:291112\_i.IMG Acquired:29.11.112 16:28 Time: 0.3 min Serial#CP0514  
 Owner:Eppard Subject:Kinetik MNP-DOTA-Folsäure

#T1 Lanes

Background Subtraction: Baseline

	Gross	Baseline	Net	
ID	Counts	Subtract	% Sum	Regions % Total Lane Label
Lane #1 3				
1-1	677	0	8.2	7,8
1-2	7.551	0	91.8	87,3
Lane	8.649	0		100,0
Unres	421	0		4,9

	Gross	Baseline	Net	
ID	Counts	Subtract	% Sum	Regions % Total Lane Label
Lane #2 1				
2-1	100	0	1.7	1,6
2-2	5.825	0	98.3	96,0
Lane	6.068	0		100,0
Unres	143	0		2,4

	Gross	Baseline	Net	
ID	Counts	Subtract	% Sum	Regions % Total Lane Label
Lane #3 0				
3-1	43	0	1.1	1,0
3-2	3.972	0	98.9	96,3
Lane	4.124	0		100,0
Unres	109	0		2,6

#T2 Lanes

Background Subtraction: Baseline

	Gross	Baseline	Net	
ID	Counts	Subtract	% Sum	Regions % Total Lane Label
Lane #1 15				
1-1	28.042	0	56.5	50,3
1-2	21.631	0	43.5	38,8
Lane	55.759	0		100,0
Unres	6.086	0		10,9

	Gross	Baseline	Net	
ID	Counts	Subtract	% Sum	Regions % Total Lane Label
Lane #2 10				
2-1	6.798	0	44.4	39,6
2-2	8.506	0	55.6	49,5
Lane	17.173	0		100,0
Unres	1.869	0		10,9

	Gross	Baseline	Net
--	-------	----------	-----

ID	Counts	Subtract	% Sum	Regions %	Total Lane Label
Lane #3	5				
3-1	3.465	0	29.5	26,4	
3-2	8.276	0	70.5	63,0	
Lane	13.142	0		100,0	
Unres	1.401	0		10,7	

### Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Folsäure-DTPA-Ga

File:291112\_k.IMG Acquired:29.11.112 16:43 Time: 0.5 min Serial#CP0514  
 Owner:Eppard Subject:Kinetik MNP-DTPA-Folsäure

#T1 Lanes

Background Subtraction: Baseline

	Gross	Baseline	Net		
ID	Counts	Subtract	% Sum	Regions %	Total Lane Label
Lane #1	3				
1-1	3.597	0	56.2	49,5	
1-2	2.804	0	43.8	38,6	
Lane	7.271	0		100,0	
Unres	870	0		12,0	

	Gross	Baseline	Net		
ID	Counts	Subtract	% Sum	Regions %	Total Lane Label
Lane #2	1				
2-1	849	0	6.7	6,5	
2-2	11.743	0	93.3	89,9	
Lane	13.060	0		100,0	
Unres	468	0		3,6	

	Gross	Baseline	Net		
ID	Counts	Subtract	% Sum	Regions %	Total Lane Label
Lane #3	0				
3-1	90	0	1.3	1,3	
3-2	6.705	0	98.7	96,1	
Lane	6.980	0		100,0	
Unres	185	0		2,7	

#T2 Lanes

Background Subtraction: Baseline

	Gross	Baseline	Net		
ID	Counts	Subtract	% Sum	Regions %	Total Lane Label
Lane #1	15				
1-1	12.788	0	84.9	78,3	
1-2	2.271	0	15.1	13,9	
Lane	16.340	0		100,0	
Unres	1.281	0		7,8	

	Gross	Baseline	Net		
ID	Counts	Subtract	% Sum	Regions %	Total Lane Label
Lane #2	10				
2-1	14.396	0	79.9	73,9	
2-2	3.621	0	20.1	18,6	



Lane	19.491	0	100,0
Unres	1.474	0	7,6

	Gross	Baseline	Net	Net
ID	Counts	Subtract	% Sum	Regions % Total
Lane #3	5			
3-1	12.454	0	75.4	68,0
3-2	4.065	0	24.6	22,2
Lane	18.306	0		100,0
Unres	1.787	0		9,8

## 7.2 Literaturverzeichnis

- [1] J. Ferlay, P. Autier, M. Boniol, M. Heanue, M. Colombet, P. Boyle, *Ann Oncol* 18, 581–92, **2007**.
- [2] W. B. Pratt, R. W. Ruddon, W. D. Enslinger, J. Maybaum, *The Anticancer Drugs*, Oxford University Press, Oxford, **1994**.
- [3] C. Rink, *Zearalenon-Analoga als Hsp90-Inhibitoren sowie Studien zur Synthese von Leiodermatolid*, Tübingen, **2011**.
- [4] Statistisches Bundesamt. <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statistiken/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/Content75/GestorbeneAnzahl,templateId=renderPrint.psml>
- [5] M. Fellner. *In vivo-Tumorbiologie mittels 68Ga-PET: Beurteilung der p-Glykoprotein-Aktivität in Weichgewebe-Tumoren sowie Diagnose und Therapie von Knochenmetastasen*, PhD thesis, Johannes Gutenberg University, Mainz, **2010**.
- [6] World Health Organization. *Projections of mortality and burden of disease, Mortality Baseline Scenario 2008*. [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/projections/en/index.html](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/index.html)
- [7] World Health Organization. *Projections of mortality and burden of disease, Mortality Baseline Scenario 2030*. [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/projections/en/index.html](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/index.html)
- [8] M. Fellner, *In vivo-Tumorbiologie mittels 68Ga-PET: Beurteilung der p-Glykoprotein-Aktivität in Weichgewebe-Tumoren sowie Diagnose und Therapie von Knochenmetastasen*, PhD Thesis, Mainz, **2010**.
- [9] W. Hiddemann, C. Bartram, *Die Onkologie Teil 1, 2. Auflage*, Springer Medizin Verlag, Heidelberg, **2009**.
- [10] C. S. S. R. Kumar, *Tissue, Cell and Organ Engineering (Nanotechnologies for the Life Sciences)*, Wiley-VCH, Weinheim, 9, **2007**.
- [11] C. Müller, *Einsatz von Nanopartikeln zur Aufreinigung von Zellorganellen des Rezeptor-Recycling-Weges in CHO-Zellen*, PhD Thesis, Hamburg-Bergedorf, **2009**.
- [12] M. Gnant, P. M. Schlag, *Chirurgische Onkologie*, Springer Verlag, Wien, 1, **2008**.
- [13] R. Peloso, D.T. Tuma, R.K. Jain, *IEEE Trans Biomed Eng*, 31, 779, **1984**.
- [14] E.A. Heim, *Fluxgate-Magnetrelaxometrie magnetischer Nanopartikel in der Bioanalytik*, Braunschweig, **2009**.
- [15] Z. Aguilar, *Nanomaterials for Medical Applications*, Elsevier, Oxford, **2013**.
- [16] D. Jurkin, *Etablierung der FISRE (Free-Ion Selective Radiotracer Extraction)- Technik zur Bestimmung der kinetischen Stabilitäten von Radionuklidkomplexen*, PhD Thesis, Technische Universität München, **2009**.
- [17] C. S. S. R. Kumar, *Nanomaterials for Cancer Diagnosis (Nanotechnologies for the Life Sciences)*, Wiley-VCH, Weinheim, 7, **2007**.
- [18] C. S. S. R. Kumar, *Nanomaterials for Cancer Therapy (Nanotechnologies for the Life Sciences)*, Wiley-VCH, Weinheim, 6, **2006**.
- [19] J. Cheon, *Angew. Chem.*, 120, 5200–5213, **2008**.
- [20] [http://www.lungenkrebs-testen.de/content-images/120927\\_pfizer\\_graphics-web\\_01\\_de\\_big.png](http://www.lungenkrebs-testen.de/content-images/120927_pfizer_graphics-web_01_de_big.png)
- [21] <http://www.voelklingen-lebt-gesund.de/archiv/images/aktionen-projekte/2008-krebsjahr2-1.jpg>
- [22] M. Engelhardt, D. Berger, R. Mertelsmann, *Das Blaue Buch 2007-2008, Chemotherapie Manual*, Springer Verlag, Heidelberg, 4. Auflage, **2012**.
- [23] M. Wannenmacher, J. Debus, F. Wenz, *Strahlentherapie*, Springer Verlag, Heidelberg, **2006**.
- [24] <http://de.wikipedia.org/wiki/Cisplatin>
- [25] M. Kartalou, J.M. Essigmann, *Mutation Research, Elsevier*, 478, 23–43, **2001**.
- [26] A. Rössler, G. Skillas, S. E. Pratsinis, *Chemie in unserer Zeit*, 1, 32–41, **2001**.
- [27] J. Park, J. Joo, S. G. Kwon, T. Hyeon. *Angew. Chem.*, 119, 4714–4745, **2007**.
- [28] H. Goesmann, C. Feldmann. *Angew. Chem.*, 122(8), 1402–1437, **2010**.
- [29] T. Gelbrich, *Multifunktionale Magnetische Kern-Schale-Nanopartikel für Biomedizinische Anwendungen*, Inaugural-Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, 2009.
- [30] [http://www.mmch.uni-Kiel.de/Supraleiter/Folien/Theorie/folie\\_diamagnetismus\\_und\\_paramagnetismus.jpg](http://www.mmch.uni-Kiel.de/Supraleiter/Folien/Theorie/folie_diamagnetismus_und_paramagnetismus.jpg)
- [31] E. Riedel. *Anorganische Chemie*, Walter de Gruyter, Berlin, **2002**.
- [32] D. Meschede. *Gerthsen Physik*, 23. Auflage, Springer Verlag, Heidelberg, **2006**.
- [33] E. M. Prinz, *Multifunktionalisierte Magnetische Nanopartikel als Drug-Delivery Systeme*, PhD Thesis, Universität Saarbrücken, **2011**.
- [34] S. P. Gubin. *Magnetic Nanoparticles*, Wiley-VCH Verlag, Weinheim, **2009**.
- [35] Hans Fischer. *Werkstoffe in der Elektrotechnik*, 2. Auflage, Carl Hanser Verlag, München Wien, **1982**.
- [36] A. Lu, E. L. Salabas, F. Schüth, *Angew. Chem.*, 119, 1242–1266, **2007**.
- [37] B. Polyak, G. Friedman, *Expert Opin. Drug Deliv.*, 6, 53, **2009**.
- [38] H. Gleiter. *Prog. Mater. Sci.*, 33, 223–315, **1989**.
- [39] E. Matijevic. *J. Eur. Ceramic Soc.*, 18 (9), 1357–1364, **1998**.

- [40] D. S. Patil, R. Dayal, C. D. Prasad, S. C. Sharma., *Ceramics Int.*, 34, 1195-1199, **2008**.
- [41] A. S. Dorcheh, M. H. Abbasi. *J. Mater. Process. Tech.*, 199, 10-26, **2008**.
- [42] H. Paschen, C. Coenen, T. Fleischer, R. Grünwald, *Nanotechnologie*, Springer-Verlag, Heidelberg, **2004**.
- [43] C. Viazzi, J. P. Bonino, F. Ansart, A. Banabe, *J. Alloys a. Comp.*, 452, 377-383, **2008**.
- [44] S. Rani, P. Suri, P. K. Shishodia, R. M. Mehra, *Solar Energy Materials & Solar Cells*, 92, 1639-1645, **2008**.
- [45] H. Bielawa, V. Hagen, M. Kurtz, E. Löffler, *Mat.-wiss. u. Werkstofftech.*, 31, 860-863, **2000**.
- [46] R. Ramamoorthy, R. N. Viswanath, S. Ramasamy, *Nano Structured Mater.*, 6, 337-340, **1995**.
- [47] A. Bee, R. Massart, S. Neveu, *J. Magn. Magn. Mater.*, 6, 149, **1995**.
- [48] J. Park, K. An, Y. Hwang, J.-G. Park, H.-J. Noh, J.-Y. Kim, J.-H. Park, N.-M. Hwang, T. Hyeon, *Nat. Mater.*, 3, 891, **2004**.
- [49] A. Bee, R. Massart, S. Neveu, *J. Magn. Magn. Mater.*, 6, 149, **1995**.
- [50] T. Ishikawa, S. Kataoka, K. Kandori, *J. Mater. Sci.*, , 28, 2693, **1993**.
- [51] J. Rockenberger, E. C. Scher, A. P. Alivisatos, *J. Am. Chem. Soc.*, 121, 11595, **1999**.
- [52] D. Farrell, S. A. Majetich, J. P. Wilcoxon, *J. Phys. Chem. B*, 107, 11022, **2003**.
- [53] N. R. Jana, Y. Chen, X. Peng, *Chem. Mater.*, 16, 3931, **2004**.
- [54] A. C. S. Samia, K. Hyzer, J. A. Schlueter, C.-J. Qin, J. S. Jiang, S. D. Bader, X.-M. Lin, *J. Am. Chem. Soc.*, 127, 4126, **2005**.
- [55] T. Hyeon, S. S. Lee, J. Park, Y. Chung, H. B. Na, *J. Am. Chem. Soc.*, 123, 12798, **2001**.
- [56] S. Sun, H. Zeng, D. B. Robinson, S. Raoux, P. M. Rice, S. X. Wang, G. Li, *J. Am. Chem. Soc.*, 126, 273, **2004**.
- [57] X. Wang, J. Zhuang, Q. Peng, Y. Li, *Nature*, 121, 437, **2005**.
- [58] H. Deng, X. Li, Q. Peng, X. Wang, J. Chen, Y. Li, *Angew. Chem.*, 117, 2841, **2005**; *Angew. Chem. Int. Ed.*, 44, 2782, **2005**.
- [59] A. Bee, R. Massart, S. Neveu, *J. Magn. Magn. Mater.*, 149, 6, **1995**.
- [60] S. Sun, H. Zeng, D. B. Robinson, S. Raoux, P. M. Rice, S. X. Wang, G. Li, *J. Am. Chem. Soc.*, 126, 273, **2004**.
- [61] L. E. Euliss, S. G. Grancharov, S. OYBrien, T. J. Deming, G. D. Stucky, C. B. Murray, G. A. Held, *Nano Lett.*, 3, 1489, **2003**.
- [62] M. Kim, Y. Chen, Y. Liu, X. Peng, *Adv. Mater.*, 17, 1429, **2005**.
- [63] Y. Kobayashi, M. Horie, M. Konno, B. Rodriguez-Gonzalez, L. M. Liz-Marzan, *J. Phys. Chem. B*, 107, 7420, **2003**.
- [64] Q. Liu, Z. Xu, J. A. Finch, R. Egerton, *Chem. Mater.*, 10, 3936, **1998**.
- [65] J. Lin, W. Zhou, A. Kumbhar, J. Wiemann, J. Fang, E. E. Carpenter, C. J. OYConnor, *J. Solid State Chem.*, 159, 26, **2001**.
- [66] M. De Cuyper, M. Joniau, *Langmuir*, 7, 647, **1991**.
- [67] R. Massart, *IEEE Trans. Magn.*, 17, 1247, **1981**.
- [68] D. Zins, V. Cabuil, R. Massart, *J. Mol. Liq.*, 83, 217, **1999**.
- [69] L. Shen, P. E. Laibinis, T. A. Hatton, *Langmuir*, 15, 447, **1999**.
- [70] M. H. Sousa, F. A. Tourinho, J. Depeyrot, G. J. da Silva, M. C. F. L. Lara, *J. Phys. Chem. B*, 105, 1168, **2001**.
- [71] R. M. Cornell, U. Schertmann, *The Iron Oxides: Structure, Properties, Reactions, Occurrence and Uses*, VCH, Weinheim, **1996**.
- [72] M. D. Butterworth, S. A. Bell, S. P. Armes, A. W. Simpson, *J. Colloid Interface Sci.*, 183, 91, **1996**.
- [73] L. A. Harris, J. D. Goff, A. Y. Carmichael, J. S. Riffle, J. J. Harburn, T. G. St. Pierre, M. Saunders, *Chem. Mater.*, 15, 1367, **2003**.
- [74] W. Stöber, A. Fink, E. J. Bohn, *J. Colloid Interface Sci.*, 26, 62, **1968**.
- [75] C. Graf, D. L. J. Vossen, A. Imhof, A. Van Blaaderen, *Langmuir*, 19, 6693, **2003**.
- [76] M. Ohmori, E. Matijevic, *J. Colloid Interface Sci.*, 150, 594, **1992**.
- [77] A. Dyal, K. Loos, M. Noto, S. W. Chang, C. Spagnoli, K. V. P. M. Shafi, A. Ulman, M. Cowman, R. A. Gross, *J. Am. Chem. Soc.*, 125, 1684, **2003**.
- [78] R. Hirsch, E. Katz, I. Willner, *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 12053, **2000**.
- [79] I. Willner, E. Katz, *Angew. Chem.*, 115, 4724, **2003**; *Angew. Chem. Int. Ed.*, 42, 4576, **2003**.
- [80] B. L. Frankamp, N. O. Fischer, R. Hong, S. Srivastava, V. M. Rotello *Chem. Mater.*, 18, 956, **2006**.
- [81] C. Xu, K. Xu, H. Gu, R. Zheng, H. Liu, X. Zhang, Z. Guo, B. Xu, *J. Am. Chem. Soc.*, 126, 9938, **2004**.
- [82] L. X. Chen, T. Li, M. C. Thurnauer, R. Csencsits, T. Rajh, *J. Phys. Chem. B*, 106, 8539, **2002**.
- [83] A. K. Gupta, M. Gupta, *Biomaterials*, 26, 3995, **2005**.
- [84] T. Neuberger, B. Schöpf, H. Hofmann, M. Hofmann, B. von Rechenberg, *J. Magn. Magn. Mater.*, 293, 483, **2005**.
- [85] B. Stella, S. Arpiccio, M. T. Peracchia, J. D'Angelo, L. Cattel, P. Couvreur, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 89, 11, 1452-1464, **2000**.
- [86] A. F. Hollemann, E. Wiberg. *Lehrbuch der Anorganischen Chemie*, 101 Auflage, deGruyter, Berlin, **1995**.
- [87] T. Hoffmann, *Chem. Unserer Zeit*, 38, 1, 24-35, **2004**.
- [89] D. H. Everett., *Grundzüge der Kolloidwissenschaften*, Steinkopff, Darmstadt, **1992**.
- [90] G. Layer, G. van Kaick, S. Delorme. *Radiologische Diagnostik in der Onkologie.*, Band 1, Springer Verlag, Heidelberg, **2008**.

- [91] G. Layer, G. van Kaick, S. Delorme. *Radiologische Diagnostik in der Onkologie.*, Band 2, Springer Verlag, Heidelberg, **2008**.
- [92] R. Winter, F. Noll, *Methoden der biophysikalischen Chemie.*, Vieweg Teubner Verlag, Dortmund, **2011**.
- [93] Q.A Pankhurst, *Journal Of Physics D-Applied Physics*, 36(13), 167-181, **2003**.
- [94] C. Corot, P. Robert, J.M. Idée, M. Port, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 58, 1471-1504, **2006**.
- [95] M.S. Martina, F. P. Fortin, C. Ménager, *J. Am. Chem. Soc.*, 127, 10676-10685, **2005**.
- [96] V.D. Köchli, B. Marincek, *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in die Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung.*, Springer Verlag, Berlin Heidelberg, **1994**.
- [97] [http://yellowmed.com/typo3temp/pics/optima\\_MR360\\_f47d1af559.jpg](http://yellowmed.com/typo3temp/pics/optima_MR360_f47d1af559.jpg)
- [98] K. Wienhard, R. Wagner, W.-D. Heiss, *PET – Grundlagen und Anwendungen der Positronen-Emissionstomographie.*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, **1989**.
- [99] J. Langner; *Development of a Parallel Computing Optimized Head Movement Correction Method in Positron Emission Tomography*, University of Applied Sciences Dresden and Research Center Dresden-Rossendorf, Dresden, Masterarbeit, **2003**.
- [100] G. B. Saha, *Basics of PET Imaging.*, Springer, New York, **2005**.
- [101] [http://plasticker.de/news/images/\\_news/11068\\_f.01.jpg](http://plasticker.de/news/images/_news/11068_f.01.jpg)
- [102] [http://nuklmed.uniklinikum-leipzig.de/nuklearmed.site.postext.pet-mrt.a\\_id.404.html](http://nuklmed.uniklinikum-leipzig.de/nuklearmed.site.postext.pet-mrt.a_id.404.html)
- [103] M. Wannenmacher, J. Debus, F. Wenz, *Strahlentherapie*, Springer, Berlin Heidelberg, **2006**.
- [104] S. Kespohl, *Wirkmechanismen der Hyperthermie in der Tumorabwehr*, Inaugural-Dissertation, Berlin, **1997**.
- [105] C. S. S. R. Kumar, *Nanomaterials for Medical Diagnosis and Therapy (Nanotechnologies for the Life Sciences)*, Wiley-VCH, Weinheim, 10, **2007**.
- [106] C. S. S. R. Kumar, *Magnetic Nanomaterials*, Wiley-VCH, Weinheim, 4, **2009**.
- [107] C. S. S. R. Kumar, *Biofunctionalization of Nanomaterials (Nanotechnologies for the Life Sciences)*, Wiley-VCH, Weinheim, 1, **2006**.
- [108] G. Hänggi, D. Neri, *Neue Entwicklungen in der Krebstherapie: Zielgesteuerte Tumoransteuerung (Tumor Targeting)*, Ausgabe Nr. 60, Verein „Forschung für Leben“, Zürich, **2001**.
- [109] M. S. Ardestani, A. J. Arabzadeh, Z. Heidari, M. H. Babaei, A. Rahmim, S. E. S. Ebrahimi, M. Amanlou, *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, 283, 447-455, **2009**.
- [110] H. Yang, Y. Zhuang, Y. Sun, A. Dai, X. Shi, D. Wu, F. Li, H. Hu, S. Yang, *Elsevier*, 32, 4584-4593, **2011**.
- [111] I. F. Tannock, D. Rotin, *Perspectives in Cancer Research*, 49, 4373-4384, **1989**.
- [112] L. E. Gerweck, S. Vijayappa, S. Kozin, *Mol Cancer Ther.*, 5(5), 1275-1279, **2006**.
- [113] K. E. Scarberry, E. B. Dickerson, J. F. McDonald, Z. J. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.*, 130, 10258-10262, **2008**.
- [114] Siemens AG; *Siemens ResearchNews*, <http://www.siemens.com/press/de/pressebilder/index.php?view=list&division=&tag=in20081006>, [29.09.2010].
- [115] R. Haag, F. Kratz, *Angew. Chem.*, 118, 1218-1237, **2006**.
- [116] D. Peer, J. M. Karp, S. Hong, O. C. Farokhzad, R. Margalit, R. Langer, *Nature Nanotechnology*, 2, 751-760, **2007**.
- [117] P. E. Valk, D. L. Bailey, D. W. Townsend, M. N. Maisey, *Positron Emission Tomography, Basic Science and Clinical Practice*, Springer Verlag, London, **2003**.
- [118] B. Bonnemain, *A review Journal of Drug Targeting*, 6(3), 167-174, **1998**.
- [119] M. J. Sailor, J. Park, *Adv. Mater.*, 10, 1-24, **2012**.
- [120] A. Reinhold, *Untersuchungen zur Anwendbarkeit von Titanitrid- und Zinknitrid-Nanopartikel als Farbpigmente und zum magnetischen Verhalten von Nickel/Nickel-Kern-Hülle-Nanopartikeln*, Uelzen, **2005**.
- [121] R. Huber, *Bewertung der lokoregionalen Radioimmuntherapie disseminierter Tumorzellen des diffusen Magenkarzinoms mit einem <sup>213</sup>Bi gekoppelten tumorspezifischen Antikörper im Mausmodell.*, Tierärztliche Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München, **2003**.
- [122] A. Mühlfeldner, *In vitro Studie zur Bewertung eines Wismuth-213 gekoppelten Antikörpers zur lokoregionalen Radioimmuntherapie des Blasenkarzinoms*, Technische Universität München, **2009**.
- [123] A. Grobe, C. Schneider, M. Rekić, V. Schetula, *Nanomedizin- Chancen und Risiken*, Friedrich-Ebert-Stiftung, **2008**.
- [124] M. I. Shliomis, A. F. Pshenichnikov, K. I. Morozov, I. Y. Shurubor, *J. Magn. Mat.*, 85, 40-46, **1990**.
- [125] M. Hanson, *J. Magn. Mat.*, 96, 105-113, **1991**.
- [126] T. Gelbrich, *Multifunktionale Magnetische Kern-Schale-Nanopartikel für Biomedizinische Anwendung*, Hilden, **2009**.
- [127] J. F. Desreux, *Inorg. Chem.*, 19, 1319-1324, **1980**.
- [128] H. Kurosaki, R. K. Sharma, T. Inoue, Y. Okamoto, Y. Sugiura, T. Ishida, M. Otsuka, M. Goto, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 441-447, **2001**.

- [129] X. Xu, Z. Xi, W. Chen, D. Wang, *Journal of Coord. Chem.*, 60, 21, 2297-2308, **2007**.
- [130] W. Linert, Enamullah, V. Gutmann, R.F. Jameson, *Monatshefte für Chemie*, 125, 661-670, **1994**.
- [131] N. A. Voila, R. P. Doyle, *Coord. Chem. Rev.*, 25, 3475, **2006**.
- [132] M. W. Brechbiel, C. G. Pippin, R. D. Rogers, R. P. Planalp, *Inorg. Chem.*, 35, 6343-6348, **1996**.
- [133] K. Kumar, M. Magerstädt, O. A. Gansow, *J. Chem. Soc.*, 3, 145-146, **1989**.
- [134] A. W. Addison, S. Burman, C. G. Wahlgren, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 2621-2630, **1987**.
- [135] W. Chen, P. Tsai, Y. Chen, *Wiley-VCH Verlag*, 4, 485-491, **2008**.
- [136] T. Pellegrino, L. Manna, S. Kudera, T. Liedl, D. Koktysh, S. Keller, G. Natile, W. J. Parak, *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 4, 4, 703-707, **2004**.
- [137] A. F. Thünemann, D. Schütt, L. Kaufner, U. Pison, H. Möhwald, *American Chem. Soc., Langmuir*, 22, 2351-2357, **2006**.
- [138] W. Steglich, B. Neises, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 17 (7), 522-524, **1978**.
- [139] T. Das, S. Chakraborty, S. Banerjee, G. Samuel, H. D. Sarma, M. Venkatesh, M. R. A. Pillai, *J. Label Compd. Radiopharm.*, 46, 197-209, **2003**.
- [140] S. Riedel (Advisor: R. Saadat): *Synthese und Untersuchung von PET-analogen Gallium- und Eisen(II)-Komplexen*, Leibniz University Hanover, Bachelor Thesis, **2010**.
- [141] M. Hesse, H. Meier, B. Zech, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 5th Ed. Zürich, Thieme Georg Verlag, **1995**.
- [142] K. Krause (Advisor: R. Saadat): *Alpha-Emitter-Modell funktionalisierte Magnetische-Nano-Partikel zur Krebsbekämpfung*, Leibniz University Hanover, Bachelor Thesis, **2011**.
- [143] E. Csajbók, E. Brücher, R. Király, A. Müller-Fahrnow, J. Platzek, B. Radüchel, M. Schäfer, *Inorg. Chem.*, 42, 2342-2349, **2003**.
- [144] [www2.chemistry.msu.edu/faculty/reusch/VirtTxtJml/Spectrpy/InfraRed/Infrared.htm](http://www2.chemistry.msu.edu/faculty/reusch/VirtTxtJml/Spectrpy/InfraRed/Infrared.htm), letzter Zugriff: 30.1.2012.
- [145] J. Sun, S. Zhou, P. Hou, Y. Yang, J. Weng, X. Li, M. Li, *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 333-341, **2006**.
- [146] Z. Lin, J. Zheng, F. Lin, L. Zhang, Z. Caic, G. Chen, *J. Mater. Chem.*, 21, 518-524, **2011**.
- [147] [http://sdbs.riondb.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct\\_frame\\_top.cgi](http://sdbs.riondb.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_top.cgi)
- [148] <http://www.spec-online.de/>
- [149] W. Kima, C. Suha, S. Choa, K. Roha, H. Kwona, K. Songa, I. Shonb, *Talanta*, 94, 348-352, **2012**.

### 7.3 Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
$\alpha$	Alpha
$\beta$	Beta
$\beta^+$	Betateilchen
$\gamma$	Gamma
$\mu_0$	Proportionalitätsfaktor der magnetischen Feldkonstante
$\mu$	permanentes magnetisches Dipolmoment
$\chi$	magnetische Suszeptibilität
$\omega$	Larmorfrequenz
APTES	(3-Aminopropyl)-triethoxysilan
$\vec{B}$	magnetische Flussdichte
$B_0$	statisches, magnetisches Feld
°C	Grad Celsius
$C$	CURIE-Konstante
$CDCl_3$	Deuteriochloroform
Cl-bzimpy	4-Chlor-2,6-bis(2'-benzimidazolyl)pyridin
CT	Computertomographie
d	Tag
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DLS	dynamische Lichtstreuung
DMF	Dimethylformamid
4-DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin

DNA/DNS	Desoxyribonukleinsäure
DOTA	1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetra-essigsäure
DTPA	Diethylentriamin-pentaessigsäure
DSC	Differential Scanning Calorimetry
EDX	Energiedispersive Röntgenspektroskopie
ESI-MS	Electron-Spray-Ionisation – Mass Spectrometry
EtOH	Ethanol
g	Gramm
h	Stunde
$\vec{H}$	magnetische Feldstärke
IR	Infrarot
L	Liter
$\vec{M}$	Magnetisierung der Materie
$M_0$	Ausgangsmagnetisierung
$M_T$	Quermagnetisierung
$\mu\text{m}$	Mikrometer
min	Minute
MNP	magnetische Nanopartikel
MRT	Magnetresonanztomographie
mV	Millivolt
$\text{N}_2$	Stickstoff
NaOH	Natriumhydroxid
$\text{NH}_3$	Ammoniak
$\text{NH}_4\text{OAc}$	Ammoniumacetat
nm	Nanometer
NMR	Nuclear Magnetic Resonance

PEI	Polyethylenimin
PEG	Polyethylenglykol
PET	Positronenemissionstomographie
REM	Rasterelektronenmikroskop
RNA	Ribonukleinsäure
sec	Sekunde
SPIO	<i>superparamagnetic iron oxides</i>
$T$	Temperatur
$T_1$	Spin-Gitter-Relaxationszeit
$T_2/T_2^*$	Querrelaxationszeit
$T_c$	CURIE-Temperatur
TEM	Transmissionselektronenmikroskop
TEOS	Tetraethoxysilan
TG	Thermogravimetrie
TLC	Thin Layer Chromatography
USPIO	<i>ultrasmall superparamagnetic iron oxides</i>
UV-Vis	Ultraviolet-Visible
XRD	Röntgenpulverdiffraktometrie



Für folgende Analysen und Messungen danke ich:

Anette Barchanski, LZH, AK Sajti – Hyperthermie Messungen

Melanie Zimny, Elisabet Eppert, Kernchemie Mainz, AK Rösch – Radio-TLC  
Messungen

Maria Schweinefuß, ACI, AK Behrens – XRD Messungen

Isabella Laskowski, ACI, AK Binnewies – REM und EDX Messungen

Armin Feldhoff, PCI, AK Feldhoff – TEM Messungen

Marc Krey, Dennis Schünemann, ACI, AK Binnewies – TG Messungen

Katharina Nolte, ACI, AK Behrens – TG Messungen

Desweiteren bedanke ich mich für die zur Verfügung gestellten Landesmittel zu dieser  
Dissertation.