

*Obwohl die Kernresonanz als analytische Methode relativ unempfindlich ist, so beginnt sie trotzdem in der Nanotechnologie eine zunehmend wichtige Rolle zu spielen. Das gilt vor allem dann, wenn gleichartige Nanostrukturen in großer Zahl vorliegen, so wie das beispielsweise bei Nanopartikeln und Nanokapseln der Fall ist. In der Medizin dienen solche Bauelemente als Wirkstoffträger, in der Materialwissenschaft werden sie zur Funktionalisierung von Oberflächen eingesetzt. In beiden Anwendungsbereichen erlaubt die Kernresonanz entscheidende Einblicke in den Aufbau und die Funktion der komplexen Nanostrukturen.*

# Von Spatzen und Kanonen

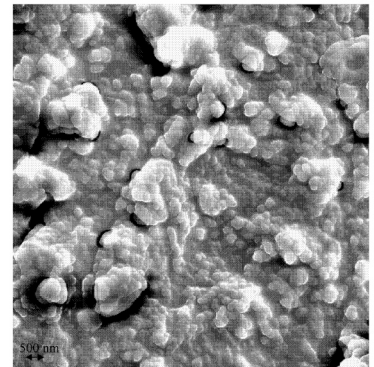
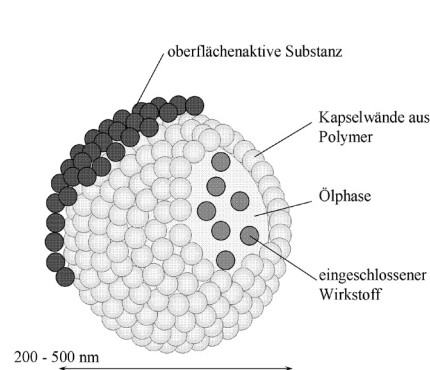
## Die Möglichkeiten und Grenzen der Kernmagnetischen Resonanz in der Entwicklung von Nanopartikeln

Von Christian Mayer

Auf den ersten Blick erscheint es völlig unpassend, an einen Einsatz der kernmagnetischen Resonanzspektroskopie im Bereich der Nanowissenschaften zu denken. Im Verhältnis zu fast allen anderen spektroskopischen Methoden bietet die NMR eine bekannt schlechte Ortsauflösung. Als besonders nachteilig stellt sich in diesem Zusammenhang das größte Manko der NMR dar: der eklatante Mangel an Empfindlichkeit. Die NMR benötigt in der Regel Probenmengen im Bereich eines Gramms, ein einzelnes Nanopartikel besitzt dagegen eine Masse, die typischerweise um den Faktor  $10^{18}$  kleiner ist. Allerdings: die Vorsilbe „Nano“ bedeutet lediglich „klein“, damit aber nicht notwendigerweise „wenig“. Die meisten Nanostrukturen können ja in großer Zahl vorliegen und damit durchaus im Gramm-Maßstab oder in noch größeren Mengen hergestellt werden. Mit anderen Worten: wenn man schon mit Kanonen auf Spatzen schießt, dann wenigstens auf viele.

Ein Beispiel, an dem sich dies plastisch zeigen lässt, sind Nanopartikel. Nach einer allgemein verbreiteten Definition rechnet man dazu so genannte Nanosphären (kompakte Kugeln) und Nanokapseln (flüssig gefüllte Hohlkugeln). Solche Strukturen, die Durchmesser zwischen 10 und 1000 Nanometer aufweisen, können in großer Zahl in Wasser oder einem anderen flüssigen Medium zu einer stabilen Suspension

aufgeschlämmt („dispergiert“) werden. Mit verschiedenen aktiven Reagenzien versehen finden solche Partikel-Dispersionen in Medizin und Technik vielfältige Anwendung, beispielsweise als Träger von pharmazeutischen Wirkstoffen, als mikroskopisch kleine Behälter für Farb- oder Klebstoffe oder als funktionelle Einheiten in metallischen Oberflächen. Im Detail betrachtet, handelt es sich um winzige, zumeist



(1) Links: schematischer Aufbau einer Nanokapsel. Rechts: eingetrocknete Probe einer Nanokapseldispersion unter einem Rasterelektronenmikroskop.



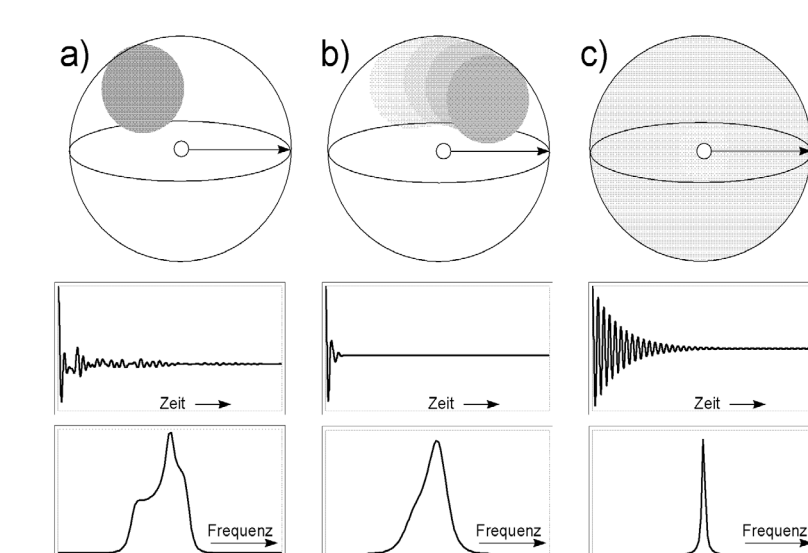
Christian Mayer. Foto: Timo Bobert

kugelförmige Körper von etwa einem zehntausendstel Millimeter Größe. Im Fall von Nanokapseln bestehen sie aus einer sehr dünnen aber festen Wand innerhalb derer ein kleines Flüssigkeitsvolumen eingekapselt werden kann (Abb. 1). Häufig baut die Kapselwand auf einem polymeren Material, also einem Kunststoff auf. Eine zusätzlich beigefügte oberflächenaktive Substanz übernimmt die Aufgabe, die Kapseln in der wässrigen Aufschlämmung (in der Dispersion) zu stabilisieren.

Trotz ihres komplexen Aufbaus sind solche Systeme teilweise überraschend leicht herzustellen. So kann man mit Materialien, die in jedem Haushalt vorhanden sind (Wasser, Spülmittel, Speiseöl, Backpulver, Sekundenkleber), bereits einfache Mikrokapseln erzeugen. Die Schwierigkeit besteht in der Praxis eher darin, die entstandene Struktur zu identifizieren. Rein optisch erhält man lediglich eine milchige Flüssigkeit, die keinen Aufschluss darüber gibt, ob sich überhaupt Kapseln gebildet haben.

Naheliegender wäre eine mikroskopische Untersuchung der „Milch“, beziehungsweise der darin enthaltenen Partikel. Die gewöhnliche optische Mikroskopie reicht allerdings mit ihrer maximalen Auflösung nicht aus, denn die Kapseln sind nur etwa so groß wie die Wellenlänge des sichtbaren Lichts. Aber auch die Elektronenmikroskopie führt in vielen Fällen nur zu sehr unbefriedigenden Ergebnissen, da sich die oberflächenaktive Substanz wie ein Schleier über die Kapseln legt, der ihre äußere Form höchstens erahnen lässt (Abb. 1 rechts).

An dieser Stelle kommt die Kernmagnetische Resonanz ins Spiel. Zwar kann sie mit der Ortsauflösung der Elektronenmikroskopie nicht mithalten, jedoch bietet sie einen für spektroskopische Methoden einzigartigen Vorteil: sie ermöglicht neben der Analyse der chemischen Struktur aller Bestandteile gleichzeitig auch die Unterscheidung der einzelnen



(2) Abhängigkeit des Ergebnisses eines Kernresonanzexperiments (Zeitsignal: Mitte, Frequenzsignal: unten) von der Geschwindigkeit einer rotativen molekularen Bewegung: a) langsamer Grenzfall, b) typische Dynamik eines dispergierten Partikels, c) schneller Grenzfall.

Komponenten eines Systems nach ihrer molekularen Beweglichkeit. Man erhält bei der Aufnahme eines NMR-Spektrums also stets zwei unabhängige, aber einander ergänzende Informationen: solche zur molekularen Struktur und solche zur molekularen Bewegung. So lässt sich in einem einzelnen Experiment die chemische Beschaffenheit der Kapselhülle und des Kapselkerns identifizieren, wobei die Kapselhülle als relativ unbeweglicher Festkörper und der flüssige Kapselkern als dynamische Flüssigkeit erscheint.

Der Einfluss der molekularen Bewegung auf das Ergebnis eines NMR-Experiments ist in Abbildung (2) schematisch dargestellt. Der Pfeil in der oberen Bildsequenz stellt den beobachteten Kernspin dar, die runde graue Fläche steht symbolisch für die molekulare Umgebung. Im Fall a) haben wir es mit einer völlig unbeweglichen Struktur zu tun, die molekulare Umgebung nimmt im Verhältnis zum Kernspin eine völlig starre Orientierung ein (Abb. 2a, oben). Jede denkbare Orientierung im Raum führt nun zu einem bestimmten dazugehörigen Resonanzsignal. In einer Probe, die eine Vielzahl an Spins enthält, überlagern

sich nun die Resonanzsignale aller möglichen Orientierungen im Raum, so dass ein komplexes Zeitsignal entsteht (Abb. 2a, Mitte). Analysiert man das Zeitsignal auf seine Frequenzbestandteile, so erhält man eine typische Linienform im Frequenzspektrum, die „Pulverspektrum“ genannt wird (Abb. 2a, unten).

Ganz anders stellt sich die Situation im Grenzfall einer extrem schnellen Bewegung dar (Abb. 2, Fall c). Aus der Sicht des Kernspins stellt sich die molekulare Umgebung aufgrund seiner schnellen Bewegung quasi als verwaschener Schleier dar, eine einzelne Orientierung ist nicht mehr auszumachen. Dies gilt für alle Kerne gleichermaßen, so dass nun auch alle Kerne gemeinsam das gleiche Zeitsignal und dasselbe, scharfe Frequenzsignal liefern (Abb. 2c, Mitte und unten). Diese Voraussetzungen sind bei allen flüssigen und gelösten Komponenten gegeben, damit auch bei den fluiden Inhaltsstoffen einer Nanokapsel.

Die Dynamik der festen Kapselhülle liegt etwa mittig zwischen beiden Extremfällen: die Rotation der Kapsel ist nicht schnell genug, um das Signal vollständig zu mitteln (Abb. 2b, oben und Mitte). Gleich-

zeitig ist sie aber auch zu schnell, um ein statisches Pulverspektrum zu erzeugen. So erhält man eine breite Linie mit charakteristischer Linienform, welche die Geschwindigkeit der Bewegung widerspiegelt (Abb. 2b, unten). Eine Analyse der Linienform lässt in diesem Fall eine genaue Bestimmung der so genannten Rotationsdiffusionskonstante zu, die ein Maß für die rotative Beweglichkeit darstellt.

Ein in dieser Art an einer Nanokapseldispersion erhaltenes Kernresonanzspektrum (hier ein so genanntes Kreuzpolarisationsexperiment) ist in Abbildung (3a) wiedergegeben. Es zeigt neben vereinzelt, schmalen Linien auch breite „Festkörperanteile“, die sich dem Spektrum überlagern. Darunter sind, zum Vergleich, die Spektren der einzelnen Bestandteile des Kapselsystems in den jeweils gegebenen Phasenzuständen gegenübergestellt: das feste Polymer der Kapselhülle (Abb. 3b), das flüssige Öl des Kapselkerns (Abb. 3c) sowie die gelöste oberflächenaktive Substanz (Abb. 3d).

Auf diese Weise unterscheidet man anhand der Linienbreite leicht zwischen festen Bestandteilen (etwa der Kapselwand) und den flüssigen und gelösten Bestandteilen (etwa dem flüssigen Kapselkern oder den darin gelösten Wirkstoffen). Wie aber kann man das flüssige Innere der Kapsel von der ebenfalls flüssigen Umgebung trennen? Diese Frage stellt eine besondere Herausforderung dar, da sich dieselbe Art von Molekülen innerhalb beziehungsweise außerhalb der Kapselwände in praktisch allen physikalischen Eigenschaften vollständig gleichen können.

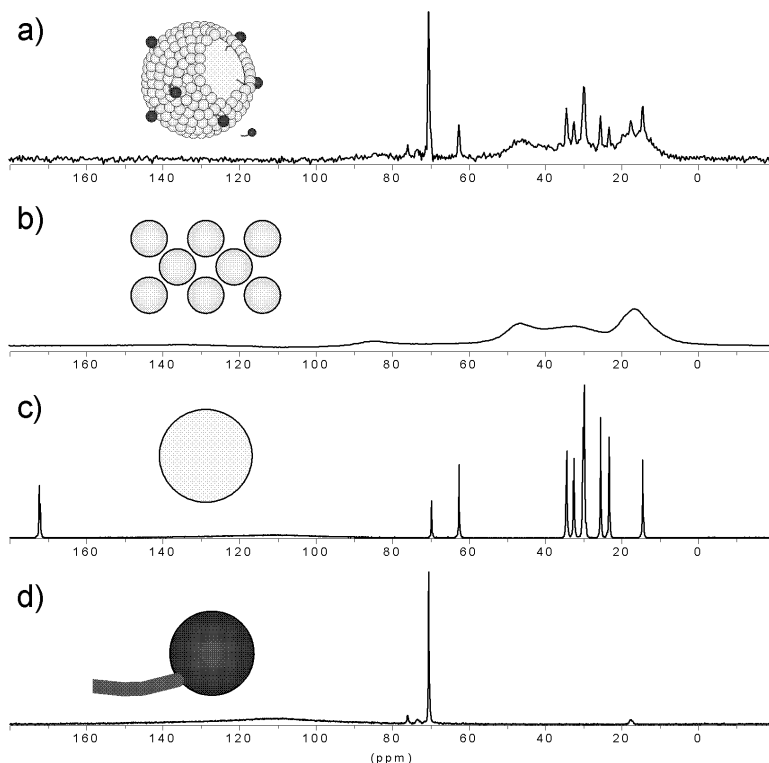
Zum Glück gibt es wenigstens ein subtiles Unterscheidungsmerkmal, das eine eindeutige Trennung zwischen eingeschlossenen und freien Molekülen zulässt: das Selbstdiffusionsverhalten. Einfach gesagt, handelt es sich dabei um die Bewegungsfreiheit jedes einzelnen Moleküls der beobachteten Substanz, also seine Eigenschaft, sich

auf einem regellosen Zickzack-Kurs fortzubewegen. Der Unterschied zwischen den Molekülen in den beiden Domänen wird allerdings erst dann deutlich, wenn man die charakteristische Verschiebung eines Moleküls im Verlauf eines allmählich wachsenden Zeitintervalls betrachtet (Abb. 4). Erst wenn die Bewegung eines eingeschlossenen Teilchens innerhalb des gegebenen Zeitfensters zu vielfachen Wandkontakten führt und somit messbar eingeschränkt ist, „bemerkt“ es etwas von seinem eingeschlossenen Zustand und kann somit von den freien Molekülen unterschieden werden. Solche Zeiträume liegen üblicherweise im Bereich von Millisekunden. In Abbildung (4) ist dieser Zusammenhang grafisch verdeutlicht.

Innerhalb eines sehr kurzen Zeitfensters (Abb. 4 oben) sind die Verschiebungen von eingeschlossenen

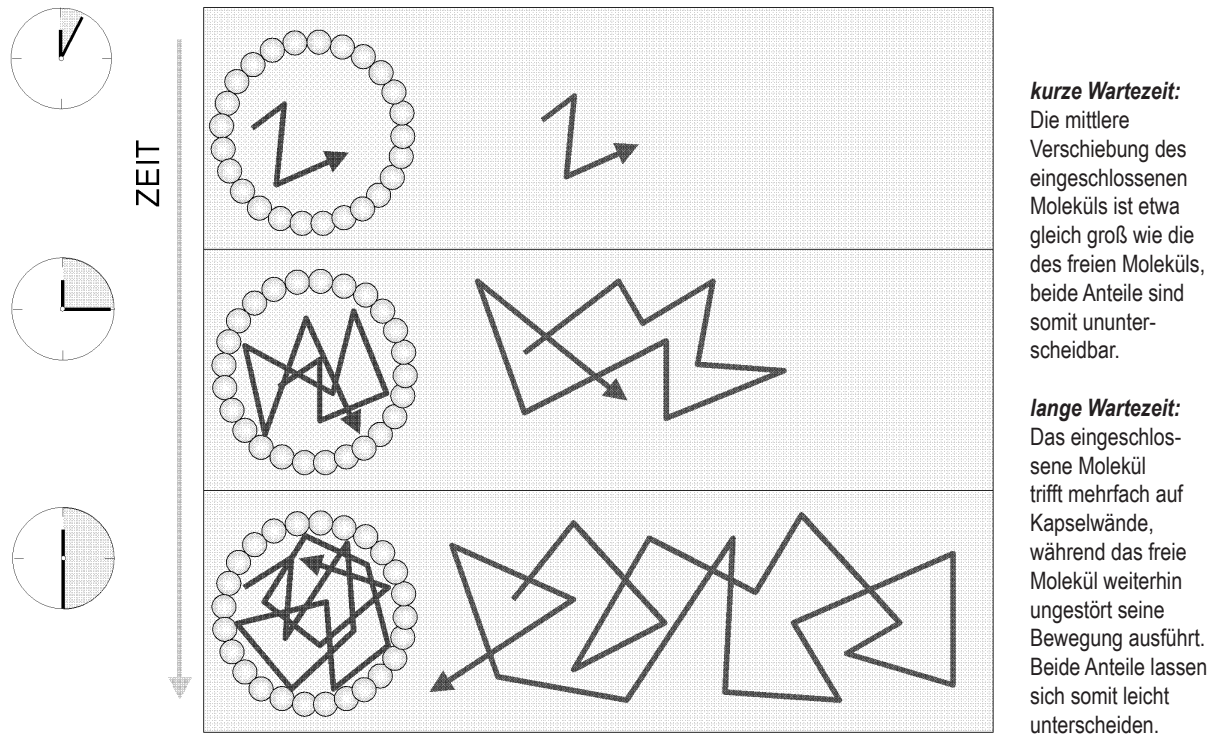
und freien Teilchen noch gleich. Mit wachsender Beobachtungsdauer (Abb. 4 Mitte) wächst für die eingeschlossenen Moleküle die Zahl der Stöße gegen die Kapselwand, die Bewegung ist gegenüber jener der freien Teilchen bereits merklich eingeschränkt. Bei sehr langen Zeitintervallen ist der Unterschied nunmehr sehr augenfällig (Abb. 4 unten): die Wanderung der eingeschlossenen Teilchen ist auf das Kapselvolumen begrenzt und im Vergleich zur Verschiebung der freien Teilchen stark reduziert. Bei noch längerer Beobachtungsdauer kommt schließlich auch noch die Bewegung der Kapsel als Ganzes zur Geltung.

Wie aber lässt sich diese transversale Bewegung experimentell beobachten? Es ist kaum möglich, ein einzelnes Molekül in seiner Wanderung zu verfolgen. Man müsste die mittlere Verschiebung der Gesamtheit



(3) Ergebnis eines Kernresonanzexperiments (Kreuzpolarisation zwischen Wasserstoff- und Kohlenstoffkernen) an dispergierten Nanokapseln (a). Darunter: Vergleichsspektren, die unter gleichen und ähnlichen Bedingungen an dem festen Polymer der Kapselwand (b), dem flüssigen Öl des Kapselkerns (c) und der gelösten, oberflächenaktiven Komponente (d) aufgenommen wurden.





(4) Typische Bewegungsmuster von Molekülen in flüssiger Umgebung im Verlauf unterschiedlicher Zeitintervalle:  
a) eingekapselt (links), b) frei (rechts).

aller Moleküle bestimmen können. Hierzu bietet die Kernresonanzspektroskopie einen sehr eleganten und vielseitigen Ansatz: die Anwendung von gepulsten Feldgradienten. Ein solches Experiment ist in Abbildung (5) schematisch dargestellt.

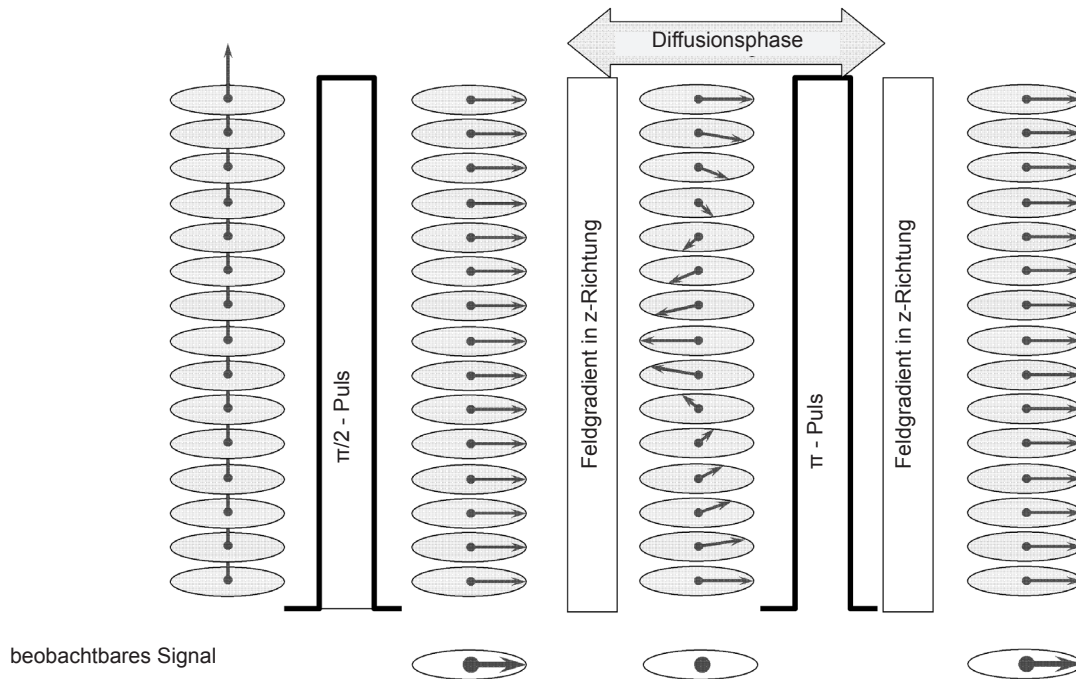
Die erste Säule (Abb. 5, ganz links) zeigt den Zustand der Atomkerne im Gleichgewichtszustand, die bevorzugte Ausrichtung der Kernspins verläuft parallel zum äußeren Magnetfeld. Danach wird ein so genannter  $\pi/2$ -Puls eingestrahlt, ein Radiofrequenzpuls, der die Magnetisierungspfeile um einen Winkel von  $90^\circ$  in die horizontale Ebene kippt. Der nun folgende Gradientenpuls veranlasst, dass die Stärke des Magnetfelds entlang der senkrechten Achse variiert: das Magnetfeld ist beispielsweise am oberen Ende der Probe stärker als am unteren Ende. Das bewirkt, dass die bisher gleichmäßige Ausrichtung der Richtungspfeile für die Magnetisierung innerhalb der Probe spiralartig verzerrt

wird. Der Gradientenpuls schreibt sozusagen ein schraubenförmiges Muster in die Probe hinein. Das beobachtbare NMR-Signal ist in diesem Moment vollständig verschwunden. Bleibt dieses Muster in dem Zeitintervall der Messung erhalten, so kann die spiralförmige Verzerrung durch eine weitere Folge von Pulsen (einem  $\pi$ -Puls und einem weiteren Gradientenpuls) vollständig rückgängig gemacht werden und man erhält erneut ein starkes, leicht messbares NMR-Signal. Dies ändert sich grundlegend, wenn die Teilchen einem Diffusionsprozess (genauer: einem Selbstdiffusionsprozess) unterworfen sind. In diesem Fall wandern die Teilchen, sie tauschen damit ihre Positionen aus und die spiralförmige Ordnung geht im Verlauf der Diffusionsphase (zumindest teilweise) verloren. Damit ist auch die abschließende Kombination von einem  $\pi$ -Puls und einem weiteren Gradientenpuls wirkungslos, das

NMR-Signal ist vollständig (oder weitgehend) verloren. Der Verlust an Signalintensität markiert bei diesem Experiment also das Maß der mittleren Verschiebung aller Moleküle.

Trägt man die Intensität des schlussendlich erhaltenen Signals gegen die Stärke des Gradienten auf, so erhält man für jede Komponente des Systems eine typische Signalzerfallskurve, die ihr Diffusionsverhalten widerspiegelt. Abbildung (6) zeigt einen Satz solcher Signalzerfallskurven für eine Probe aus dispergierten Nanokapseln.

Während beispielsweise das Wassersignal mit zunehmender Intensität des magnetischen Feldgradienten sehr rasch zerfällt, zeigen sich die Signale für den ebenso enthaltenen Ethylalkohol deutlich langlebiger. Dies liegt zum einen an den bei Ethylalkohol erheblich langsameren Diffusionsprozessen, zum anderen aber auch daran, dass sich Teile des Ethylalkohols innerhalb der Kapseln befinden und damit einer weitaus



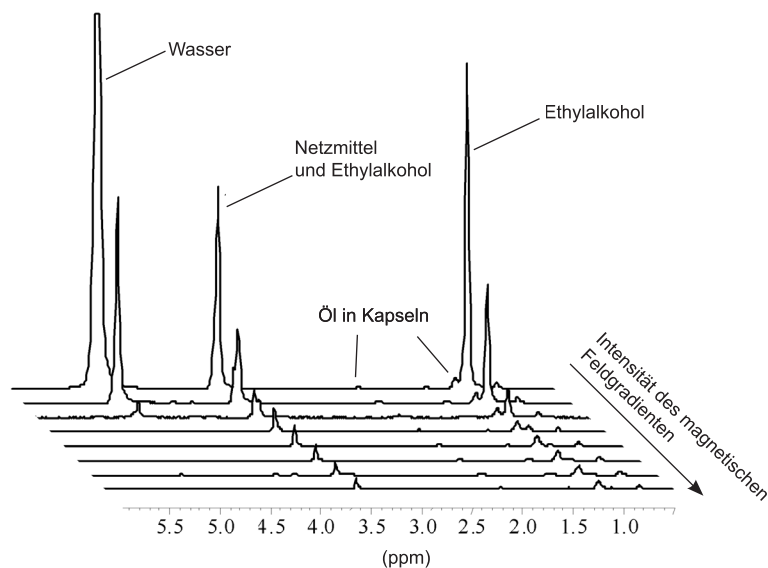
(5) Kernresonanzexperiment unter Verwendung von gepulsten Feldgradienten zur Messung der Selbstdiffusion.

geringeren transversalen Verschiebung (und damit auch einem geringeren Signalverlust) unterworfen sind. Noch deutlicher kann man die Folge des eingekapselten Zustands an den (allerdings sehr kleinen) Öl-Signalen beobachten. Deren Intensitätsverlust ist aufgrund der Tatsache, dass das Öl ausschließlich eingekapselt vorliegt, nur sehr gering. Der hier beobachtete Restverlust der Signalstärke lässt sich nun ausnutzen, um die „Diffusion“ der Kapseln als ganze Körper zu beobachten. Man spricht in diesem Fall von der Brownschen Teilchenbewegung. Dieses Phänomen, vom britischen Botaniker Robert Brown im Jahre 1827 erstmals an Pollen beobachtet und beschrieben, benennt die thermisch bedingte regellose Bewegung kleiner Teilchen in einem flüssigen Medium. Sie ist umso ausgeprägter, je höher die Temperatur, je beweglicher das Medium und je kleiner die Teilchen sind. In der Konsequenz wirkt sich die Brown-

sche Teilchenbewegung genau so aus wie die Selbstdiffusion auf molekularer Ebene: die Teilchen werden transversal verschoben und sie führt – wenn auch sehr viel langsamer – zu einem Verlust der Signalintensität im Feldgradienten-NMR-Experiment. Parallel dazu lässt sich dieses Phänomen auch unter dem konventionellen Lichtmikroskop studieren. In beiden Fällen lässt sich dieser Vorgang nutzen, um im Rahmen der Analyse von Nanopartikeln die Größe und die Größenverteilung der Partikel zu bestimmen.

Ist man einmal in der Lage, eingekapselte Komponenten von freien Komponenten trennen zu können, so kann mittels der Kernresonanzspektroskopie eine äußerst wichtige Fragestellung geklärt werden, die insbesondere bei solchen Nanopartikeln auftritt, die als Träger für Wirkstoffe eingesetzt werden: unter welchen Bedingungen und wie schnell gibt ein Nanopartikel einen eingeschlossenen Wirkstoff

an die Umgebung ab? In der Tat sind die Wände der meisten Nanokapseln mehr oder weniger porös, die Kapselwand umschließt ihren Inhalt nicht wie eine hermetisch dichte Hülle sondern eher wie eine Art eng verflochtenes Netz mit einer Vielzahl von Poren und Kanälchen, die einen Austausch kleiner Teilchen erlauben. Diese Struktur ergibt sich bei polymeren Nanokapseln aus der Tatsache, dass die Hülle lediglich aus wenigen Lagen von verschlungenen und vielfach vernetzten Molekülketten aufgebaut ist. Ist die Membran einer Nanokapsel für einen gegebenen Wirkstoff sehr durchlässig, so kann sich bereits nach wenigen Millisekunden ein Gleichgewicht zwischen eingekapselter und freier Phase einstellen. Nur größere Moleküle innerhalb des Kapselinhalts, zu denen auch die Mehrzahl der pharmazeutischen Wirkstoffe zu rechnen sind, werden dauerhaft zurückgehalten und erst nach dem biologischen Abbau der Kapselwand freigegeben.



(6) NMR-Spektrum eines Nanokapselsystems in Abhängigkeit von der Intensität eines eingestrahnten Feldgradienten. Je beweglicher die betrachtete Komponente, umso steiler die Abnahme der Signalintensität mit zunehmender Gradientenstärke.

Wird ein eingeschlossener Wirkstoff allmählich freigesetzt, so macht sich dies in einer allmählichen Abnahme dieses eingekapselten Anteils bemerkbar. Wiederholt man das Experiment in einem Abstand von mehreren Minuten, so kann man im Verlauf von Stunden oder Tagen einen fortlaufenden Verlust an eingekapselten Molekülen beobachten. In der internationalen Fachsprache der Pharmazeuten bezeichnet man diesen Freisetzungsprozess als „Release“. Das zeitliche Profil des Vorgangs kann über die hier beschriebene Methodik nun Punkt für Punkt aufgenommen und ausgewertet werden und gibt dem Anwender des Systems wertvolle Hinweise auf die zu erwartende Wirkung im Organismus. Bei alledem erlaubt die NMR-Messung die Einstellung von sehr verschiedenen Randbedingungen. So kann der Release-Prozess bei unterschiedlichen Temperaturen, in diversen Medien und auch in Gegenwart verschiedener Reagenzien untersucht werden, ohne dass die Messung selbst das Ergebnis beeinflusst. Man kann den Mecha-

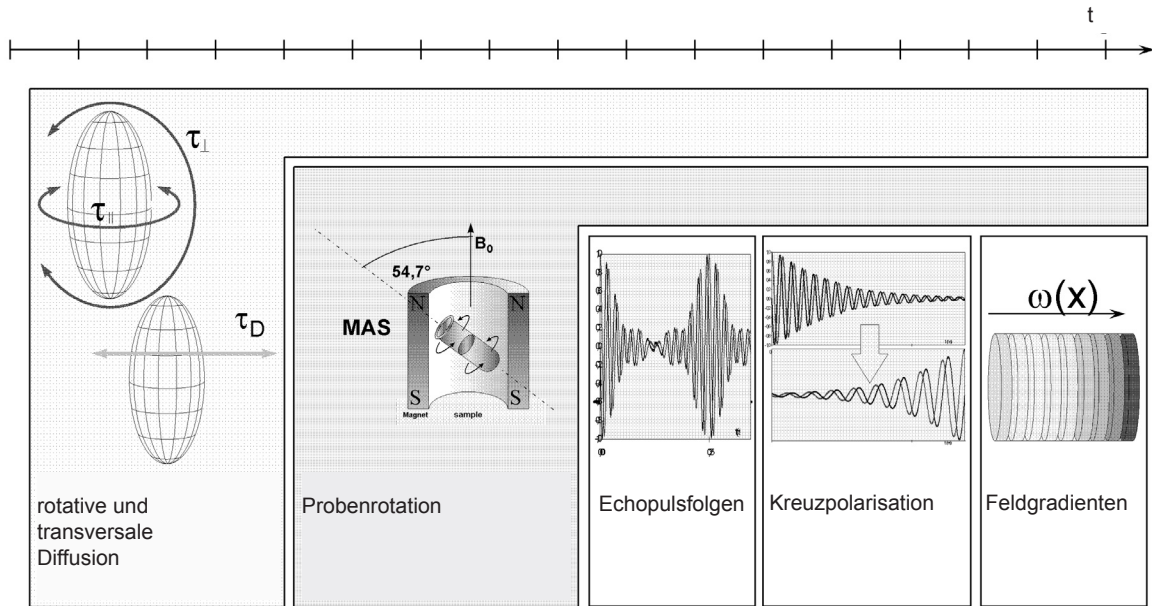
nismus des Abbaus auch unter physiologischen Bedingungen beobachten, die sich selbst in einem engen Probenvolumen durchaus realisieren lassen.

Aber auch der schnelle Austausch ist für die Anwender von Nanokapseln von Bedeutung, beispielsweise bei der systematischen Erforschung der Struktur einer polymeren Kapselwand. Um ein vollständiges Bild der Wandstruktur zu gewinnen, werden einem Kapselsystem nacheinander verschiedene Modellsubstanzen mit unterschiedlichen molekularen Eigenschaften hinzugefügt. Für Systeme auf Wasserbasis eignet sich dafür beispielsweise Polyethylenglykol, eine ebenfalls aus Kettenmolekülen aufgebaute Substanz, die bei ansonsten gleichen Eigenschaften in verschiedenen Molekülgrößen erhältlich ist. Zur Bestimmung der Porengröße geht man ansatzweise vor wie bei der Fragestellung nach der Maschenweite eines Siebs: Ähnlich wie durch eine Reihe von Sandproben mit aufsteigender Korngröße die Struktur des Siebs erkundet werden kann, so

dienen systematische NMR-Experimente mit molekularen Sonden unterschiedlicher Kettenlänge als Indikatoren für die Oberflächenstruktur der Kapseln. Auf diese Weise werden nicht nur die Größe der Poren ermittelt, sondern zusätzlich auch deren molekulare Beschaffenheit und ihre Wechselwirkung mit unterschiedlichen Substanzen.

In einzelnen Fällen ist ein schneller Austausch von Substanzen mit der Umgebung aber auch durchaus erwünscht; häufig besteht darin sogar die eigentliche Funktion der Nanopartikel. Ein aktuelles Beispiel für solch einen Fall ist die Anwendung von Nanokapseln als Sauerstoffträger für künstlichen Blutersatz. Eine wässrige Dispersion solcher Kapseln könnte, beispielsweise bei unfallbedingtem Blutverlust, das körpereigene Blut vorübergehend ersetzen. Die Nanokapseln sollen dabei eine ähnliche Funktion entfalten wie rote Blutkörperchen in natürlichem Blut: in sauerstoffreicher Umgebung, also in den Kapillargefäßen der Lunge, sollen die Kapseln rasch Sauerstoff aufnehmen. In sauerstoffarmer Umgebung, beispielsweise in den Kapillargefäßen der Muskeln, soll der Sauerstoff ebenso schnell wieder abgegeben werden. Entsprechendes sollte im Idealfall auch für das Gas Kohlendioxid gelten. Dies setzt voraus, dass die Gasmoleküle die Kapselhülle sehr rasch durchtreten können, so dass sich innerhalb weniger Millisekunden ein Konzentrationsgleichgewicht einstellt. Gegenwärtig laufen in diesem Zusammenhang Versuche, den schnellen Gasaustausch anhand eines NMR-aktiven Modellgases (Xenon) zu beobachten.

Die Sättigung mit dem Gas Sauerstoff lässt sich mit Methoden der Kernresonanzspektroskopie auch noch einfacher und direkter bestimmen. Hierzu macht man sich eine spezielle Eigenschaft des Sauerstoffs zunutze, die für gewöhnlich eher eine unerwünschte Störung für NMR-Experimente darstellt: die magnetische Eigenschaft seiner



(7) Die rechnerische Simulation von NMR-Experimenten basiert auf der Segmentierung der Zeitachse (oben) und einem Bewegungsmodell für die betrachtete Partikelkomponente (links). Die simulierten experimentellen Bedingungen lassen sich beliebig kombinieren und einstellen (rechts unten).

Elektronenhülle. Gewöhnlicher molekularer Sauerstoff gehört zu den so genannten paramagnetischen Substanzen. Das bedeutet, dass seine Elektronenhülle unter dem Einfluss eines äußeren Magnetfelds magnetisch polarisiert wird. Diese Polarisierung beeinflusst indirekt auch die magnetischen Atomkerne und damit auch das NMR-Spektrum. Gewöhnlich beobachtet man in der direkten Umgebung des molekularen Sauerstoffs eine charakteristische Verschiebung der Kernresonanzsignale. Darüber hinaus wird diese Verschiebung sehr häufig von einer beschleunigten Gleichgewichtseinstellung der Kernmagnetisierung begleitet. Anhand der NMR-Signale der Substanzen im Kapselinneren und anhand der Beobachtung der Gleichgewichtseinstellung kann man so direkt den Grad der Sauerstoffsättigung bestimmen. Mögliche Sauerstoffträger werden in systematischen Versuchen innerhalb des Kernresonanzspektrometers einem schnellen Gaswechsel unterworfen, indem man abwechselnd Sauerstoff und Stickstoff in die Kapseldispersion

einleitet. Gleichzeitig wird während des simulierten „Blutkreislaufs“ der relative Sauerstoffgehalt der Kapseln aufgezeichnet und ausgewertet. So stützt sich die gegenwärtige Entwicklung von nanopartikulären Sauerstoffträgern für künstlichen Blutersatz direkt auf die mit der Kernresonanzspektroskopie gewonnenen Daten.

Ebenfalls im medizinischen Bereich ist eine weitere Anwendung von Nanopartikeln angesiedelt: Dispersionen von magnetischen Nanopartikeln oder Ferrofluide. Solche „flüssigen Magnete“ können beispielsweise für die Hochtemperaturbehandlung in der Krebstherapie (Hyperthermie) eingesetzt werden. Zunehmende Bedeutung besitzen Magnetofluide vermehrt auch in der Diagnostik. Die Methode der Kernspintomographie (oder Magnetic Resonance Imaging, kurz MRI) beruht darauf, dass bestimmte Atomkerne spektroskopisch erkannt und in einem magnetischen Feld mit ortsabhängiger Stärke lokalisiert werden können. Ein Computer kann dann aus diesen Informati-

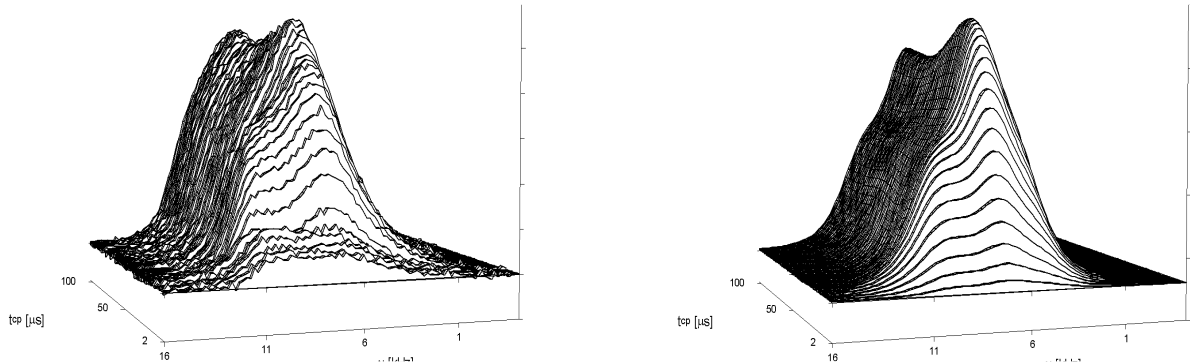
onen ein dreidimensionales Bild zusammensetzen. Im Gegensatz zur klassischen Röntgenuntersuchung kommt die Kernspintomographie ohne energiereiche Strahlung aus und ist deswegen für den Patienten besonders schonend. Da diese Methode auf den magnetischen Eigenschaften der Materie beruht, sind Magnetofluide damit schon in den geringsten Mengen nachweisbar. Sie können deswegen bei der Kernspintomographie als wirksame Kontrastmittel eingesetzt werden. Grundlage dazu ist die Tatsache, dass jedes magnetische Partikel eines Magnetofluids das magnetische Feld in seiner Umgebung in einer charakteristischen Weise verzerrt. Es mag für die übliche Kernresonanzspektroskopie selbst unsichtbar sein, bildet sich aber in seiner Umgebung ab, man betrachtet sozusagen seinen magnetischen Schattenwurf auf die Substanzen in der direkten Nachbarschaft. Im Fachbereich Chemie an der Universität Duisburg-Essen wurden rechnergestützte Verfahren entwickelt, um die Feldverteilung und die damit verbundene Ände-



nung eines Kernspin-Signals umgebender Substanzen zu simulieren. Die Feldverteilung spiegelt sich im Frequenzspektrum aller Komponenten des flüssigen Mediums wider, das bei der Kernspinresonanz zur Abbildung des Gewebes genutzt wird. Das Frequenzspektrum einer Flüssigkeit, die sich in der Umgebung von Partikeln eines Magneto-fluids befindet, weist bei geringer Diffusion eine sehr typische Form auf, die äußerlich einer Haifisch-flosse ähnelt. Die auffällige Form des Frequenzsignals resultiert aus der Überlagerung von Einzelspektren,

man direkt das Diffusionsverhalten einer Komponente in der Umgebung des magnetischen Teilchens untersuchen. So können zum Beispiel große Moleküle von kleinen unterschieden oder die Viskosität des Mediums gemessen werden. Mit Hilfe der erwähnten Simulationsmethode kann man die gemessenen Spektren reproduzieren, wobei man genaue und zuverlässige Informationen über die Beweglichkeit der Moleküle erhält. Dies gilt für rein statistische Bewegungen wie die Diffusion, aber auch für definierte und komplexe Bewegungsmechanismen, die zum Beispiel

Die bisher gezeigten Beispiele sind Resultate von vergleichsweise einfachen Experimenten der kernmagnetischen Resonanzspektroskopie. Mit einer Fülle weiterer experimenteller Methoden ist man in der Lage, auch sehr komplexe Fragestellungen zu beantworten. Dazu gehören neben den Kreuzpolarisationsexperimenten auch die Messung unter schneller Probenrotation, die Anwendung von Echopulsfolgen, die Beobachtung von Relaxations- und Spindiffusionsprozessen und viele Kombinationen dieser genannten Verfahren. Allerdings wird damit auch häufig



(8) Gemessener (links) und errechneter Spektrensatz (rechts) zu einem Kernresonanzexperiment an einem System mit langsamen molekularen Bewegungen. Die Spektrenform reflektiert die Geschwindigkeit und den Typ des Bewegungsvorgangs.

die sich konzentrischen Kugelschalen um jedes magnetische Teilchen herum zuordnen lassen. Bewegt sich nun ein Molekül durch dieses derart verzerrte Feld, so erfährt sein Signal in der Kernspintomographie eine sehr ausgeprägte Dämpfung (Relaxation), die mittels des in Duisburg entwickelten Verfahrens genau berechnet werden kann. Die mit einer statistischen Bewegung der Moleküle verbundene Änderung des Frequenzspektrums ist abhängig von der Geschwindigkeit der transversalen Bewegung, die sich auf diese Weise ermitteln lässt. Somit bietet die Methode einen äußerst interessanten Ansatz zur Untersuchung von molekularen Bewegungsvorgängen. Durch einfache Auswertung der Linienform kann

die Vorgänge in den Organellen einer lebenden Zelle oder die Umlagerung membrangebundener Proteine kennzeichnen. Für den Einsatz dieser Methode im medizinischen Bereich ist die Integration der Partikel des Magneto-fluids in bestimmte Bauelemente der Zelle von größerer Bedeutung. Die Feldverzerrung sollte möglichst definiert in der Umgebung einer Zelle erfolgen, so dass das experimentelle Ergebnis als Resultat eines Bewegungsvorgangs innerhalb der Zelle interpretiert werden kann. Das Ergebnis wäre eine Art von Kernspinresonanz auf mikroskopischer Ebene, mit der Strukturen und Bewegungen untersucht werden könnten, die sich im Zellinneren in der Größenordnung von tausendstel Millimetern abspielen.

die Interpretation der Spektren schwieriger. In den meisten Fällen ist es dann notwendig, zur Auswertung der experimentellen Ergebnisse Simulationsrechnungen durchzuführen. Dabei werden die angenommenen Struktur- und Bewegungsparameter so lange variiert, bis eine befriedigende Übereinstimmung zwischen den gemessenen und den errechneten Spektren gefunden wird. Unter diesen Bedingungen kann davon ausgegangen werden, dass der gefundene Parametersatz die Gegebenheiten des Systems richtig beschreibt. Entsprechende für diese Aufgabenstellungen notwendige Simulationsalgorithmen wurden innerhalb unserer Arbeitsgruppe entwickelt. Sie basieren auf einer Unterteilung der Zeitachse, der Raumachsen und der Orientierungs-

winkel in kleine Segmente („finite Elemente“), so dass die an sich kontinuierlichen Prozesse durch eine sehr große Zahl kleiner Sprünge angenähert werden können. Die Größe der Sprünge kann (unter Erhöhung des rechnerischen Aufwands) schrittweise verringert werden, um die Konvergenz der Simulation zu überprüfen.

Das Programm selbst arbeitet wie ein Baukasten, bei dem ein beliebiges Bewegungsmodell mit nahezu beliebigen Randbedingungen des NMR-Experiments gekoppelt werden kann (Abb. 7). Die möglichen Bewegungsmodelle bestehen in den meisten Fällen aus einer Rotationsdiffusion gepaart mit einer transversalen Diffusion. Daneben können aber auch Sprungbewegungen, interne molekulare Umlagerungen oder auch der Durchtritt durch eine Membran programmiert werden. Das Bewegungsmodell bleibt üblicherweise über die gesamte Dauer des simulierten NMR-Experiments erhalten, verläuft also über die gesamte segmentierte Zeitskala.

Anders die durch den Forscher bestimmten äußeren Bedingungen des NMR-Experiments: Hier können – bei der wirklichen Messung wie auch bei der Simulation – einzelne experimentelle Einflüsse jederzeit an- und abgeschaltet werden, beispielsweise kurze Radiofrequenzpulse, der länger andauernde Kontaktpuls eines Kreuzpolarisationsexperiments oder ein geschalteter Feldgradient. Auch viele Kombinationen von verschiedenen Parametern sind möglich. Schließlich wird das simulierte Zeitsignal aufgenommen und – wie bei dem entsprechenden Experiment – einer Frequenzanalyse (einer so genannten Fouriertransformation) unterworfen und in ein Frequenzspektrum umgewandelt. Das gesamte NMR-Experiment wird so auf der Grundlage eines molekularen Modells quasi rechnerisch vorweggenommen. Auf diese Weise kann man vorab, noch bevor wertvolle Messzeit an den Kernresonanzspektrometern investiert werden muss, die Aussagekraft des geplanten Experiments gegenüber

einer gegebenen Fragestellung überprüfen. Mit anderen Worten: man testet damit, wie stark sich die für die verschiedenen alternativen Modellvorstellungen zu erwartenden Messergebnisse eigentlich unterscheiden. Schließlich wird das erhaltene experimentelle Ergebnis mittels des Simulationsalgorithmus ausgewertet.

Ein Beispiel für einen Abgleich zwischen einem gemessenen und einem simulierten NMR-Kreuzpolarisationsexperiment ist in Abbildung (8) wiedergegeben. Die vordere Achse des Diagramms zeigt die Frequenz, die Dauer der Kreuzpolarisationsphase nimmt von vorne nach hinten von zwei bis 100 Mikrosekunden zu. Das zugrundeliegende Bewegungsmodell der Simulation (rechts) ist eine langsame, regellose Rotation um alle drei Raumachsen mit einer Zeitkonstante von 80 Mikrosekunden. Die generell gute Übereinstimmung mit dem experimentellen Ergebnis (links) belegt glaubhaft, dass die gewählte Annahme der Realität recht nahekommt. In dem gezeigten Fall handelt es sich um einen Atomkern in einem anisotropen Feldgradienten, der einer langsamen Rotationsdiffusion unterworfen ist.

In dieser Weise tastet man sich bei einem gegebenen Nanopartikelsystem an viele mögliche Fragestellungen heran. Das Vorgehen ist sicher recht mühsam und zeitaufwändig, doch in vielen Fällen ohne Alternative. Es wird jedoch für gewöhnlich durch weitere Methoden unterstützt, insbesondere durch verschiedene mikroskopische Verfahren, Thermoanalyse oder mechanische Messungen. Gleichwohl bleibt die kernmagnetische Resonanz ein Schlüssel zur Optimierung von Nanostrukturen, dessen Potenzial gegenwärtig mit Sicherheit noch nicht ausgeschöpft ist.

---

### Summary

Nuclear Magnetic Resonance (NMR) Spectroscopy is an extremely versatile analytical technique which

yields a wealth of data on molecular systems. Its main disadvantage – the lack of sensitivity – seems to exclude any application in the field of nanotechnology. However, this drawback is easily compensated by using a large number of nanostructures, e.g. dispersed nanoparticles. This chapter summarizes and explains possible NMR experiments on nanoparticles based on this approach. All of them rely on the NMR-specific capability of independently detecting two pieces of information on each molecular system constituent: its chemical nature as well as its molecular mobility. With this in hand, it is easily possible to identify all structural system components. Further, one can follow their formation, their decomposition and observe chemical exchange processes in the equilibrium and the non-equilibrium state. Hence, all possible functions of desired nanoparticle carriers can be studied on a single dispersion sample. Generally, the NMR data are analyzed using a computer model of the particle system which is able to reproduce the full width of NMR experiments based on a chosen parameter set. This approach will serve as an important tool for future developments on nanoparticles for various applications.

---

### Der Autor

Christian Mayer studierte Chemie an der Universität Stuttgart und der University of Cincinnati, Ohio, USA. Er promovierte im Jahr 1990 am Institut von Prof. Gerd Kothe über die Anwendung von Kernresonanz-Methoden auf biologische Membranen. Nach seiner Promotion arbeitete er abwechselnd in der Zentralen Forschungsabteilung der Hoechst AG (Frankfurt) sowie im Forschungslabor von Polymer Composites Inc. (Winona, USA). Im Jahr 1996 folgte er einem Ruf an die damalige Gerhard-Mercator-Universität Duisburg. Mit der Fusion der Universitäten Duisburg und Essen wechselte er an den Standort Essen. Als Professor für Physikalische Chemie beschäftigt er sich unter anderem mit der Anwendung von Methoden der Kernmagnetischen Resonanzspektroskopie auf dispergierte Nanopartikel.

# DuEPublico

Duisburg-Essen Publications online

UNIVERSITÄT  
DUISBURG  
ESSEN

*Offen im Denken*

ub | universitäts  
bibliothek

Dieser Text wird über DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt. Die hier veröffentlichte Version der E-Publikation kann von einer eventuell ebenfalls veröffentlichten Verlagsversion abweichen.

**DOI:** 10.17185/duepublico/73859

**URN:** urn:nbn:de:hbz:464-20210208-144622-1

Alle Rechte vorbehalten.