



Magnetoviskose Effekte blutverdünnter Ferrofluide

Der Fakultät Maschinenwesen
der
Technischen Universität Dresden
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktoringenieur (Dr.-Ing.)
vorgelegte Dissertation

Dipl.-Ing. Johannes Nowak
geb. 10.07.1988 in Dresden

Erster Gutachter:
Zweiter Gutachter:
Betreuender Hochschullehrer:

Prof. Dr. rer. nat. habil. S. Odenbach
Prof. Dr. Peter Fischer
Prof. Dr. rer. nat. habil. S. Odenbach

Tag der Einreichung:
Tag der Verteidigung:

11.07.2016
14.12.2016

"Nur wenige wissen, wie viel man wissen muss, um zu wissen, wie wenig man weiß."

Werner Heisenberg (1901 - 1976)

Abstract

Ein erfolgversprechender Ansatz in der biomedizinischen Forschung besteht im zielgerichteten Transport von Medikamenten und deren lokaler Anreicherung im erkrankten Bereich. Aktuelle Untersuchungen auf dem Gebiet der Krebstherapie beschäftigen sich mit dem magnetischen Drug Targeting, der Kopplung von Chemotherapeutika an magnetische Nanopartikel und der Anreicherung im erkrankten Bereich unter Verwendung externer Magnetfelder [1, 2]. Um derartige Verfahren perspektivisch zu beherrschen sind die Grundlagen des Strömungsverhaltens der eingesetzten sogenannten Ferrofluide, Suspensionen magnetischer Nanopartikel in geeigneten Trägermedien [3], zu ermitteln.

Während von Ferrofluiden aus dem technischen Anwendungsbereich eine starke Viskositätserhöhung durch den Einfluss externer magnetischer Felder bekannt ist, gilt es diese auch für biokompatible Ferrofluide zu untersuchen. Ein besonderer Fokus liegt auf der Untersuchung der zahlreichen Einflussparameter wie dem Partikeldurchmesser, der mikroskopischen Struktur oder der magnetischen Konzentration. Weiterhin ist auch das Fließverhalten bei Verdünnung mit Blut in einer Strömungssituation möglichst nahe der medizinischen Anwendung von zentralem Interesse.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit diesen Problemstellungen. Einerseits wurden durch eine umfassende Charakterisierung wichtige Einflussparameter der Viskositätsveränderung unter dem Einfluss externer magnetischer Felder identifiziert und untersucht. Andererseits wurde ein spezielles Kapillarviskosimeter entwickelt. Dieses zeichnet sich durch die Auslegung hinsichtlich der Kapillardurchmesser sowie der Scherraten an Bereiche des menschlichen Organismus aus und es eröffnet die Möglichkeit, mit Blut verdünnte Ferrofluide unter dem Einfluss starker Magnetfelder zu untersuchen. Im Rahmen der Arbeit wurde Schafblut verwendet und es konnten Effekte gefunden werden, die eine Interaktion der Blutbestandteile mit den magnetischen Nanopartikeln vermuten lassen. Die Bildung von kettenartigen Strukturen unter dem Einfluss von Magnetfeldern, die diese Wechselwirkung verursacht, wurde mikroskopisch untersucht und ein Quantifizierungsverfahren zur Bewertung der Abhängigkeit von Magnetfeldstärke und -applikationsdauer eingeführt.

Die ermittelten Resultate zeigen eine starke Beeinflussung des rheologischen und mikroskopischen Verhaltens der biokompatiblen Ferrofluide auf, welche das Potenzial besitzt die Anwendung der Flüssigkeiten zu beeinflussen und in zukünftige Forschungen, sowohl hinsichtlich der theoretischen Modellierung als auch der chemischen Synthese, einbezogen werden sollte.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ausdrücklich bei allen Bedanken, die die Entstehung dieser Arbeit ermöglicht und unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. rer. nat. habil. Stefan Odenbach für die wissenschaftliche Betreuung der Dissertation. Zahlreiche Diskussionen und kritische Auseinandersetzungen mit der vorliegenden Thematik haben die Messungen und Interpretation der dargestellten Daten erst ermöglicht.

Weiterhin möchte ich mich bei Prof. Dr. Peter Fischer der ETH Zürich für die Zweitbegutachtung und das Interesse an der vorliegenden Arbeit bedanken.

Eine Vielzahl an Kooperationen und Diskussionen mit Kollegen anderer Institute und Einrichtungen haben weiterhin erst die umfassenden Untersuchungen des Verhaltens der magnetischen Flüssigkeiten ermöglicht. Besonderer Dank gilt in diesem Zusammenhang Jan Zaloga der HNO-Klinik Erlangen für die erfolgreiche Zusammenarbeit an zahlreichen Fragestellungen und Projekten, Frank Wiekhorst und Dietmar Eberbeck der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt Berlin für die Durchführung der magnetorelaxometrischen Messungen und der geduldrigen Einführung in diese Thematik, Daniel Wolf vom Speziallabor Triebenbergr für die gemeinsame Untersuchung der Suspensionen unter Einsatz von Transmissionselektronenmikroskopen sowie Andre Kupka der Arbeitsgruppe Mechanische Verfahrenstechnik der TU Dresden für die Ermöglicher der Messungen mittels dynamischer Lichtstreuung.

Ebenfalls meinen ausdrücklichen Dank möchte ich den Kollegen des Lehrstuhls für Magnetofluidodynamik, Mess- und Automatisierungstechnik aussprechen. Fachliche Diskussionen trugen ebenso wie das kollegiale Miteinander zur Entstehung dieser Arbeit bei. Eine gesonderte Erwähnung gilt von fachlicher Seite der Arbeitsgruppe für komplexe Fluide und Strukturen sowie Dmitry Borin, Erik Siebert, Gerd Mikolajczyk und Malte Schümann für die fortwährende kritische Auseinandersetzung mit auftauchenden Problemstellungen. Weiterhin ist dem Werkstattverbund Mollier-Bau unter Leitung von Christiana Sperling ein Dank für die schnelle und exakte Ausführung entsprechender Aufträge zu meiner Zufriedenheit zu danken, ebenso wie Sylvia Türk für die geduldige Unterstützung und Hilfe bei zahlreichen Dienstreisen, Beschaffungen und sonstigen bürokratischen Problemstellungen.

Ein besonderer Dank gilt weiterhin meiner Familie, meinen Freunden und meiner wunderbaren Freundin Franziska. Ohne die mir zukommende fortwährende und unermüdliche Unterstützung während der gesamten Zeit der Promotion wäre die Entstehung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Inhaltsverzeichnis

Abstract	v
Danksagung	vii
Inhaltsverzeichnis	ix
Symbolverzeichnis	xiii
1 Einleitung und Motivation	1
2 Magnetische Flüssigkeiten	5
2.1 Physikalische Grundlagen	5
2.2 Magnetische Eigenschaften	7
2.2.1 Magnetische Relaxation	9
2.2.2 Magnetoviskoser Effekt	10
2.3 Anwendung	13
2.3.1 Technische Anwendung	13
2.3.2 Biomedizinische Anwendung	15
2.4 Biokompatibilität	18
3 Rheologie	19
3.1 Flüssigkeitsmodelle	19
3.1.1 Newtonsches Modell	20
3.1.2 Herschel-Bulkley Modell	21
3.1.3 Quemada Modell	22
3.2 Rheometrie	23
3.2.1 Rotationsrheometrie	23
3.2.2 Kapillarviskosimetrie	27
3.3 Blutrheologie	28
3.3.1 Aufbau	28
3.3.2 Gerinnungshemmung	28
3.3.3 Rheologische Herausforderungen	29
4 Experimentelle Aufbauten	31
4.1 Haake MARS III Magnetmesszelle	31
4.2 Scherratengesteuertes Rheometer	34
4.3 Kapillarviskosimeter	36
4.3.1 Prinzip	36

4.3.2 Auslegung	38
4.3.3 Magnetfeldkonfigurationen	40
4.4 Mikroskopie	43
5 Basischarakterisierung Ferrofluide	45
5.1 Mikrostrukturaufklärung	46
5.2 Magnetisches Verhalten	48
5.2.1 Vibrationsmagnetometer.	48
5.2.2 Magnetorelaxometrie	49
5.3 Magnetoviskoser Effekt der Ferrofluide	51
5.3.1 Einfluss der Kernstruktur	51
5.3.2 Einfluss des hydrodynamischen Durchmessers.	53
5.3.3 Einfluss der Magnetfeldstärke	54
5.3.4 Einfluss von Verdünnung.	56
6 Biokompatible Ferrofluide im Kapillarviskosimeter	59
6.1 Verhalten in schwachen Magnetfeldern	59
6.1.1 Einfluss der Scherrate und der Magnetfeldstärke.	60
6.1.2 Einfluss des Kapillardurchmessers	61
6.1.3 Vergleich mit Rotationsrheometrie	63
6.2 Verhalten in starken Magnetfeldern.	65
7 Biokompatible Ferrofluide bei Verdünnung mit Schafblut	67
7.1 Rheologie des reinen Schafblutes.	68
7.2 Basischarakterisierung der Gemische	71
7.2.1 Kolloidale Stabilität	71
7.2.2 Magnetische Charakterisierung	74
7.2.3 Rheologische Charakterisierung	75
7.3 Der magnetoviskose Effekt von Ferrofluid in Schafblut	76
7.3.1 Verhalten im Kapillarviskosimeter.	76
7.3.2 Einfluss des Verdünnungsmediums	79
7.3.3 Vergleich mit Rotationsrheometrie	81
7.4 Vermeidung des magnetoviskosen Effektes	84
8 Mikrostrukturaufklärung unter Magnetfeldeinfluss	85
8.1 Reine Ferrofluide	85
8.1.1 Quantifizierungsverfahren	88
8.1.2 Dynamik der Strukturbildung.	90
8.2 Ferrofluide verdünnt mit Schafblut	92
8.3 Auswirkungen auf das rheologische Verhalten	96

9 Zusammenfassung und Ausblick	99
9.1 Zusammenfassung	99
9.2 Ausblick	104
Literaturverzeichnis	107
Abbildungsverzeichnis	121
Tabellenverzeichnis	125
Anhang	127
A Zellkompatibilität fluidMAG-DX	127
B Ferrofluiddaten	131
C DLS-Daten	132

Symbolverzeichnis

Lateinische Buchstaben

Symbol	Einheit	Bedeutung
<i>A</i>	m ²	Fläche
<i>c</i>	mg/ml	Konzentration
<i>d</i>	m	Durchmesser
<i>F</i>	N	Kraft
<i>H</i>	A/m	magnetische Feldstärke
<i>h</i>	m	Höhe
<i>Hct</i>	-	Hämatokrit
<i>l</i>	m	Länge
<i>K</i>	-	Verdünnungsfaktor
<i>k</i>	-	Konsistenzparameter
<i>k_Q</i>	-	Parameter des Quemada Modells
<i>M</i>	A/m	Magnetisierung
<i>m</i>	A · m ²	magnetisches Moment
<i>M₀</i>	A/m	spontane Magnetisierung
<i>M_D</i>	Nm	Drehmoment
<i>N</i>	-	Demagnetisierungsfaktor
<i>n</i>	-	Fließindex
<i>n_D</i>	s ⁻¹	Drehzahl
<i>nz</i>	-	Zellzahl
<i>p</i>	-	Abfallrate des exponentiellen Fits
Δp	Pa	Druckdifferenz
<i>R</i>	-	Magnetoviskoser Effekt
<i>Ra</i>	m	Außenradius
<i>r</i>	m	Radius
<i>s</i>	m	Dicke der Oberflächenbeschichtung
<i>T</i>	°C	Temperatur
<i>t</i>	s	Zeit
<i>V</i>	m ³	Volumen
\dot{V}	m ³ /s	Volumenstrom
<i>v</i>	m/s	Geschwindigkeit
<i>w</i>	-	Intensitätsgewicht

Griechische Buchstaben

Symbol	Einheit	Bedeutung
α	$^{\circ}$	Öffnungswinkel
γ	-	Scherung
$\dot{\gamma}$	s^{-1}	Scherrate
γ'_c	s^{-1}	Parameter des Quemada Modells
η	$Pa \cdot s$	Viskosität
λ	-	Wechselwirkungsparameter
λ^*	-	modifizierter Wechselwirkungsparameter
μ	H/m	Permeabilität
σ	-	Standardabweichung
τ	Pa	Schubspannung
τ_0	Pa	Fließgrenze
ϕ	-	Anteil magnetischen Materials
χ	-	Suszeptibilität

Indizes

Index	Bedeutung
<i>0</i>	Ausgangswert
<i>a</i>	außen
<i>Brown</i>	Brown-Relaxation
<i>Ch</i>	Herstellerangabe der Chemicell GmbH
<i>DA</i>	Verdünnungsmedium
<i>DLS</i>	Dynamische Lichtstreuung
<i>eff</i>	effektiv
<i>Ext</i>	extern
<i>f</i>	Fluid
<i>FF</i>	Ferrofluid
<i>GW</i>	Grauwert
<i>H</i>	unter dem Einfluss eines Magnetfeldes
<i>H = 0</i>	ohne Magnetfeldeinfluss
<i>hyd</i>	hydrodynamisch
<i>i</i>	innen
<i>In</i>	initial
<i>Int</i>	Inneres
<i>K</i>	Kern
<i>korr</i>	korrigiert
<i>KP</i>	Kegel/Platte System
<i>KR</i>	Kapillarviskosimeter
<i>le</i>	lebensfähig
<i>m</i>	mittlere
<i>max</i>	maximal
<i>Mix</i>	Gemisch
<i>MRX</i>	Magnetorelaxometrie
<i>Néel</i>	Néel-Relaxation
<i>Newt</i>	Newtonsches
<i>norm</i>	normiert
<i>P</i>	Plasma
<i>Pa</i>	Partikel
<i>PP</i>	Platte/Platte System
<i>S</i>	Sättigung
<i>Se</i>	Searle
<i>T</i>	angestrebt
<i>Träg</i>	Trägerflüssigkeit

<i>un</i>	unendlich
<i>w</i>	Wand
<i>WR</i>	korrigiert nach Weissenberg

Konstanten

Symbol	Wert/Einheit	Bedeutung
μ_0	1,256637 N/A ²	Vakuumpermeabilität
k_B	$1,380648 \cdot 10^{-23}$ J/K	Boltzmann-Konstante

Abkürzungen

Abkürzung	Bedeutung
AG	Arbeitsgruppe bzw. Abteilung
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
Exp	Experimentell ermittelt
Fa	Firma
FFT	Schnelle Fourier-Transformation
Kap	Kapillare
SB	Schafblut
SR	Scherratengesteuertes Rheometer
Sim	Simuliert
TEM	Transmissionselektronenmikroskop

1 Einleitung und Motivation

Magnetische Flüssigkeiten, auch bezeichnet als Ferrofluide, sind Suspensionen magnetischer Nanopartikel in geeigneten Trägerflüssigkeiten [3]. Eine Verhinderung der Agglomeration aufgrund von Van-der-Waals-Wechselwirkungen der Partikel und somit eine Stabilisierung der Fluide wird mit Hilfe einer Oberflächenbeschichtung erreicht [3,4]. Diese Beschichtung umschließt entweder einzelne Partikel - in diesem Fall wird von sogenannten Einkernteilchen gesprochen - oder stabile Cluster mehrerer Einzelpartikel - bei diesem Aufbau wird die Kernstruktur als Mehrkernteilchen bezeichnet [5]. Die Besonderheit beider Arten magnetischer Flüssigkeiten liegt in der Möglichkeit einer zielgerichteten Veränderung derer Eigenschaften durch Applikation technisch einfach zu realisierender Magnetfelder [6]. Somit wird eine Vielzahl von Anwendungen magnetischer Flüssigkeiten ermöglicht, sowohl im technischen als auch im biomedizinischen Bereich.

Während Ferrofluide bereits seit einigen Jahrzehnten kommerziell erfolgreich beispielsweise zur Dichtung rotierender Wellen oder zur Verbesserung der Wärmeübertragung bei Lautsprechern eingesetzt werden [7], findet insbesondere die Möglichkeit der biomedizinischen Anwendung in den letzten Jahren ein reges Interesse [2, 8]. Aufgrund der vergleichsweise einfach zu erreichenden Biokompatibilität der Flüssigkeiten bei Verwendung von Wasser als Trägermedium [9] und Eisenoxid als magnetischem Material [10] sind kommerzielle Produkte bereits in der Magnetresonanztomographie etabliert [11, 12]. Neben diesem Einsatzbereich finden sich auch in der experimentellen Krebstherapie zwei wichtige Ansätze zum Gebrauch der Flüssigkeiten, besonders der Ferrofluide mit Mehrkernteilchen, auf welche im Folgenden gesondert eingegangen wird.

Ein Verfahren, welches sich im Bereich klinischer Forschung zunehmend etabliert, ist das magnetische Drug Targeting. Die magnetischen Nanopartikel werden bei diesem Ansatz als Träger für gekoppelte Chemotherapeutika verwendet. Nach intraarterieller Injektion der Flüssigkeit kann der Wirkstoff durch die Applikation eines magnetischen Feldes lokalisiert und an der benötigten Stelle angereichert werden [1]. Ergebnisse von Tierversuchen zeigten bereits vielversprechende Ergebnisse [13]. Eine zweite Methode zur potentiellen Anwendung magnetischer Flüssigkeiten in der Krebstherapie ist die magnetische Hyperthermie [14]. Nach lokaler Anreicherung der Ferrofluide im erkrankten Bereich wird ein magnetisches Wechselfeld appliziert.

Dies führt zur Energiedissipation und einer Erwärmung des erkrankten Bereiches, welche wiederum eine Zerstörung oder Schädigung des Tumors bewirkt [10, 15]. Die vorgestellten Anwendungen biokompatibler Ferrofluide im biomedizinischen Bereich setzen eine fundierte Kenntnis über das Verhalten der Flüssigkeiten voraus, um eine sichere und zuverlässige Verwendung zu garantieren. In diesem Zusammenhang ist auch die Viskosität - der Widerstand eines Fluides gegen Deformation - der Flüssigkeiten als wichtiger Einflussparameter zu nennen. Von Ferrofluiden des technischen Bereiches ist eine Viskositätsveränderung, verursacht durch die Applikation externer magnetischer Felder, bekannt und detailliert untersucht (u. a. [6, 16, 17, 18]). Für biokompatible Mehrkern-Ferrofluide hingegen ist bekannt, dass die Viskosität signifikant durch ein externes magnetisches Feld beeinflusst wird [19]. Allerdings sind die beeinflussenden Parameter noch nicht hinreichend untersucht. Auch eine eventuelle Wechselwirkung der magnetischen Nanopartikel mit Blut wurde auf experimenteller Basis noch nicht untersucht, eine Interaktion der Bestandteile des Blutes mit den Nanopartikeln kann demzufolge nicht ausgeschlossen werden.

Aus diesen Gegebenheiten entsteht die Notwendigkeit einer umfassenden Charakterisierung des Einflusses externer magnetischer Felder auf die Fließeigenschaften biokompatibler Ferrofluide. Diese umfasst einerseits die Verwendung sowie den Vergleich verschiedener rheologischer Methoden und andererseits den Einsatz verschiedener Verdünnungsmedien, um eine eventuelle Partikelinteraktion zu untersuchen.

Um eine Einordnung der gefundenen Ergebnisse zu ermöglichen findet im ersten Teil der Arbeit eine Aufarbeitung sowie eine wissenschaftliche Analyse der vorhandenen Literatur statt und die Thematik wird eingeführt. Diskutiert werden insbesondere der Aufbau und die Eigenschaften der magnetischen Flüssigkeiten, sowohl hinsichtlich experimenteller als auch theoretischer Betrachtungen, sowie der Wissenschaftsbeereich der Rheologie, welcher sich mit dem Fließen von Stoffen beschäftigt.

Anschließend werden die verwendeten Methoden detailliert vorgestellt. Der Fokus der vorgestellten Forschungsarbeit liegt auf einem speziell entwickelten Kapillarviskosimeter. Während Kapillarviskosimetrie bereits zur Charakterisierung von Ferrofluiden eingesetzt wird [20, 21, 22, 23], ermöglicht dieses anwendungsbezogene Untersuchungen des Verhaltens biokompatibler Ferrofluid unter dem Einfluss externer Magnetfelder durch die Auslegung der Parameterbereiche nahe den biomedizinisch relevanten Größen. Des Weiteren ermöglicht das speziell entwickelte Viskosimeter die Charakterisierung von Blut/Ferrofluid Gemischen ohne den Einfluss der Sedimentation, welche bei konventioneller Rotationsrheometrie einen kritischen Einfluss

auf die Resultate haben kann, durch eine dauerhafte Durchmischung des Fluides im Vorlagebehälter. Um Laborversuche zu ermöglichen findet stabilisiertes Schafblut als Verdünnungsmedium Einsatz um potentielle Wechselwirkungen mit den Ferrofluiden zu charakterisieren.

Um die Ergebnisse dieses neu entwickelten Kapillarviskosimeters einordnen und evaluieren zu können werden umfangreiche Experimente von Ferrofluiden mit Hilfe der in diesem Bereich etablierten Rotationsrheometrie vorgenommen. Es wird der Einfluss der Kernstruktur, des hydrodynamischen Durchmessers, der Magnetfeldstärke und der Konzentration detailliert untersucht und mit Daten in Zusammenhang gesetzt, die unter Einsatz mikroskopischer, magnetischer und optischer Messverfahren ermittelt wurden.

Die somit erworbene umfangreiche Kenntnis über das Verhalten der Flüssigkeiten im Magnetfeld wird im Folgenden zur Evaluierung der Ergebnisse des speziell entwickelten Kapillarviskosimeters genutzt. Anschließend werden Ergebnisse, gemessen unter Einsatz von Ferrofluid/Schafblut Mischungen, vorgestellt. Die Vermessung und Charakterisierung der Mischungen geht einher mit einer umfangreichen Stabilitätsbetrachtung, um eine Vergleichbarkeit der Messergebnisse sicherzustellen.

Weiterhin werden sowohl die reinen Ferrofluide als auch die Ferrofluid/Schafblut Mischungen mit einem speziellen lichtmikroskopischen Aufbau unter Einfluss eines externen magnetischen Feldes untersucht, um die Strukturbildung der Ferrofluidpartikel zu charakterisieren. Es wird ein Ansatz zur Quantifizierung der gefundenen Bildung kettenartiger Strukturen vorgestellt und verwendet, um den Einfluss der Magnetfeldstärke und der Applikationsdauer des magnetischen Feldes zu bewerten.

Zum Abschluss der Arbeit werden alle Ergebnisse in Zusammenhang gesetzt und detailliert diskutiert. Überdies wird ein Ausblick zu weiterführenden Untersuchungen gegeben, die eine noch tiefere Kenntnis der Wirkmechanismen und der zu erwartenden Effekte ermöglichen.

2 Magnetische Flüssigkeiten

Kolloidale Suspensionen ferro- oder ferrimagnetischer Teilchen in geeigneten Trägerflüssigkeiten werden als magnetische Flüssigkeiten oder Ferrofluide bezeichnet. Es handelt sich um sowohl im Schwere- als auch im Magnetfeld stabile Suspensionen. Eine Besonderheit dieser Flüssigkeiten ist die Möglichkeit der Beeinflussung einer Vielzahl physikalischer Eigenschaften, z. B. der Viskosität [3] oder der thermischen Leitfähigkeit [24,25], durch die Applikation eines Magnetfeldes. Diese Möglichkeit eröffnet eine Vielzahl technischer und biomedizinischer Anwendungen, welche zu einem immer weiter ansteigendem Interesse an magnetischen Flüssigkeiten im Verlaufe der letzten Jahre geführt haben [26,27].

2.1 Physikalische Grundlagen

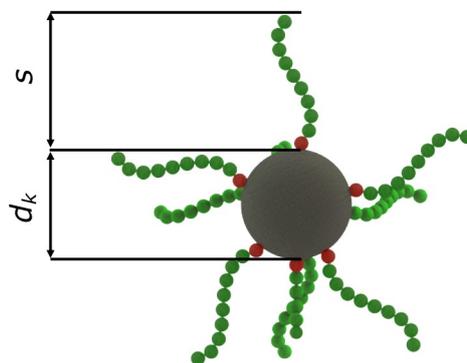
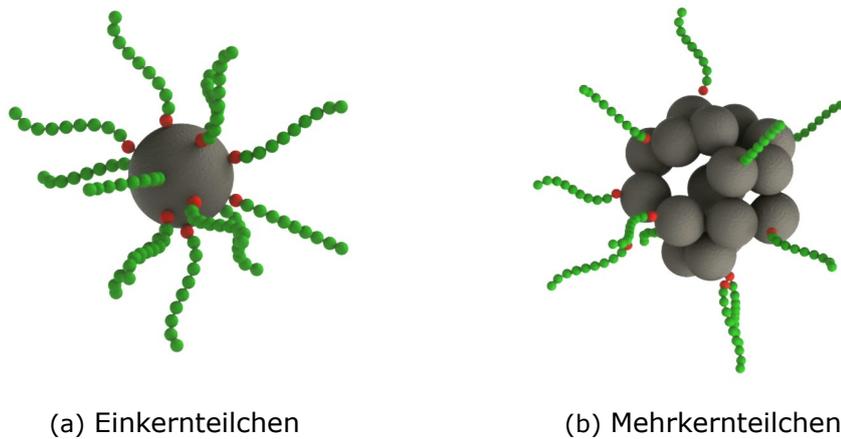


Abbildung 2.1: Prinzipieller Aufbau eines Ferrofluides. Es bezeichnet d_k den Kerndurchmesser und s die Dicke der Oberflächenbeschichtung.

Magnetische Flüssigkeiten bestehen aus suspendierten Partikeln, deren Kerndurchmesser im Bereich einiger Nanometer liegt. Um die gegenseitige Anziehung der Teilchen aufgrund der Van-der-Waals-Wechselwirkungen zu vermeiden müssen die Suspensionen stabilisiert werden. Einerseits kann hier die sterische Abstoßung als Prinzip verwendet werden [3, 4] - die Partikel werden von Molekülketten umgeben um eine Annäherung zu verhindern (siehe Abbildung 2.1) - oder andererseits die elektrostatische Abstoßung, die mittels einer Bedeckung der Partikel mit Ionen eine Coulomb-Abstoßung realisiert [28, 29].

Abgesehen von der Stabilisierung der Fluide gegen Van-der-Waals-Wechselwirkungen müssen weitere Voraussetzungen gegeben sein um ein stabiles Gemisch zu erhal-



(a) Einkernteilchen

(b) Mehrkernteilchen

Abbildung 2.2: Dargestellt ist eine nicht maßstäbliche Skizze der möglichen Kernbeschaffenheit von magnetischen Flüssigkeiten. (a) zeigt ein Einkernteilchen und (b) ein Mehrkernteilchen.

ten. Betrachtet man die Interaktion der Partikel muss weiterhin eine Dipol-Dipol Wechselwirkung ausgeschlossen werden. Bezüglich der Stabilität der Mischung darf unter Einfluss eines Magnetfeldes keine Separation der Partikel vorliegen - die magnetische Energie muss demzufolge geringer sein als die thermische Energie. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Sedimentation der Partikel im Schwerfeld.

Unter Einbeziehung dieser Aspekte kann eine stabile Suspension magnetischer Partikel bei einem Kerndurchmesser von $d_K = 10$ nm und einer Dicke der Oberflächenbeschichtung bei sterischer Stabilisierung von $s = 2$ nm erreicht werden [3, 6].

Bei den vorhergehenden Betrachtungen handelt es sich um sogenannte Eindomänenteilchen. Die magnetischen Kerne der Partikel besitzen lediglich eine magnetische Domäne [3]. Allerdings gibt es weitere Kernstrukturen magnetischer Partikel. Neben Mehrdomänenteilchen - Einzelpartikel mit mehreren magnetischen Domänen - existieren Mehrkernteilchen, welche im Rahmen dieser Arbeit von besonderem Interesse sind. Diese Kernstruktur zeichnet sich dadurch aus, dass mehrere Einzelpartikel, stabil agglomeriert, einen Kern bilden, welcher von der Oberflächenbeschichtung umgeben ist. Demzufolge weisen die Kerne dieser Struktur ebenfalls mehrere magnetische Momente auf. Der prinzipielle Aufbau ist in Abbildung 2.2 im Vergleich zu Einkernteilchen dargestellt. Ein Vorteil der Mehrkernteilchen liegt in den erreichbaren Kerndurchmessern. Während Einkernteilchen bei einem Durchmesser von $d_K > 20$ nm zu einer Agglomeratbildung neigen, können derartige Durchmesser durch Mehrkernteilchen erreicht werden [30]. Diese Suspensionen magnetischer Nanopartikel sind ebenfalls stabil und zeigen keine Agglomeration oder unmittelbare Sedimentation [31]. Auch weisen suspendierte Mehrkernteilchen trotz der vorliegenden vergleichsweise großen Kerndurchmesser keine Remanenz auf [32].

2.2 Magnetische Eigenschaften

Die physikalischen Eigenschaften von Ferrofluiden können bereits durch schwache externe magnetische Felder beeinflusst werden. Ursache ist die Magnetisierung der Nanopartikel in der Suspension. Diese verhalten sich superparamagnetisch: Die magnetischen Flüssigkeiten weisen nur eine Magnetisierung auf, wenn ein externes magnetisches Feld appliziert wird. Liegt kein externes magnetisches Feld vor sind auch die Fluide nicht magnetisiert - es liegt folglich keine magnetische Remanenz vor [33]. Diese Eigenschaft ist unter anderem wichtig für die Anwendung der Ferrofluide im biomedizinischen Bereich und konnte sowohl für Einkern- als auch für Mehrkernteilchen bei hinreichend kleinem Einzelpartikeldurchmesser nachgewiesen werden [11, 34].

Eine typische Magnetisierungskurve für ein Ferrofluid ist in Abbildung 2.3 dargestellt. Die Magnetisierung M der Probe ist über dem inneren magnetischen Feld H_{Int} aufgetragen. Die Magnetisierungskurve ermöglicht die Bestimmung einiger wichtiger physikalischer Parameter der Suspension. Die Sättigungsmagnetisierung M_S kann mittels einer linearen Regression über $1/H_{Int}$ berechnet werden, wodurch die Ermittlung des Volumenanteils magnetischen Materials ϕ_{Mag} unter Einbeziehung der spontanen Magnetisierung M_0 ermöglicht wird [3]:

$$\phi_{Mag} = \frac{M_S}{M_0}. \quad (2.1)$$

Ein weiterer wichtiger Parameter ist die Suszeptibilität χ , die ein Maß für die Ma-

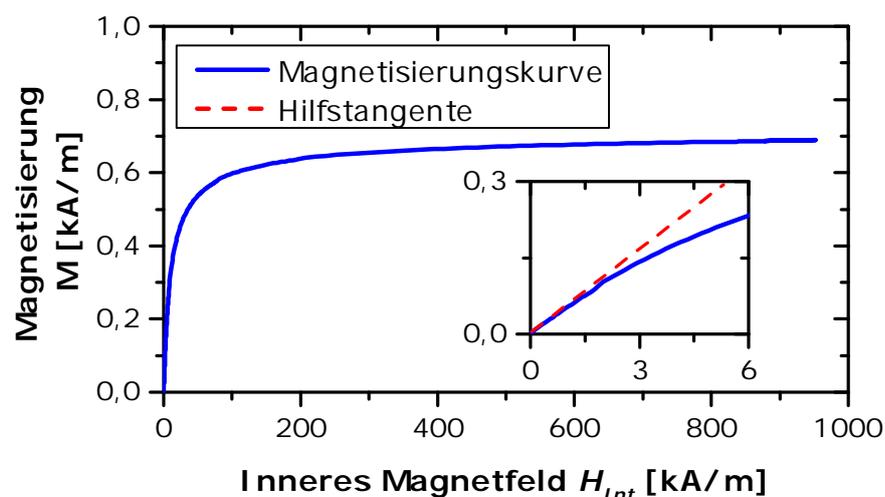


Abbildung 2.3: Magnetisierungskurve eines Ferrofluides. Es bezeichnet M die Magnetisierung und H_{Int} das innere magnetische Feld. Die Detailansicht verdeutlicht die Ermittlung der Anfangsuszeptibilität χ_{In} .

gnetisierbarkeit eines Stoffes ist [33]:

$$\chi = \frac{M}{H}. \quad (2.2)$$

Im Bereich niedriger Magnetfeldstärken kann eine Anfangsuszeptibilität χ_{In} über den Anstieg der experimentell ermittelten Daten, wie in Abbildung 2.3 dargestellt, ermittelt werden. Eine Berechnung kann unter Einbeziehung der Vakuumpermeabilität μ_0 , des magnetischen Momentes m , der Boltzmann-Konstante k_B und der Temperatur T erfolgen [3, 35]:

$$\chi_{In} = \frac{M_S \mu_0 m}{3 k_B T}. \quad (2.3)$$

Über die Berechnung des magnetischen Momentes m , welches die Stärke eines magnetischen Dipols beschreibt, kann unter Kenntnis der Anfangsuszeptibilität χ_{In} bei Annahme von Eindomänenteilchen der mittlere Kerndurchmesser d_{Kern} der magnetischen Teilchen bestimmt werden [3]:

$$d_{Kern} = \sqrt[3]{\frac{6m}{M_0 \pi}}. \quad (2.4)$$

Die aufgeführten Größen sind wichtige Parameter zur magnetischen Basischarakterisierung eines Ferrofluides.

Bei der Untersuchung magnetischer Flüssigkeiten in einem Magnetfeld ist allerdings die Abweichung des angelegten externen magnetischen Feldes H_{Ext} vom bisher verwendeten inneren magnetischen Feld H_{Int} zu beachten. Der Zusammenhang wird als Demagnetisierung bezeichnet. Die Stärke dieser Demagnetisierung ist einerseits von der Probengeometrie und andererseits von der Magnetisierung der Probe M abhängig und wird berechnet unter Verwendung des Demagnetisierungsfaktors N [33]:

$$H_{Int} = H_{Ext} - N \cdot M. \quad (2.5)$$

Der Demagnetisierungsfaktor wird beeinflusst durch die Probengeometrie und kann für bestimmte Formen approximiert werden. Für die vorliegende Arbeit ist einerseits

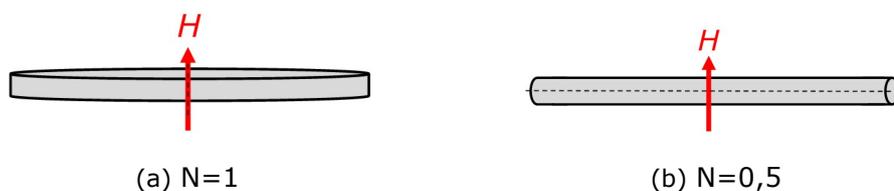


Abbildung 2.4: In der Arbeit verwendete Approximationen des Demagnetisierungsfaktors: (a) für eine Scheibe und (b) für eine Kapillare.

die Annäherung mit $N=1$ für eine dünne Scheibe mit senkrechtem Magnetfeld und andererseits die Approximation eines langen Kanals, ebenfalls senkrecht zum Magnetfeld, mit $N=0,5$ [36, 37, 38], relevant. Die beiden Fälle sind in Abbildung 2.4 dargestellt.

2.2.1 Magnetische Relaxation

Betrachtet man die bereits angesprochene Auswirkung magnetischer Felder auf Ferrofluide so handelt es sich um ein dynamisches Verhalten, welches in zwei grundlegende Mechanismen eingeteilt werden kann. Die Momente der Ferrofluid-Partikel m richten sich nach dem magnetischen Feld in Abhängigkeit vom Durchmesser der Partikel aus, entweder mittels der Néelschen oder der Brownschen Relaxation.

Der Néelsche Mechanismus, auch als magnetisch weiches Verhalten bezeichnet, ist durch die Rotation des magnetischen Moments innerhalb des Partikels charakterisiert. Die Berechnung der Zeitkonstante $t_{Néel}$ erfolgt unter Einbeziehung der Larmourfrequenz f_{lam} , der Anisotropiekonstante K_{An} sowie des Kernvolumens des Partikels V_{Kern} [39]:

$$t_{Néel} = f_{lam}^{-1} \cdot \exp\left(\frac{K_{An} V_{Kern}}{k_B T}\right). \quad (2.6)$$

Im Gegensatz ist die Brownsche Relaxation durch eine Ausrichtung des gesamten Partikels im Magnetfeld gekennzeichnet. Dieses Verhalten wird als magnetisch hart bezeichnet. Die Berechnung der Zeitkonstante t_{Brown} erfolgt mittels [40]:

$$t_{Brown} = \frac{3 V_{hyd} \eta_{Träg}}{k_B T}, \quad (2.7)$$

hier bezeichnet V_{hyd} das hydrodynamische Volumen der Partikel und $\eta_{Träg}$ die Viskosität des Trägermediums.

Bei Kombination beider Mechanismen kann die effektive Relaxationszeit t_{eff} mittels [41] errechnet werden:

$$\frac{1}{t_{eff}} = \frac{1}{t_{Brown}} + \frac{1}{t_{Néel}}. \quad (2.8)$$

Unter der Annahme von sphärischen Partikeln, einer Dicke der Oberflächenbeschichtung von $s = 15$ nm, einer Temperatur von 298 K, einer Viskosität der Trägerflüssigkeit von 1 mPa · s, einer Larmourfrequenz von 10^9 s⁻¹ und einer Anisotropiekonstante von 20 kJ/m³ [42] kann der in Abbildung 2.5 dargestellte Verlauf für die Relaxationszeiten errechnet werden. Die angenommenen Parameter können als gebräuchlich für biokompatible Ferrofluide betrachtet werden. Es wird deutlich, dass der kritische Durchmesser, ab welchem die Partikel einer Brownschen anstatt einer Néelschen Relaxation unterliegen, bei einem Kerndurchmesser von ca. $d_{Kern} = 17$ nm liegt.

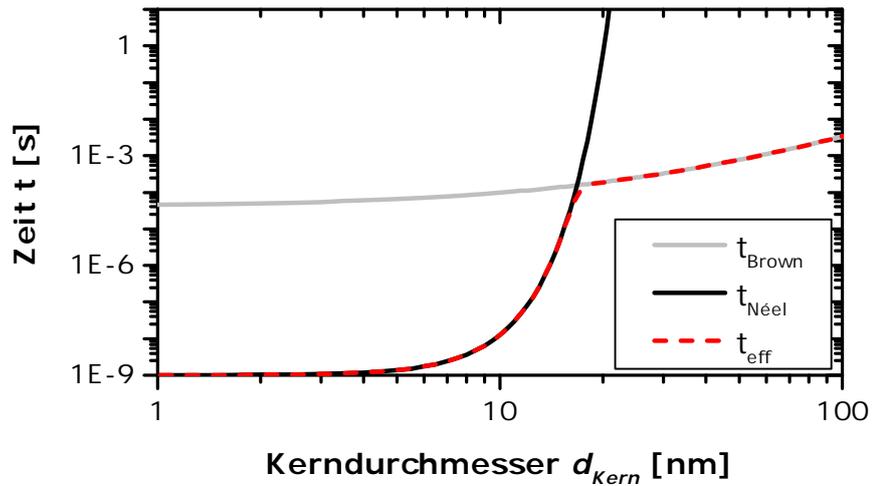


Abbildung 2.5: Relaxationszeiten der Ferrofluidpartikel in Abhängigkeit des Kerndurchmessers der Partikel d_{Kern} .

2.2.2 Magnetoviskoser Effekt

Die thermophysikalischen Eigenschaften von Ferrofluiden lassen sich durch den Einsatz einfach realisierbarer externer Magnetfelder signifikant verändern [6]. Zu diesen zielgerichtet manipulierbaren Eigenschaften zählt auch die Viskosität - der Widerstand einer Flüssigkeit gegen Deformation.

Wird eine Suspension magnetischer Partikel einer Scherströmung ausgesetzt er-

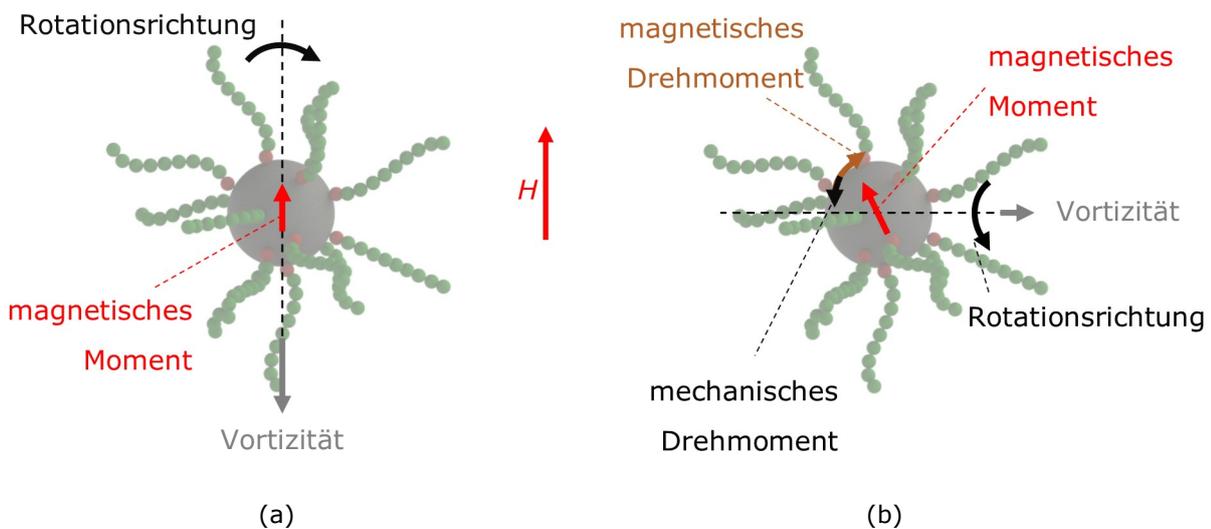


Abbildung 2.6: Skizze der Rotationsviskosität mit dem kollinearen Fall des magnetischen und des mechanischen Moments (a) sowie dem nicht-kollinearen Fall (b).

zeugt die viskose Reibung ein mechanisches Moment, welches zu einer Rotation der Teilchen führt. Gleichzeitig führt der Einfluss eines magnetischen Feldes zu einer Ausrichtung der Teilchen parallel zu der magnetischen Feldrichtung [33].

Liegt eine Kollinearität der magnetischen Feldrichtung und der Rotationsachse vor, kommt es zwar zu einer Ausrichtung der Teilchen, allerdings ohne eine durch das Magnetfeld verursachte Viskositäts-erhöhung. Die Ursache ist die Überlagerung der Momente (Abbildung 2.6 (a)). Liegt im Gegensatz eine nicht kollineare Ausrichtung vor, wirkt das durch das Magnetfeld verursachte Drehmoment dem mechanischen entgegen und die freie Rotation der Teilchen ist behindert (Abbildung 2.6 (b)). Es kann eine Erhöhung der Viskosität gemessen werden, die als Rotationsviskosität bezeichnet wird [43,44]. Eine Quantifizierung erfolgt über die relative magnetfeld-induzierte Viskositätsveränderung R mit der Viskosität ohne den Einfluss eines Magnetfeldes $\eta_{H=0}$ sowie der Viskosität unter Einfluss eines externen magnetischen Feldes η_H [6]:

$$R = \frac{\eta_H - \eta_{H=0}}{\eta_{H=0}}. \quad (2.9)$$

Ein erster experimenteller Nachweis erfolgte durch McTague [45] und eine quantitative theoretische Beschreibung durch Shliomis [43]. Spätere experimentelle Analysen Magnetit-basierter Ferrofluide zeigten allerdings weitaus höhere Viskositätsveränderungen unter dem Einfluss eines magnetischen Feldes im Vergleich zu den theoretisch erwarteten [16,44,46]. Des Weiteren konnte eine Scherratenabhängigkeit des Effektes nachgewiesen werden.

Diese starke Viskositäts-erhöhung der Ferrofluide kann nicht nur mit der bereits beschriebenen Rotationsviskosität erklärt werden. Die Ursache für die Viskositätsveränderung liegt in der Strukturbildung der Nanopartikel [16, 21], schematisch dargestellt in Abbildung 2.7. Bezeichnet wird dieses Phänomen als der magneto-viskose Effekt (MVE). Die gebildeten Strukturen können näherungsweise als Ketten betrachtet werden, welche unter dem Einfluss einer erhöhten Scherkraft aufbrechen und somit die Ursache der Scherratenabhängigkeit darstellen [16]. Ein Nachweis der Strukturbildung erfolgte mittels Neutronenkleinwinkelstreuung [18].

Zur Beschreibung der Intensität der wechselseitigen Beeinflussung der Teilchen, die zu der beschriebenen Strukturbildung führt, wird der Interaktionsparameter λ verwendet. Er beschreibt das Verhältnis der magnetischen Partikel-Partikel Interaktion zu der thermischen Energie der Partikel [3]:

$$\lambda = \frac{\mu_0 M_0^2 V_{Kern}}{24 k_B T}. \quad (2.10)$$

Eine Bildung von kettenartigen Strukturen der Nanopartikel kann lediglich erfolgen, wenn $\lambda > 1$ gilt. Daraus folgt entsprechend Gleichung 2.10 ein minimaler kritischer

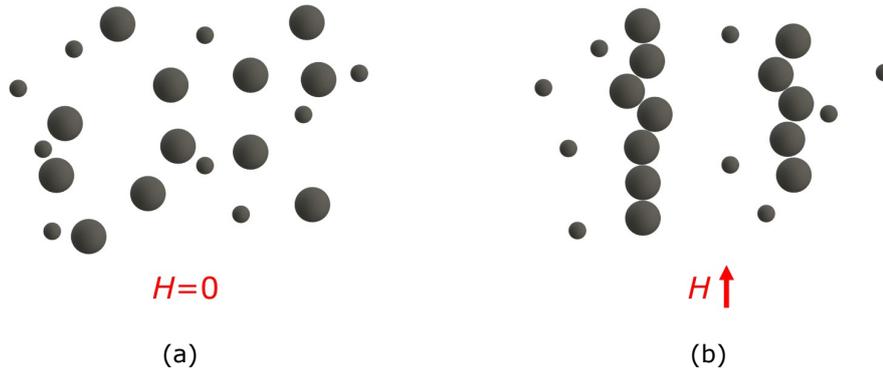


Abbildung 2.7: Skizze der Kettenbildung in magnetischen Flüssigkeiten. Auf die Darstellung der Oberflächenbeschichtung wird verzichtet. Während (a) den Fall ohne ein externes Magnetfeld darstellt, bilden sich in Fall (b) durch den Einfluss eines Magnetfeldes ab einem kritischen Partikeldurchmesser kettenähnliche Strukturen.

Durchmesser, ab welchem eine Interaktion und damit eine Strukturbildung der Partikel stattfinden kann, wie in Abbildung 2.7 dargestellt.

Bei dieser Betrachtung wird die Dicke der Oberflächenbeschichtung allerdings vernachlässigt. Diese ist ein wichtiger Einflussparameter, welcher die mögliche Interaktion der Partikel signifikant beeinflusst. Es resultiert die Einführung des modifizierten Interaktionsparameters λ^* unter Betrachtung der Dicke der Oberflächenbeschichtung s [17]:

$$\lambda^* = \left(\frac{d_{\text{Kern}}}{d_{\text{Kern}} + 2s} \right)^3 \cdot \lambda. \quad (2.11)$$

Der vorgestellte modifizierte Interaktionsparameter erlaubt eine Abschätzung der Größenordnung des magnetoviskosen Effektes eines Ferrofluides, allerdings lediglich für Einkernteilchen mit einer magnetischen Domäne.

Zur Bestimmung des Interaktionsparameters von Mehrdomänenteilchen kann ein weiterer Ansatz verwendet werden, der ebenfalls auf dem Verhältnis der Interaktionsenergie und der thermischen Energie der Partikel basiert [47]:

$$\lambda_{\text{MD}} = \frac{\pi \mu_0 \mu_f \beta^2 (d_{\text{Kern}}/2)^3 H_{\text{Ext}}^2}{2 k_B T} \quad \text{mit} \quad \beta = \frac{\mu_{p_a} - \mu_f}{\mu_{p_a} + 2\mu_f}, \quad (2.12)$$

unter Einbeziehung der relativen Permeabilität des Fluids μ_f und der relativen Permeabilität der Partikel μ_{p_a} . Die Erweiterung zu λ_{MD}^* erfolgt äquivalent λ^* nach Gleichung 2.11.

Es ist Gegenstand der Untersuchungen dieser Arbeit ob dieser für Mehrdomänenteilchen konzipierte Ansatz aufgrund des ähnlichen magnetischen Aufbaus ebenfalls zur Beurteilung der Interaktion von Ferrofluiden mit Mehrkernteilchen verwendet werden kann.

2.3 Anwendung

Magnetische Flüssigkeiten haben in den letzten Jahren sowohl im technischen als auch im biomedizinischen Bereich zur Verbesserung zahlreicher Anwendungen sowie zur Erschließung neuartiger Einsatzgebiete geführt. Im Folgenden sind exemplarische Einsatzszenarien aufgeführt. Zur Erarbeitung eines vollständigen Überblicks sei auf andere Arbeiten verwiesen (u. a. [2, 7, 26, 48]).

2.3.1 Technische Anwendung

Die Möglichkeit der zielgerichteten Beeinflussung wichtiger Eigenschaften von Ferrofluiden mittels externer Magnetfelder wird in einer Vielzahl technischer Anwendungen genutzt. Unter anderem können die Flüssigkeiten als Dämpfer [7] oder auch als Schmiermittel [49] verwendet werden. Im Fokus der technischen Anwendung stehen allerdings zwei bewährte Einsatzszenarien, in denen sich die magnetischen Flüssigkeiten bereits etablieren konnten. Auf diese wird im Folgenden eingegangen.

Kühlung von Lautsprechern

Ferrofluide werden zur Kühlung von Lautsprechern, wie in Abbildung 2.8 dargestellt, erfolgreich eingesetzt [50]. Die Wärme, die von den Schwingspulen erzeugt wird, kann bei konventioneller Bauweise schwer abtransportiert werden. Die Verwendung normaler Flüssigkeiten ist aufgrund der schlechten Fixierbarkeit nicht möglich. Ferrofluide hingegen können durch den Einsatz starker Permanentmagnete fixiert werden und führen so durch die höhere Wärmeübertragung zu einer gesteigerten Leistung und einem geringeren Klirrfaktor von Tieftönern [51].

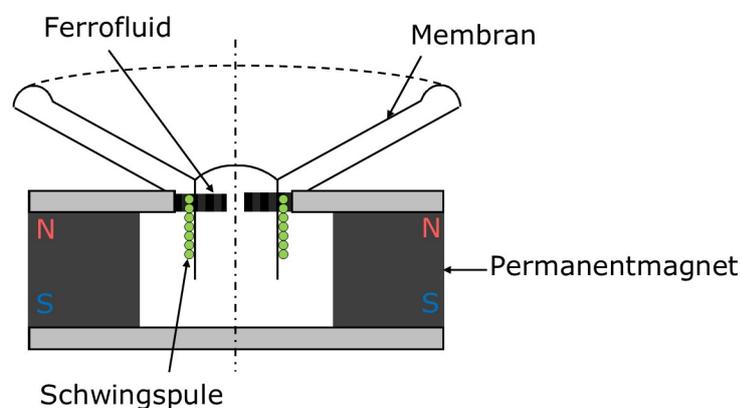


Abbildung 2.8: Skizze eines Lautsprechers, bei dem Ferrofluide zur Kühlung eingesetzt werden.

Dichtung rotierender Wellen

Eine weitere wichtige Anwendung ist die Dichtung von Wellen mittels Ferrofluiden, wie schematisch in Abbildung 2.9 dargestellt. Es wird eine nicht magnetische Welle von Permanentmagneten umgeben, wodurch ein starker Magnetfeldgradient in dem Spalt zwischen Gehäuse und Welle erzeugt wird. In diesen Spalt wird ein Ferrofluid eingebracht, welches fixiert bleibt [52]. Gegenüber konventionellen Dichtungen bestehen Vorteile unter anderem in der geringen Reibung und den hohen Druckdurchbruchpunkten [6, 52]. Anwendung finden sie zum Beispiel im Bau von Festplattenlaufwerken sowie in der Raumfahrt [26].

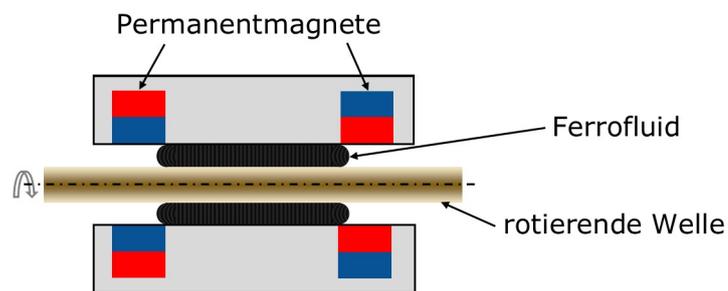


Abbildung 2.9: Schematische Darstellung der Dichtung einer rotierenden Welle unter Verwendung von Ferrofluiden.

2.3.2 Biomedizinische Anwendung

Die Möglichkeit, biokompatible Ferrofluide zu synthetisieren, ermöglicht eine Vielzahl biomedizinischer Anwendungen. Während magnetische Flüssigkeiten, insbesondere Resovist® [53], bei der Magnetresonanztomographie seit einigen Jahren erfolgreich und weitgehend komplikationslos als Kontrastmittel eingesetzt werden [11, 54] und vergleichbare Ferrofluide nach wie vor weiterentwickelt und verbessert werden [12, 55, 56], sind einige neue Ansätze zum biomedizinischen Einsatz entstanden.

Eine Idee ist die Verwendung eines ferrofluidbasierten Medikaments bei der Spinalanästhesie. Durch die Fixierung des Medikaments mittels externer Magnetfelder kann eine ungewollte Verteilung in andere Wirbelsäulensegmente verhindert werden [57].

Ein weiteres Einsatzkonzept liegt bei der Behandlung von Glaukomen vor. Der Augeninnendruck könnte demzufolge durch ein auf Ferrofluiden basierendem und mittels Mikromagneten gesteuertem Ventil reguliert werden [58].

Neben diesen Ansätzen und weiteren, lediglich konzeptionellen, wie zum Beispiel der Verwendung als Unterstützung künstlicher Muskeln [9] oder als Herzpumpe [59], gibt es vor allem bei der Behandlung von Krebs das Potential mittels magnetischer Flüssigkeiten bestehende Konzepte zu verbessern [2, 8]. Im Folgenden werden zwei wichtige Anwendungen, die magnetische Hyperthermie sowie das magnetische Drug Targeting, detailliert vorgestellt.

Magnetische Hyperthermie

Hyperthermie im Allgemeinen bezeichnet die Überwärmung eines gesamten Körpers beziehungsweise lokaler Bereiche. Zur Behandlung von Krebs wurden in der Medizin zahlreiche Verfahren zum Einsatz dieser Methode gefunden [15].

Eine Möglichkeit ist die Verwendung magnetischer Flüssigkeiten [14]. Das Prinzip basiert auf einer hohen Konzentration magnetischer Nanopartikel im Tumor, erreicht mittels direkter Injektion im erkrankten Gewebe oder mittels einer Anreicherung durch magnetische Felder beziehungsweise chemische Interaktion [48, 60]. Anschließend wird ein magnetisches Wechselfeld mit biokompatiblen Parametern appliziert [10, 61]. Energiedissipationsprozesse werden ausgelöst, die zu einer Erwärmung des umliegenden erkrankten Gewebes führen (Abbildung 2.10). Abhängig von der Kernstruktur sind diese entweder durch Ummagnetisierungsvorgänge bei Eindomänenteilchen oder durch die Wandverschiebung bei Mehrdomänenteilchen verursacht [10]. Die folgende Temperaturerhöhung führt abhängig von der resultierenden Temperatur zu einer Gewebeschädigung (41-46°C) oder zu einer Zerstörung der Zellen [15, 62].

Aktuelle Forschung beschäftigt sich unter anderem mit der Evaluation geeigneter Nanopartikel [10, 63, 64], den beeinflussenden Parametern der jeweiligen Heizrate [65, 66] sowie der Wärmeverteilung in Tumorphantomen [67, 68]. Experimente unter Verwendung von Tieren zeigten bereits das Potential des Verfahrens auf [69, 70, 71]. Weiterhin wurden bereits erste klinische Experimente durchgeführt [72, 73].

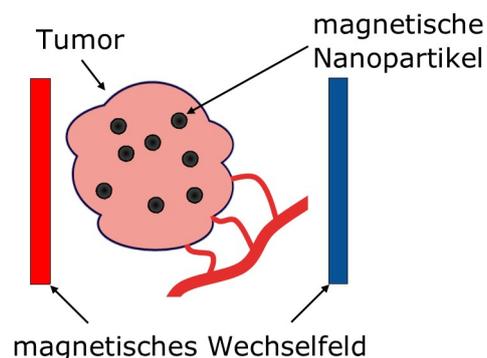


Abbildung 2.10: Prinzip der magnetischen Hyperthermie: im Tumor angereicherte magnetische Nanopartikel werden mittels externer magnetischer Wechselfelder erwärmt.

Magnetisches Drug Targeting

Betrachtet man die derzeitige Krebstherapie mittels Chemotherapeutika ist ein wichtiges Problem die dezentrale, systemische Injektion der Medikation. Daraus folgen starke Nebenwirkungen aufgrund der Verteilung der Wirkstoffe im gesamten Körper und nicht nur im erkrankten Bereich.

Ziel des magnetischen Drug Targetings (MDT) ist die Anreicherung der Chemotherapeutika im erkrankten Bereich. Das Prinzip wurde bereits in den siebziger Jahren entdeckt [74] und bis zum heutigen Zeitpunkt weiterentwickelt [1, 75]. Es beruht auf der Kopplung des Chemotherapeutikums an magnetische Nanopartikel, die nach intraarterieller Injektion im Tumor mit Hilfe externer Magnetfelder angereichert werden. Das Prinzip ist in Abbildung 2.11 dargestellt.

Das magnetische Drug Targeting befindet sich noch im Stadium medizinischer Forschung. Unter Einsatz von Tierversuchen konnten bereits vielversprechende Ergebnisse erzielt werden [13]. Klinische Experimente der Phase I [76] sowie weitere Experimente mit menschlichen Probanden [77] deuten auf eine sichere Anwendung mit dem Potential weiterer Verbesserungen. Demzufolge kann eine Steigerung der Effektivität der Anreicherung durch eine Anpassung der Partikelgröße erreicht werden, womit unter anderem die Zirkulationszeit der Partikel im menschlichen Organismus beeinflusst wird [78].

Laborexperimente [79,80,81] und begleitende Simulationen [82] weisen allerdings auf die mannigfaltigen Einflussfaktoren der Targeting Effizienz hin, welche für eine potentielle klinische Anwendung in Betracht zu ziehen sind.

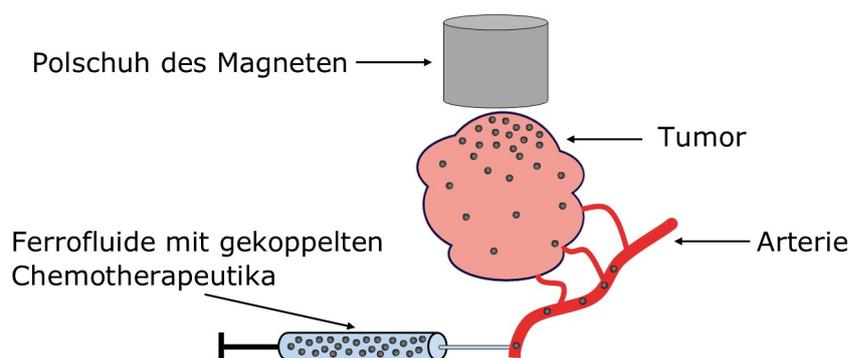


Abbildung 2.11: Schematische Skizze des magnetischen Drug Targetings. Die an die magnetischen Nanopartikel gekoppelten Chemotherapeutika werden intraarteriell injiziert und mittels eines externen Magnetfeldes im Tumor angereichert.

2.4 Biokompatibilität

Während dies im Bereich technischer Anwendung von untergeordnetem Interesse ist, wird für die Verwendung einer magnetischen Flüssigkeit im biomedizinischen Bereich eine Biokompatibilität des Fluides sowie der suspendierten Nanopartikel vorausgesetzt. Es darf demzufolge keine Toxizität der Flüssigkeit sowie ihrer einzelnen Komponenten vorliegen.

Wenn der Kern der Partikel aus Eisenoxid besteht [10,83,84] ist dieser als biokompatibel zu betrachten.

Wichtig ist ebenfalls die Oberflächenbeschichtung aufgrund ihres unmittelbarem Kontakts zu den Zellen des jeweiligen Organismus. Es findet eine Vielzahl verschiedener chemischer Verbindungen zur Stabilisierung der Nanopartikel Einsatz, welche sich als biokompatibel erwiesen haben. Dazu zählen unter anderem Dextran [85,86], Stärke [87,88], Fettsäure [83], Polyethylene Glycol [89,90] sowie eine Kombination von Laurinsäure und Albumin [56].

Als Trägermedium für die stabilisierten Nanopartikel wird im biomedizinischen Bereich üblicherweise Wasser verwendet [9].

Es wird deutlich, dass für einen erfolgreichen Einsatz magnetischer Flüssigkeiten in der Biomedizin eine Vielzahl von potentiellen Einflussfaktoren bekannt sein muss, um die Effektivität und Sicherheit der Anwendungen gewährleisten zu können. Zu diesen Faktoren zählen unter anderem auch die Viskosität und die Fließeigenschaften der Fluide, auf welche im Folgenden gesondert eingegangen wird.

3 Rheologie

Rheologie - abgeleitet aus dem griechischen „rheos“, „das Fließen“ - bezeichnet die Wissenschaft der Deformation und des Fließens von Körpern unter dem Einfluss externer Kräfte [91]. Die Kenntnis über das Fließverhalten von Stoffen ist von besonderem Interesse in einer Vielzahl von Industriezweigen und kann bei der Verarbeitung von Lebensmitteln, Plastiken, Farben, Ölen oder Tinten einen großen Einfluss aufweisen [91, 92, 93, 94]. Im biomedizinischen Bereich kann unter anderem das rheologische Verhalten von Blut als Indikator für bestimmte Krankheitsbilder herangezogen werden [95, 96].

Die in all diesen Bereichen verwendeten Materialien können hinsichtlich ihrer Reaktion auf externe Kräfte in zwei Kategorien eingeteilt werden: ideale Festkörper und ideale Fluide. Bei Ersteren erfolgt eine vollkommene Zugrückgewinnung der Deformationsenergie, sie verhalten sich elastisch. Ideale Fluide hingegen unterliegen einer irreversiblen Deformation, sie fließen und nach Entfallen der angelegten Spannung erfolgt keine Zurückgewinnung der Deformationsenergie. Dieses Fließen bezeichnet demzufolge eine fortwährende Deformation eines Materials unter Einwirkung externer Kräfte [91].

Reale Stoffe verhalten sich allerdings weder ideal elastisch noch ideal viskos. Es kann immer von einer Kombination der Eigenschaften ausgegangen werden, einem viskoelastischen Verhalten [97, 98].

3.1 Flüssigkeitsmodelle

Für typische Flüssigkeiten hat sich die Beschreibung der Fließeigenschaften unter Vernachlässigung der elastischen Eigenschaften als zweckmäßig herausgestellt, da letztere auf die phänomenologischen Eigenschaften lediglich geringen Einfluss aufweisen. Es resultiert der zentrale Parameter, die bereits im vorhergehenden Kapitel angesprochene Viskosität η . Diese bezeichnet den Widerstand einer Flüssigkeit gegen eine Deformation. Im Folgenden werden drei wichtige Flüssigkeitsmodelle detailliert vorgestellt, die diese Viskosität in Abhängigkeit verschiedener Parameter beschreiben. Diese Modelle finden zur Beschreibung der Fließeigenschaften einer Vielzahl von Fluiden Anwendung, wie unter anderem Wasser oder Blut.

3.1.1 Newtonsches Modell

Grundlage rheologischer Betrachtungen ist ein von Isaac Newton (1642-1726) eingeführtes Gedankenexperiment. Dieses ist in Abbildung 3.1 schematisch dargestellt. Es befindet sich eine Flüssigkeit zwischen zwei horizontalen Platten unendlicher Ausdehnung. Die obere Platte wird mit einer Kraft F und der daraus resultierenden Geschwindigkeit v_0 bewegt. Es kann die Viskosität η eingeführt werden als Proportionalitätsfaktor, welcher die durch die Kraft F auf die Fläche A bewirkte Deformation des Fluides in Zusammenhang setzt mit dem Abstand der Platten h und der Geschwindigkeit v_0 [91, 99]:

$$\frac{F}{A} = \eta \cdot \frac{v_0}{h}. \quad (3.1)$$

Die wirkende Scherrate $\dot{\gamma}$ wird errechnet aus der zeitlichen Ableitung der Scherung γ , schematisch dargestellt in Abbildung 3.2:

$$\dot{\gamma} = \gamma \cdot \frac{1}{dt} = \frac{dx}{dy} \cdot \frac{1}{dt} = \frac{dv}{dy} = \frac{v_0}{h}. \quad (3.2)$$

Es folgt die Newtonsche Grundgleichung unter Verwendung der Schubspannung τ :

$$\frac{F}{A} = \tau = \eta \cdot \dot{\gamma}. \quad (3.3)$$

Es handelt sich um einen linearen Zusammenhang zwischen Schubspannung und Scherrate mit einer konstanten Viskosität η , welche den Widerstand der Flüssigkeit gegen eine Deformation repräsentiert [91].

Ausgehend von diesem Newtonschen Grundmodell kann das Verhalten einer Vielzahl von Flüssigkeiten, unter anderem von Wasser und Ölen [98], beschrieben werden. Allerdings existieren Fluide, die zum Beispiel eine Lastabhängigkeit der Viskosität oder eine sogenannten Fließgrenze aufweisen. Für derartige Flüssigkeiten werden andere Modelle zur Beschreibung der Fließeigenschaften verwendet. Zwei dieser Flüssigkeitsmodelle werden in den nachfolgenden Kapiteln detailliert vorgestellt.

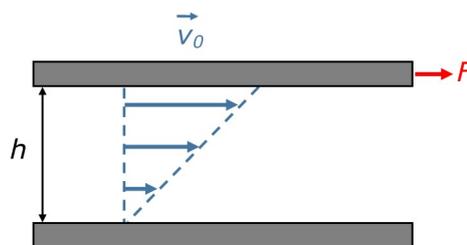


Abbildung 3.1: Newtonsches Gedankenexperiment: eine Flüssigkeit befindet sich zwischen zwei horizontalen Platten mit dem Abstand h . Die obere Platte wird durch die Kraft F mit der Geschwindigkeit v_0 bewegt.

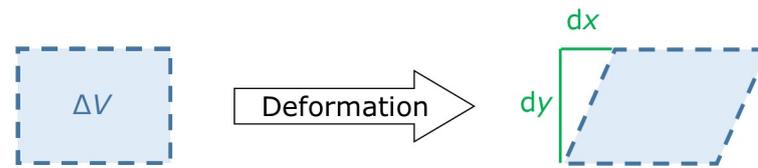


Abbildung 3.2: Schematische Darstellung der Deformation eines Volumenelements ΔV .

3.1.2 Herschel-Bulkley Modell

Ein empirisches Modell zur Beschreibung des Fließverhaltens von Flüssigkeiten ist das Herschel-Bulkley Modell. Es wird bereits seit den 1920er Jahren verwendet um nicht-Newtonsches Verhalten von Flüssigkeiten zu charakterisieren [100].

Das Modell ermöglicht die Darstellung einer scherratenabhängigen Viskosität in Abhängigkeit dreier Parameter: des Fließindex n , des Konsistenzparameters k sowie der Fließgrenze τ_0 [100, 101]:

$$\tau = \tau_0 + k \cdot \dot{\gamma}^{(n)}. \quad (3.4)$$

Die Auswirkungen der Parameter n und τ_0 sind in Abbildung 3.3 dargestellt.

Ist $\tau_0 > 0$, so existiert eine Fließgrenze des Fluides. Demzufolge muss eine Mindestschubspannung erreicht werden, um ein Fließen der Flüssigkeit zu ermöglichen.

Der Fließindex n bestimmt das prinzipielle Fließverhalten der Flüssigkeit. Ein Newtonsches Verhalten, respektive eine konstante Viskosität, liegt vor, wenn $n = 1$

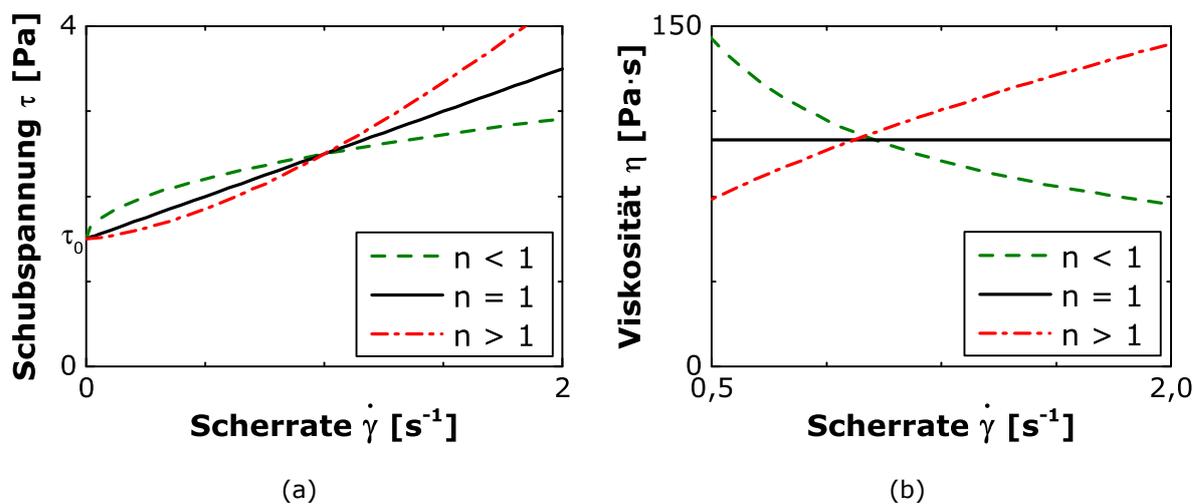


Abbildung 3.3: Einfluss der Parameter τ_0 (Fließgrenzen) und n (Fließindex) auf den Verlauf der Schubspannung τ (a) und der Viskosität η (b) bei Verwendung des Herschel-Bulkley Modells.

vorliegt. Bei gleichzeitiger Existenz einer Fließgrenze liegt ein Zusammenhang vor, der dem Bingham Modell entspricht [98].

Ist der Fließindex $n < 1$ kann von einem scherverdünnenden Verhalten gesprochen werden: die Viskosität sinkt mit steigender Scherrate. Dies ist typisch für Polymerlösungen, Suspensionen oder Emulsionen [91].

Liegt ein Fließindex $n > 1$ ohne eine Fließgrenze τ_0 vor, verhält sich die Flüssigkeit scherverdickend. Die Viskosität steigt mit steigender Scherrate. Dieses Verhalten kann in hochkonzentrierten Dispersionen wie zum Beispiel Stärkelösungen beobachtet werden [102].

3.1.3 Quemada Modell

Ein rheologisches Modell zur Beschreibung der Fließfunktion von Suspensionen ist das Quemada Modell [103]. Blut, sowohl menschliches als auch tierisches, kann ebenfalls als Suspension betrachtet werden: Die roten Blutkörperchen sowie weitere feste Bestandteile sind im Blutplasma suspendiert.

Während in der Vergangenheit zahlreiche verschiedene Modelle zur rheologischen Beschreibung von Blut verwendet wurden wie das Casson Modell [104] oder das Ree-Eyring Modell [105], erzielt das Quemada Modell ein gutes Ergebnis auch bei hohen Scherraten und ist demzufolge zu bevorzugen [104]. Nach [103] errechnet sich die Schubspannung τ :

$$\tau = \eta_p \left[1 - \frac{1}{2} k_Q \cdot Hct \right]^{-2} \cdot \dot{\gamma}. \quad (3.5)$$

Dabei bezeichnet η_p die Plasma-Viskosität und Hct den Hämatokrit-Gehalt. Der Parameter k_Q kann interpretiert werden als der reziproke Wert des Volumenanteils, welcher von roten Blutkörperchen besetzt werden kann [104]:

$$k_Q = \frac{k_0 + k_{un} \sqrt{\dot{\gamma}/\dot{\gamma}'_c}}{1 + \sqrt{\dot{\gamma}/\dot{\gamma}'_c}}. \quad (3.6)$$

Die Berechnung erfolgt unter Verwendung von k_0 sowie k_{un} , welche die begrenzenden Werte bei einer gen Null (k_0) und gen Unendlich (k_{un}) gehenden Scherrate darstellen. Die Rouleaux Formation bzw. Degradation wird mittels des Faktors $\dot{\gamma}'_c$ berücksichtigt [104]. Dieser Parameter beschreibt die Tendenz der roten Blutzellen zur Bildung von Agglomeraten [106]. Es handelt sich um einen reversiblen Prozess der zur Ausbildung kettenartiger Stapel der roten Blutkörperchen führt.

3.2 Rheometrie

Rheometrie bezeichnet experimentelle Untersuchungsmethoden zur Bestimmung rheologischer Größen. Ziel ist der Einsatz experimenteller Aufbauten, welche vergleichsweise einfache Strömungssituationen erzeugen und so einen Rückschluss auf die in den vorhergehenden Abschnitten genannten Modellparameter der zu untersuchenden Flüssigkeit erlauben [91].

Zwei wichtige, im Folgenden vorgestellte, Methoden sind einerseits die Rotationsrheometrie und andererseits die Kapillarviskosimetrie.

3.2.1 Rotationsrheometrie

Rotationsrheometer zeichnen sich durch einen rotierenden Messkörper oder eine rotierende Wandung in einer Fluidprobe aus. Es kann zwischen einer Vielzahl von Prinzipien und Geometrien unterschieden werden. Allen gemein ist, dass die zentralen Messgrößen das Drehmoment, die Drehzahl und die Normalkraft umfassen. Eine Unterscheidung bezüglich der Rheometertypen kann in scherratengesteuerte sowie schubspannungsgesteuerte Rheometer erfolgen. Während erstere leichter zu realisieren sind besitzen letztere die Möglichkeit eine Fließgrenze zu bestimmen [98].

Hinsichtlich der möglichen Messgeometrien werden einige zentrale Berechnungsgrundlagen der eingesetzten Systeme im Folgenden vorgestellt.

Platte/Platte System

Das Platte/Platte System ist schematisch in Abbildung 3.4 dargestellt. Es besitzt über dem Querschnitt eine variable Scherrate. Die maximale Scherrate $\dot{\gamma}_{pp}$ wird am Rand der Geometrie vorgefunden und berechnet sich unter Verwendung des

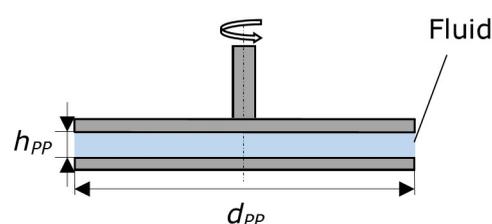


Abbildung 3.4: Schematische Skizze des Platte/Platte Systems. Der Plattenabstand wird durch h_{pp} beschrieben und deren Durchmesser durch d_{pp} .

Plattenabstandes h_{PP} , des Durchmessers d_{PP} und der Drehzahl n_D [91]:

$$\dot{\gamma}_{PP} = \frac{\pi d_{PP} n_D}{h_{PP}}. \quad (3.7)$$

Liegt ein Newtonsches Flüssigkeitsverhalten vor (siehe Kapitel 3.1.1) kann die Schubspannung $\tau_{PP,Newt}$ mit dem Drehmoment M_D berechnet werden mittels:

$$\tau_{PP,Newt} = \frac{2 M_D}{\pi r_{PP}^3} \quad \text{mit} \quad r_{PP} = \frac{d_{PP}}{2}. \quad (3.8)$$

Ist dies nicht der Fall - zeigt sich ein scherverdünnendes oder scherverdickendes Verhalten des Fluides - besteht die Notwendigkeit einer Korrektur nach Weissenberg [91]. Es resultiert die korrigierte Schubspannung $\tau_{PP,WR}$ [98]:

$$\tau_{PP,WR} = \frac{\tau_{PP,Newt}}{4} \cdot \left[3 + \frac{dM_D}{d\dot{\gamma}_{PP}} \right]. \quad (3.9)$$

Die Korrektur nicht-Newtonscher Fluide wird notwendig aufgrund der bereits genannten variablen Scherrate über dem Radius [98].

Vorteile des Platte/Platte Systems liegen in einem geringen benötigten Flüssigkeitsvolumen, einer einfachen Kalibrierung des Systems sowie einem geringem Risiko vom Sekundärströmung [91]. Nachteilig ist die nicht konstante Scherrate, welche die Interpretation und Auswertung von Messdaten erschwert, sowie die Gefahr der Evaporation der Messflüssigkeit aufgrund der geringen Fluidvolumina [98].

Kegel/Platte System

Das Kegel/Platte System (Abbildung 3.5) besitzt gegenüber dem Platte/Platte System den Vorteil einer konstanten Scherrate $\dot{\gamma}_{KP}$ über dem gesamten Querschnitt. Die Berechnung dieser Scherrate erfolgt mittels des Öffnungswinkels α_{KP} sowie der Drehzahl n_D :

$$\dot{\gamma}_{KP} = \frac{2 \pi n_D}{\alpha_{KP}} \cdot \left(1 - \alpha_{KP}^2 + \frac{\alpha_{KP}^2}{3} \right). \quad (3.10)$$

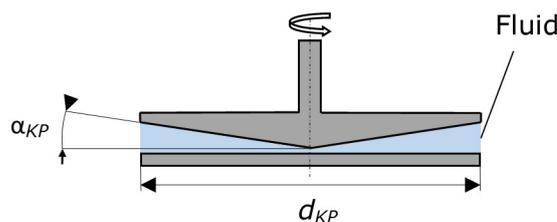


Abbildung 3.5: Schematische Skizze des Kegel/Platte Systems. Es bezeichnet α_{KP} den Öffnungswinkel und d_{KP} den Kegeldurchmesser.

Für rheologische Untersuchungen werden sehr kleine Winkel $\alpha_{KP} < 1^\circ$ verwendet [98]. Die Gleichung 3.10 kann demzufolge genähert werden:

$$\dot{\gamma}_{KP} \approx \frac{2\pi n_D}{\alpha_{KP}}. \quad (3.11)$$

Die jeweilige Schubspannung errechnet sich unter Kenntnis des Drehmoments M_D [91]:

$$\tau_{KP} = \frac{3M_D}{2\pi r_{KP}^3} \quad \text{mit} \quad r_{KP} = \frac{d_{KP}}{2}. \quad (3.12)$$

Vorteile des Systems bestehen in der konstanten Scherrate und dem geringen benötigten Fluidvolumen. Nachteilig ist allerdings eine, verglichen mit dem Platte/Platte System, komplexe Kalibrierung und Fertigung der Geometrie. Des Weiteren kann es bei der Messung dünnflüssiger Fluide aufgrund hoher notwendiger Drehzahlen zur Bildung von Sekundärströmen kommen, welche zu einer fälschlichen Auslegung der Messergebnisse als scherverdickendes Verhalten führen können [91]. Ein weiteres Problem ist ebenfalls die Evaporation aufgrund der geringen Fluidvolumina.

Searle System

Weitere mögliche Geometrien zur rheologischen Charakterisierung von Flüssigkeiten umfassen koaxiale Zylindersysteme. Diesbezüglich ist eine Unterscheidung in zwei Systeme vorzunehmen. Einerseits in Couette-Systeme, es rotiert der äußere der Zylinder, und andererseits in Searle-Systeme, wie in Abbildung 3.6 dargestellt, hier rotiert der innere der beiden Zylinder. Ein Vorteil verglichen mit den vorgestellten Kegel/Platte beziehungsweise Platte/Platte Systemen liegt in der größeren Fluidmenge, wodurch eine geringere Anfälligkeit der Messung gegenüber Evaporation entsteht. Ein Nachteil hingegen ist die nicht konstante, sondern variablen Scherrate. Für geringe Spaltbreiten kann allerdings eine annähernd konstante Scherrate angenommen werden [91]. In diesem Fall kann diese Scherrate $\dot{\gamma}_{Se}$ mittels der Drehzahl n_D , dem Radius des inneren Zylinders $r_{i,Se}$ und dem Radius des äußeren Zylinders $r_{a,Se}$ berechnet werden [91]:

$$\dot{\gamma}_{Se} = \pi n_D \frac{r_{a,Se} + r_{i,Se}}{r_{a,Se} - r_{i,Se}}. \quad (3.13)$$

Die jeweilige Schubspannung τ_{Se} ergibt sich unter Kenntnis des Drehmoments M_D sowie der Zylinderhöhe L_{Se} [91]:

$$\tau_{Se} = \frac{M_D}{2\pi r_{i,Se} L_{Se}}. \quad (3.14)$$

Die auftretenden Randeffekte am Boden des Zylinders können durch einen Abschluss des Innenzylinders im unteren Bereich in Kegelform minimiert werden [91].

Im oberen Bereich können Randeﬀekte durch Überfüllung der Geometrie vermieden werden [98]. Beide Maßnahmen sind in Abbildung 3.6 bereits schematisch dargestellt.

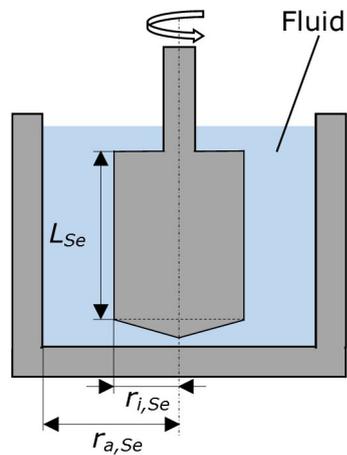


Abbildung 3.6: Schematische Skizze des Searle Systems. Der Parameter L_{Se} definiert die Höhe des rotierenden Zylinders und $r_{i,Se}$ dessen Durchmesser. Der äußere Zylinder wird durch den Radius $r_{a,Se}$ beschrieben.

3.2.2 Kapillarviskosimetrie

Bei der Kapillarviskosimetrie fließt eine Flüssigkeit laminar mit einem bestimmten Volumenstrom \dot{V} durch eine dünne Kapillare. Dabei entsteht gemäß dem Gesetz nach Hagen-Poiseuille eine Druckdifferenz Δp . Diese beeinflusst die jeweilige Wandschubspannung in der Kapillare $\tau_{KR,w}$, welche errechnet wird mit dem Durchmesser der Kapillare d_{KR} und deren Länge l_k [91]:

$$\tau_{KR,w} = \frac{\Delta p d_{KR}}{4l_k}. \quad (3.15)$$

Die Viskosität η_{KR} des gemessenen Fluides kann unter Kenntnis der Wandscherrate $\dot{\gamma}_{KR,w}$ errechnet werden [91]:

$$\eta_{KR} = \frac{\tau_{KR,w}}{\dot{\gamma}_{KR,w}}. \quad (3.16)$$

Die entsprechende Wandscherrate ergibt sich für eine Newtonsche Flüssigkeit zu [91]:

$$\dot{\gamma}_{KR,w} = \frac{32\dot{V}}{\pi d_{KR}^3}. \quad (3.17)$$

Liegt allerdings kein Newtonsches Flüssigkeitsverhalten vor, muss eine Korrektur der Scherrate nach Weissenberg-Rabinowitsch erfolgen [98]. Die korrigierte Wandscherrate $\dot{\gamma}_{KR,w,korr}$ kann mittels

$$\dot{\gamma}_{KR,w,korr} = \frac{1}{4} \dot{\gamma}_{KR,w} \cdot \left[3 + \frac{1}{n_{KR}} \right] \quad (3.18)$$

berechnet werden [91]. Der Parameter n_{KR} entspricht dem Fließindex, wenn das Fließverhalten des Fluids durch das Power-Law Modell beschrieben werden kann [91]. Das Power-Law Modell ist äquivalent dem vorgestellten Herschel-Bulkley Modell (Kapitel 3.1.2), allerdings ohne eine vorhandene Fließgrenze. Eine alternative Berechnung des Parameters n_{KR} in diesem Zusammenhang kann unter Verwendung des Volumenstromes \dot{V} und der Druckdifferenz Δp erfolgen [91]:

$$n_{KR} = \frac{d \ln \Delta p}{d \ln \dot{V}}. \quad (3.19)$$

Auch bei der Kapillarviskosimetrie können Randeffekte das Messergebnis signifikant beeinflussen. Unter anderem können Ein- und Auslaufeffekte der Kapillare die Messung der Druckdifferenz Δp und damit der Wandschubspannung $\tau_{KR,w}$ beeinflussen [98]. Eine Korrektur nach Bagley kann erfolgen [98], allerdings sind die Effekte ab einem Verhältnis der Länge der Kapillare zum Kapillardurchmesser von ≥ 100 vernachlässigbar [91].

3.3 Blutrheologie

Blut ist ein wichtiger Bestandteil höher entwickelter Lebewesen. Es dient unter anderem als Transportmedium für Vitamine, Nährstoffe, Sauerstoff und Stoffwechselprodukte. Weiterhin besitzt Blut im Organismus die Funktion der Blutgerinnung bei Verletzungen, eine Milieufunktion sowie eine Abwehrfunktion [107].

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sind besonders die Fließeigenschaften des Blutes sowie dessen mikroskopischer Aufbau interessant. Diese Bereiche werden in den folgenden Kapiteln behandelt.

3.3.1 Aufbau

Blut besteht aus zwei Komponenten: Blutplasma sowie zelluläre Bestandteile. Es handelt sich bezüglich des Flüssigkeitstyps demzufolge vereinfacht um eine Suspension.

Blutplasma ist der flüssige Anteil und besteht zu 90 gew.-% aus Wasser, zu 8 gew.-% aus Eiweißen und zu 2 % aus sonstigen kleinmolekularen Substanzen [108].

Die zellulären Bestandteile umfassen Blutplättchen (Thrombozyten), weiße Blutkörperchen (Leukozyten) und rote Blutkörperchen (Erythrozyten). Letztere besitzen, bezogen auf alle zellulären Bestandteile im Blut, einen Volumenanteil von über 99 vol.-%. Ein Basiswert des Blutbildes ist demzufolge auch der Hämatokritwert, welcher den Anteil roter Blutkörperchen im Körper beschreibt. Im gesunden menschlichen Organismus liegt dieser bei 42 - 47 vol.-% des Blutes, abhängig von Geschlecht und Alter [107, 108].

Tierisches Blut, insbesondere Schafblut, besitzt vergleichbare makroskopische Eigenschaften, weist allerdings unter anderem abweichende Hämatokritwerte [109] und Erythrozytengrößen [110] auf. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wird Schafblut als Verdünnungsmedium der Ferrofluide verwendet aufgrund der mit menschlichem Blut vergleichbaren Viskosität in einem großen Scherratenbereich [111].

3.3.2 Gerinnungshemmung

Eine wichtige Funktion von Blut im lebendigen Organismus ist die Gerinnung, als Hämostase bezeichnet. Diese kann in zwei Vorgänge unterteilt werden: Eine Gefäßverengung, welche zum Verschluss einer Wunde führt, und eine sekundäre Häm-

stase, die den Verschluss durch eine Bildung von Fibrin-Fäden verstärkt [107].

Der Mechanismus der Gerinnung erschwert Laborversuche signifikant. Um diese zu ermöglichen müssen dem Blut zur Gerinnungshemmung Antikoagulanzen beigegeben werden, welche in einer Vielzahl zur Verfügung stehen. Neben Natrium-Citrat und Heparin wird auch Ethylendiamintetraacetat (EDTA) in der Medizin häufig verwendet. Die Stoffe unterscheiden sich in ihrer chemischen Wirkung stark. Die jeweilige Auswahl ist dabei von der Zielstellung der Analyse abhängig. Ein Faktor ist hier die Blutzellenmorphologie, welche von vielen Antikoagulanzen beeinflusst werden kann. Bei Verwendung von EDTA bleibt diese allerdings unverändert [112].

Deshalb wird im Rahmen dieser Arbeit EDTA stabilisiertes Schafblut verwendet, um die Morphologie der roten Blutkörperchen nicht zu beeinflussen. Somit können eventuelle Interaktionen der suspendierten Bestandteile des Blutes mit den Nanopartikeln des Ferrofluides auch im Bezug auf lebende Organismen, respektive unstabilisiertem Blut, bewertet werden.

3.3.3 Rheologische Herausforderungen

Neben den bereits angesprochenen Problemen bezüglich der Gerinnung von Blut bei der Durchführung von Laborexperimenten stellen rheologische Untersuchungen eine gesonderte Herausforderung dar.

Das Messergebnis der Fließkurven ist stark von der verwendeten Messgeometrie und den eingestellten Parametern, wie dem Plattenabstand bei dem Platte/Platte System, abhängig [113]. Bei Verwendung von koaxialen Zylindersystemen kann es außerdem zur Ausbildung einer Plasmaschicht am Rand kommen, woraus ein zu geringes gemessenes Drehmoment resultiert [114]. Bei der Auslegung der Messregime ist weiterhin die Sedimentation der zellulären Bestandteile zu beachten, welche aus dem Suspensionscharakter des Blutes mit einer vergleichsweise hohen Feststoffbeladung resultiert [114]. Demzufolge sind eine Vielzahl von rheologischen Experimenten mit jeweils verschiedenen Rahmenbedingungen notwendig, um eine umfassende Aussage über das Fließverhalten von Blut zu ermöglichen.

Bei der Interpretation der Ergebnisse sollte außerdem beachtet werden, dass trotz der Antikoagulation der Proben eine Differenz des Fließverhaltens bei Untersuchung *ex vivo*, außerhalb des Organismus, und *in vivo*, innerhalb des Organismus, vorliegt [115].

4 Experimentelle Aufbauten

Um eine umfassende Charakterisierung der vorliegenden Ferrofluide zu ermöglichen werden verschiedene Rheometer verwendet. Diese ermöglichen die Ermittlung der Fließeigenschaften von Flüssigkeiten, auch unter Einwirkung eines externen Magnetfeldes, in verschiedenen Konfigurationen hinsichtlich der Strömungssituation sowie des Messaufbaus. Zur Aufklärung mikrostruktureller Besonderheiten wird weiterhin ein Mikroskopie-Setup vorgestellt und eingesetzt, welches ebenfalls Messungen unter dem Einfluss externer magnetischer Felder ermöglicht.

4.1 Haake MARS III Magnetmesszelle

Zur Vermessung magnetischer Flüssigkeiten in einem Rotationsrheometer wurde eine am Lehrstuhl für Magnetofluidodynamik, Mess- und Automatisierungstechnik der TU Dresden entworfene und gefertigte Magnetmesszelle für das kommerzielle Rheometer Haake MARS III (Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, USA) verwendet. Das Rheometer ermöglicht Drehmomentmessungen in einem Bereich von $0,01 \mu\text{Nm}$ bis 200mNm in einem Drehzahlbereich von 10^{-7}min^{-1} bis 1500min^{-1} [116]. Aufgrund des modularen Designs können verschiedene Messgeometrien und Module verwendet werden. Zur Vermessung magnetischer Flüssigkeiten können allerdings aufgrund konstruktiver Gegebenheiten keine kommerziell verfügbaren Messgeome-

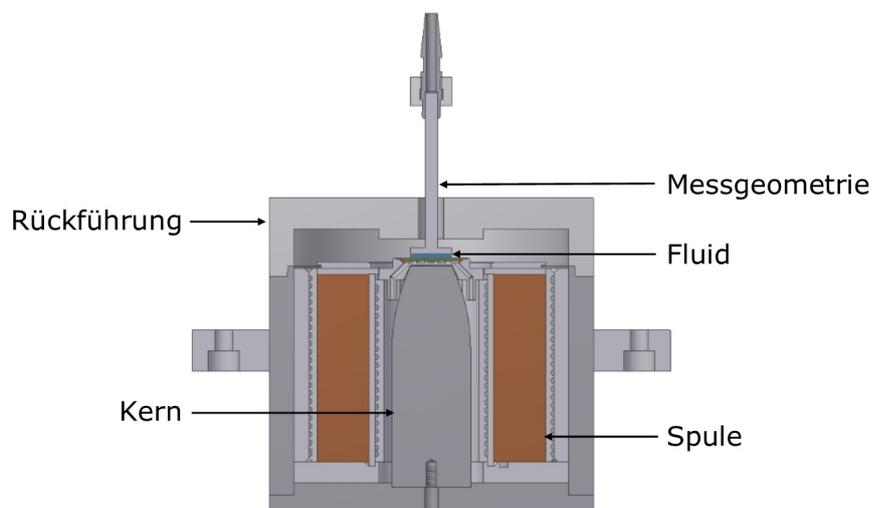


Abbildung 4.1: Schnittbild der speziell entwickelten Magnetmesszelle des Haake MARS III.

trien verwendet werden, stattdessen wurden speziell gefertigte Platte/Platte Geometrien mit einem Durchmesser von 20 mm und 25 mm eingesetzt.

Die Applikation des magnetischen Feldes erfolgt mittels der in Abbildung 4.1 dargestellten Konfiguration. Mithilfe einer Spule wird ein magnetisches Feld erzeugt. Dieses wird über ein Joch homogen durch das Messvolumen, in welchem die Flüssigkeit platziert wird, geleitet. Über eine Rückführung erfolgt der Schluss der magnetischen Feldlinien. Im Folgenden Abschnitt wird der Verlauf und die Homogenität des erzeugten Magnetfeldes separat diskutiert.

Magnetfeldkonfigurationen

Um eine exakte Charakterisierung magnetischer Flüssigkeiten zu ermöglichen wird ein homogenes Magnetfeld über dem gesamten Flüssigkeitsvolumen benötigt. Aufgrund der Zielstellung starke Magnetfelder zu erzeugen und der konstruktiven Gegebenheiten ist im verwendeten Setup die Anwendung einer Helmholtz Anordnung, welche ein sehr homogenes Feld ermöglicht [117], schwer realisierbar. Verwendet wird das bereits genannte System (Abbildung 4.1) unter Einsatz eines Spulenkerns sowie eines Jochs. Es ist demzufolge mit einer höheren Magnetfeldinhomogenität im Vergleich zu einer Helmholtz-Anordnung zu rechnen, allerdings können weitaus stärkere magnetische Felder bei gleichen Strömen realisiert werden.

Unter Verwendung der Software FEMLAB 3.1 (COMSOL Inc., Burlington, USA) wurde eine Simulation des Magnetfeldes durchgeführt. Das Ergebnis ist in Abbildung 4.2 dargestellt. Der Ausschnitt stellt den Messspalt dar, in welchem das zu messende Fluid eingebracht wird. Es wird ersichtlich, dass das magnetische Feld im relevanten Volumen homogen scheint. Eine detaillierte Quantifizierung kann mittels Betrachtung der Daten in den Diagrammen 4.3 (a) und (b) erfolgen.

Die Abbildungen verdeutlichen, dass die Magnetfeldstärke im Messvolumen in Ab-

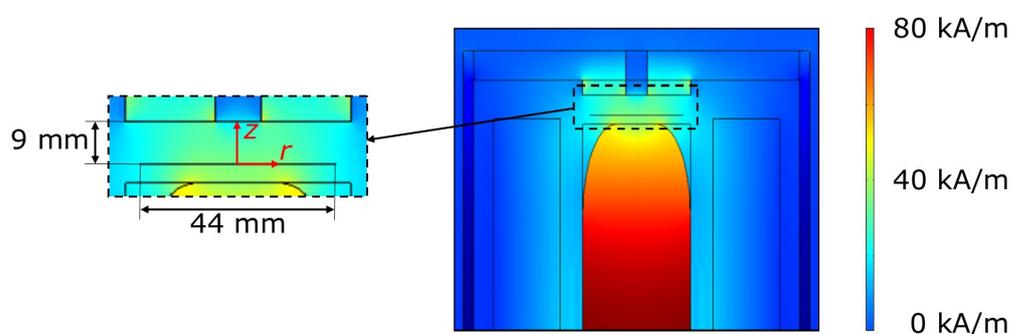


Abbildung 4.2: Simulation mit FEMLAB 3.1 der Magnetfeldstärke in der speziell entwickelten Magnetmesszelle. Der Ausschnitt zeigt eine Detaildarstellung der Messkammer, in welcher das Fluid platziert wird.

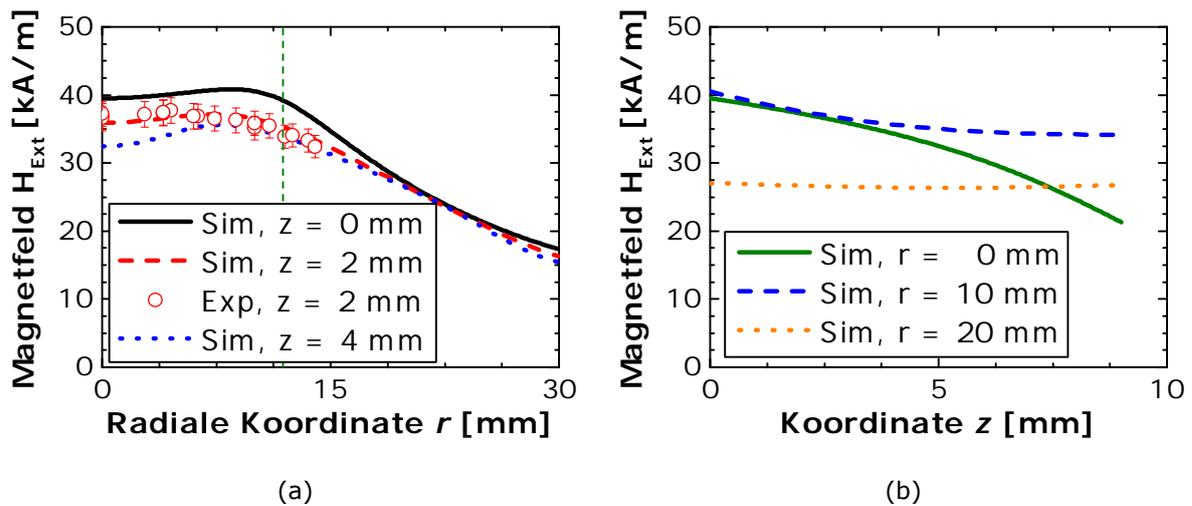


Abbildung 4.3: Dargestellt sind detaillierte Ergebnisse der Simulation des Magnetfeldes (Sim) sowie exemplarische Messergebnisse (Exp). Abbildung (a) zeigt die Abhängigkeit der Magnetfeldstärke vom Radius r , wobei die eingezeichnete vertikale Linie in (a) die maximale Ausdehnung der Messgeometrie kennzeichnet, und (b) von der Höhe z . Die Koordinaten r und z sind in Abbildung 4.2 definiert.

hängigkeit von der radialen Position (Abbildung 4.3 (a)), sowie von der Höhe (Abbildung 4.3 (b)), variiert. Bei Verwendung der Messgeometrie mit einem Durchmesser von 20 mm kann demzufolge bei einer Spalthöhe des Platte/Platte Systems von 0,2 mm von einem Magnetfeld mit einer Homogenität von 97 % ausgegangen werden. Bei Verwendung des Platte/Platte Systems mit einem Durchmesser von 25 mm und identischer Spalthöhe sinkt diese Homogenität auf 95 %. Gemäß der Simulationsdaten sinkt mit steigender Höhe des Messspaltes die Homogenität des Feldes stark ab während mit einer geringeren Spalthöhe von einem homogeneren Feld ausgegangen werden kann.

Ein Abgleich mit experimentellen Messdaten erfolgte unter Verwendung eines Gauss-/Teslameters FH51 (Fa. Magnet-Physik, Köln, Deutschland). Die Ergebnisse sind ebenfalls in Abbildung 4.3 (a) dargestellt und zeigen eine Übereinstimmung der gemessenen Magnetfeldstärken mit den Ergebnissen der Simulation im Rahmen der Messgenauigkeit.

Bezüglich des Spaltabstandes wurden Messungen bei Werten zwischen $h_{pp} = 0,2$ mm und $h_{pp} = 1$ mm durchführt. Hinsichtlich des magnetoviskosen Effektes (MVE) konnte eine quantitative und qualitative Übereinstimmung der Resultate nachgewiesen werden, allerdings steigt der relative Fehler mit steigendem Spaltabstand h_{pp} an. Deshalb wurden die dargestellten Daten bei einem Abstand von $h_{pp} = 0,2$ mm ermittelt.

4.2 Scherratengesteuertes Rheometer

Um eine detaillierte Vermessung der rheologischen Eigenschaften von Ferrofluiden auch im Bereich niedriger Scherraten zu ermöglichen wird in dieser Arbeit ein speziell entwickeltes scherratengesteuertes Rheometer (SR) [118] verwendet.

Eine Besonderheit ist die Messgeometrie mit einem Durchmesser von 76 mm. Diese besitzt oberhalb der eigentlichen Geometrie, von welcher sowohl Kegel/Platte als auch Platte/Platte Systeme zur Verfügung stehen, einen Couette-Bereich mit einem geringeren Außendurchmesser, wie im Ausschnitt in Abbildung 4.4 dargestellt. Bei einer Überfüllung der Messgeometrie mit Fluid ist das in diesem Bereich übertragene Drehmoment zwei Größenordnungen geringer als das im eigentlichen Messbereich aufgenommene. Der Vorteil besteht in einer Vermeidung der Entnetzung der Messgeometrie [118], welche durch eine Oberflächeninstabilität von Ferrofluiden [3] entstehen kann.

Eine genaue Messung des Drehmoments wird über eine Luftlagerung erreicht um Einflüsse durch Reibung zu verhindern. Der eingesetzte Drehmomentsensor ermöglicht Messungen in einem Bereich von 10^{-5} Nm bis 10^{-2} Nm [118].

Die Platzierung der Messgeometrie innerhalb der Messzelle erfolgt mittels einer Jus-

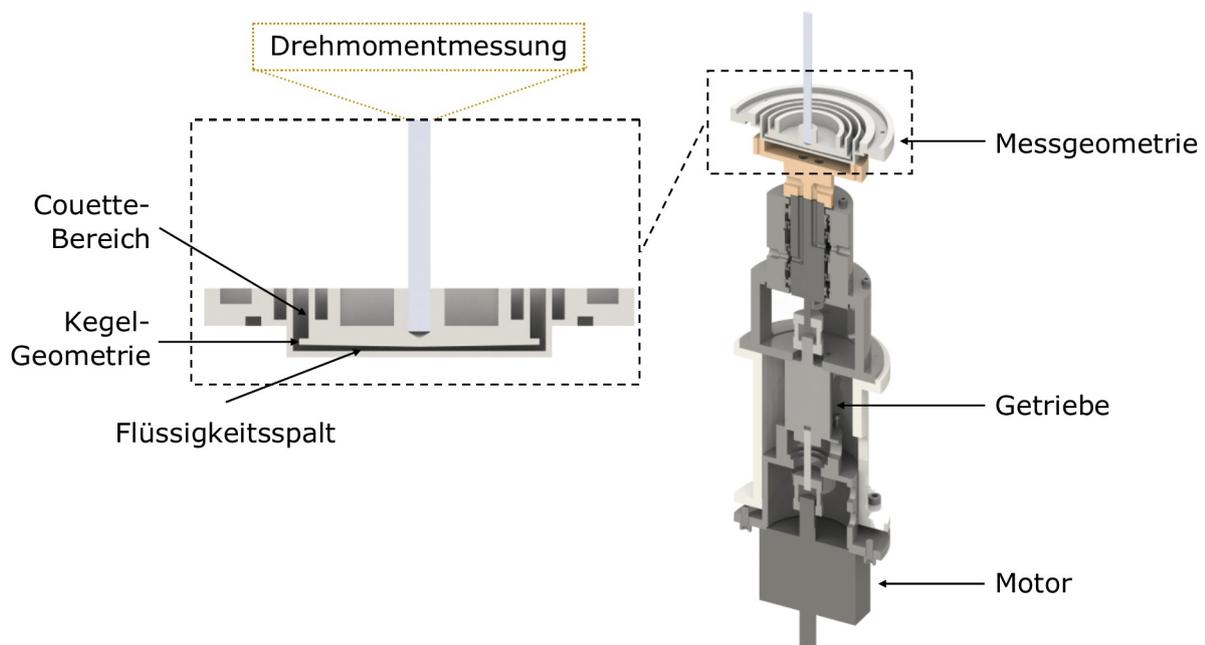


Abbildung 4.4: Rendering des Scherratengesteuerten Rheometers. Der Ausschnitt zeigt detailliert die Messgeometrie sowie die Messzelle, in welcher die Flüssigkeit platziert wird. Das Getriebe kann ohne eine Demontage des Gerätes ausgetauscht werden.

tageinheit mit einer Genauigkeit von bis zu $1\ \mu\text{m}$ und einer Parallelität von bis zu $0,1\ \mu\text{rad}$ [118]. Während diese Messgeometrie im oberen Teil des Rheometers starr ist wird die unterhalb gelegene Messzelle durch einen Motor über ein Getriebe rotiert. Eine Neugestaltung dieses Antriebes unter Einsatz austauschbarer Getriebe ermöglicht sehr hohe Drehzahlen von bis zu $2,7\ \text{Hz}$ bei einer minimalen Rotationsfrequenz von $2 \cdot 10^{-5}\ \text{Hz}$ unter Verwendung verschiedener Getriebe. Der Drehzahlbereich kann durch weitere Getriebe mit differenzierten Übersetzungsverhältnissen weiter variiert werden. Der neue Aufbau des Rheometers ist in Abbildung 4.4 dargestellt.

Die Applikation eines homogenen magnetischen Feldes erfolgt über ein Helmholtz Spulen-Setup [118]. Die maximale magnetische Feldstärke im Flüssigkeitsspalt liegt bei $35\ \text{kA/m}$. Die Temperierung erfolgt lediglich an der unteren Messzelle über Thermostate mit einer Präzision von $\Delta 0,05\ \text{K}$ [118].

4.3 Kapillarviskosimeter

Bei der Charakterisierung von Ferrofluiden können neben den Rotationsrheometern auch Kapillarviskosimeter verwendet werden (z. B. [20,21,22,23]). Für die Bestimmung der rheologischen Eigenschaften in einem Parameterbereich, welcher möglichst nah an einer potentiellen biomedizinischen Anwendung liegt, sowie bei einer anwendungsnahen Strömungssituation, wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit ein spezielles Kapillarviskosimeter entwickelt und gefertigt. Im Folgenden wird auf dessen Prinzip und die verwendeten Auslegungskriterien eingegangen.

4.3.1 Prinzip

Die Flüssigkeit wird durch eine Kapillare mittels einer angeschlossenen Spritzenpumpe (LA100, Landgraf Laborsysteme HLL GmbH, Langenhagen, Deutschland) gezogen. Ein Vorteil dieses Ansaugens ist, dass der Vorratsbehälter auf der entgegengesetzten Seite der Kapillare konstant bewegt werden kann. Diese konstante Bewegung wird mittels eines Taumelmischers (VWR Taumelmischer, VWR, Darmstadt, Deutschland) realisiert, welcher darauf ausgelegt ist eine einheitliche Suspension von Blutkomponenten zu erhalten.

Die Druckdifferenz über der Kapillare bei einem konstanten Volumenstrom \dot{V} wird mittels des hydraulischen Prinzips, wie in Abbildung 4.5 dargestellt, gemessen. Eine Membran separiert die zu messende Flüssigkeit von einem Öl. Dieses Öl (M10, Bayer AG, Leverkusen, Deutschland) überträgt die Druckdifferenz an einen Sensor, der außerhalb des Magnetfeldes platziert werden kann und so nicht durch die starken applizierten magnetischen Feldstärken beeinflusst wird. Es wird ein Differenzdruck-

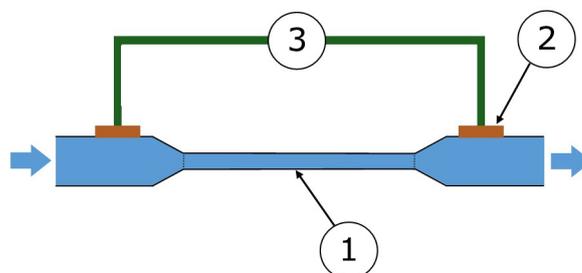


Abbildung 4.5: Dargestellt ist eine Prinzipskizze des Kapillarviskosimeters. Es bezeichnet (1) die Kapillare, (2) die Membran, welche das zu messende Fluid und das Hydraulikfluid zur Übertragung des Messsignals separiert, und (3) die Position des Differenzdrucksensors [119].

sensor (AMS 4711-0005-D, Amsys GmbH, Deutschland) mit einem Messbereich von 0 – 5 mbar bei einem Messfehler von $\pm 1\%$ eingesetzt.

Zur Gewährleistung einer konstanten Temperatur im Messaufbau ist die Kapillare von einem temperierten Wasserbad umgeben. Um Ein- und Auslauf sowie das Fluidreservoir werden flexible, temperierte Schläuche gewickelt. Messungen biokompatibler Ferrofluide wurden bei einer Temperatur von 37°C , der menschlichen Körpertemperatur, durchgeführt.

Eine fotografische Aufnahme des Kapillarviskosimeters, allerdings ohne Fluid Zu- und Ableitungen sowie ohne angeschlossene Hydraulikleitungen, ist in Abbildung 4.6 abgebildet. Zusätzlich verdeutlicht das Rendering des Viskosimeters in Abbildung 4.7 den Aufbau [119].



Abbildung 4.6: Gezeigt ist ein Foto des montierten Kapillarrheometers ohne den Anschluss der Fluid Zu- und Ableitungen sowie ohne montiertes Messsystem [119].

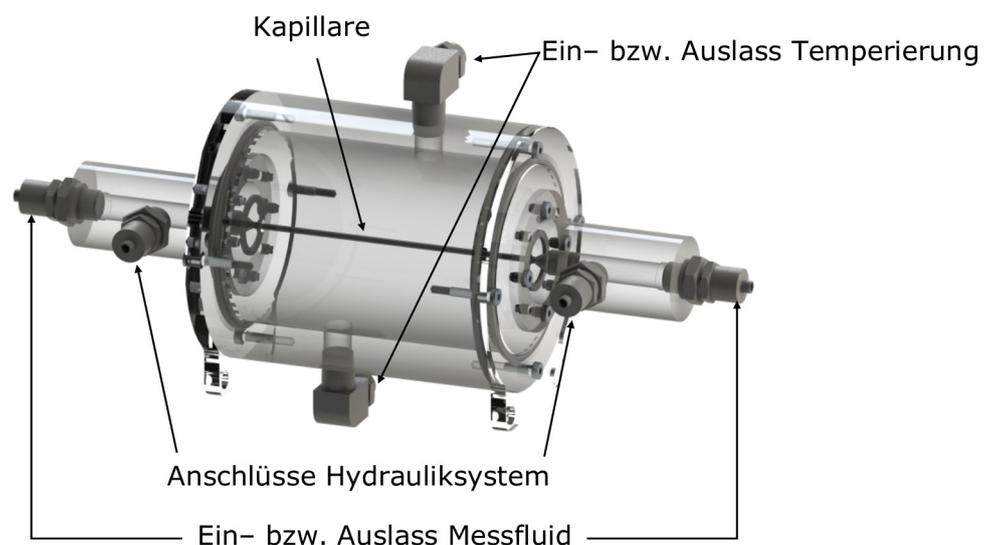


Abbildung 4.7: Rendering des Kapillarrheometer mit Bezeichnung der Einzelkomponenten.

4.3.2 Auslegung

Die Kapillaren sind austauschbar und wurden speziell für das vorgestellte Kapillarviskosimeter gefertigt. Es wurden drei Glas-Kapillaren eingesetzt mit einem konstanten Außendurchmesser von 2 mm und verschiedenen Innendurchmessern bei einer Länge von 100 mm. Aufgrund des großen Aspektverhältnisses von Radius und Länge der Kapillaren können entsprechend Kapitel 3.2.2 Druckverlusteffekte durch den Ein- und Auslass vernachlässigt werden [91].

Eine Charakterisierung geometrischer Parameter der Kapillaren erfolgte mittels der Röntgentomographieanlage TomoTU [120]. Die Ergebnisse sind in Abbildung 4.8 in Form von Radiogrammen verschiedener Ebenen dargestellt. Anhand der Tomogramme konnte einerseits die Rundheit der Kapillaren evaluiert und andererseits eine detaillierte Messung der Durchmesser durchgeführt werden. Im Ergebnis wurde unter Betrachtung von 20 Schnittebenen der Innendurchmesser von drei Kapillaren bestimmt: $d_{KR} = 0,46 \pm 0,02$ mm (Kapillare A), $d_{KR} = 1,02 \pm 0,02$ mm (Kapillare B) und $d_{KR} = 1,35 \pm 0,03$ mm (Kapillare C). Der angegebene Fehler bezeichnet die Standardabweichung der gemessenen Werte.

Die Wahl der Kapillaren orientiert sich einerseits an dem zu untersuchenden Scherratenbereich und andererseits an den Innendurchmessern der eingesetzten Kapillaren. Beide Faktoren wurden berücksichtigt und an Parameter des menschlichen Organismus angenähert. In diesem können Wandscherraten zwischen 60 s^{-1} und 775 s^{-1} [121, 122] gefunden werden und Arterien Durchmesser zwischen 0,1 mm

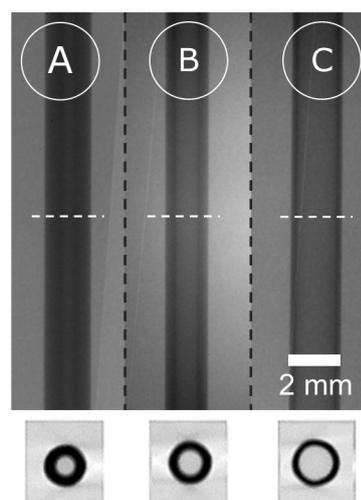


Abbildung 4.8: Dargestellt sind Radiogramme der verwendeten Kapillaren A, B und C (Bildmitte) sowie Schnitte, die an den mit gestrichelten Linien markierten Bereichen ermittelt wurden (unten).

und 10 mm [123, 124, 125], wobei beim magnetischen Drug Targeting Injektionen in tumorversorgende Arterien geringer Durchmesser erfolgen.

Unter Verwendung der gemessenen Innendurchmesser der Kapillaren kann ein Bereich der Wandscherraten zwischen 60 s^{-1} und 1800 s^{-1} realisiert werden.

Es ist anzumerken, dass für einen direkten Vergleich mit der in vivo Situation im menschlichen Organismus eine Anpassung des Kapillarmaterials hinsichtlich der Elastizität und der Oberflächenbeschaffenheit vorgenommen werden müsste. Um reproduzierbare und interpretierbare Laborversuche zu ermöglichen wurde als Material allerdings Glas gewählt. Zahlreiche Untersuchungen verweisen auf eine erfolgreiche Verwendung dieses Materials bei der Bestimmung der Blutrheologie mittels Kapillarviskosimetrie (u. a. [115, 126]).

Soll ein Abgleich der Ergebnisse des speziell entwickelten Kapillarviskosimeters mit den Daten der Rotationsrheometrie erfolgen, ist der Vergleich mit einer mittleren Scherrate statt der Wandscherrate von besonderem Interesse. Um dies zu ermöglichen wird die mittlere Kapillarscherrate $\dot{\gamma}_{KR,m}$ eingeführt. Betrachtet man den Querschnitt der Kapillare kann diese unter Verwendung der Querschnittsfläche A_{KR} und der von einer bestimmten Scherrate $\dot{\gamma}_{KR,i}$ betroffenen Fläche A_i berechnet werden:

$$\dot{\gamma}_{KR,m} = \sum_{i=1}^j \left(\dot{\gamma}_{KR,i} \cdot \frac{A_i}{A_{KR}} \right). \quad (4.1)$$

Die jeweilige Scherrate $\dot{\gamma}_{KR,i}$ kann entsprechend Gleichung (3.17) für den Radius r_i bestimmt werden zu:

$$\dot{\gamma}_{KR,i} = \frac{4 \dot{V} r_i}{\pi (d_{KR}/2)^4}. \quad (4.2)$$

Bei Annahme einer Newtonschen Flüssigkeit und $j \rightarrow \infty$ kann ein Zusammenhang von $\dot{\gamma}_{KR,m} = \frac{2}{3} \dot{\gamma}_{KR,w}$ kalkuliert werden. Bei Verwendung einer Nicht-Newtonschen Flüssigkeit muss eine Korrektur des axialen Geschwindigkeitsprofils w_{KR} in Abhängigkeit des verwendeten Flüssigkeitsmodells erfolgen. Für ein Power-Law Fluid gilt unter Verwendung der Wandschubspannung τ_w , des Außenradius Ra und dem variablen Radius r der Zusammenhang (z. B. [127]):

$$w_{KR}(r) = \left(\frac{\tau_w}{k Ra} \right)^{\frac{1}{n}} \frac{Ra^{\frac{1}{n}+1} - r^{\frac{1}{n}+1}}{\frac{1}{n} + 1}. \quad (4.3)$$

Es wird somit bei Verwendung des Power-Law Modells ebenfalls die Berechnung der mittleren Kapillarscherrate $\dot{\gamma}_{KR,m}$ in Abhängigkeit des in Kapitel 3.1.2 dargestellten Fließindex n sowie des Konsistenzparameters k ermöglicht.

4.3.3 Magnetfeldkonfigurationen

Ein weiteres Auslegungskriterium des Kapillarviskosimeters ist das zu verwendende Spulensystem und die daraus folgenden möglichen Magnetfeldstärken sowie die Homogenität der jeweiligen Magnetfelder. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden zwei spezielle Anordnungen verwendet, welche im Folgenden detailliert vorgestellt werden.

Helmholtz-Spulensystem

Um ein grundlegendes und theoretisches Verständnis des Verhaltens der Ferrofluide zu erhalten sind Messungen bei vergleichsweise schwachen magnetischen Feldstärken bis ca. 40 kA/m von besonderem Interesse.

Zu diesem Zweck wird eine Helmholtz-Anordnung, zwei parallele Spulen in einem Abstand gleich deren jeweiligem Radius [128], verwendet. Die verwendeten Spulen besitzen Radien von 110 mm bei einem Abstand von 110 mm. Es werden sehr präzise einstellbare Magnetfeldstärken zwischen 0 kA/m und 40 kA/m ermöglicht. Um die Homogenität des magnetischen Feldes zu evaluieren wurden Simulationen mit der Software FEMLAB 3.1 (COMSOL Inc., Burlington, USA) durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 4.9 dargestellt. Im Ergebnis wird im Bereich der Kapillare eine magnetische Feldhomogenität von 98 % erreicht. Ein Vergleich der Simulation mit experimentellen Daten erfolgte unter Einsatz einer Hall Sonde FH51 (Fa. Magnet-Physik, Köln, Deutschland). Es konnte eine Übereinstimmung von Simulation und

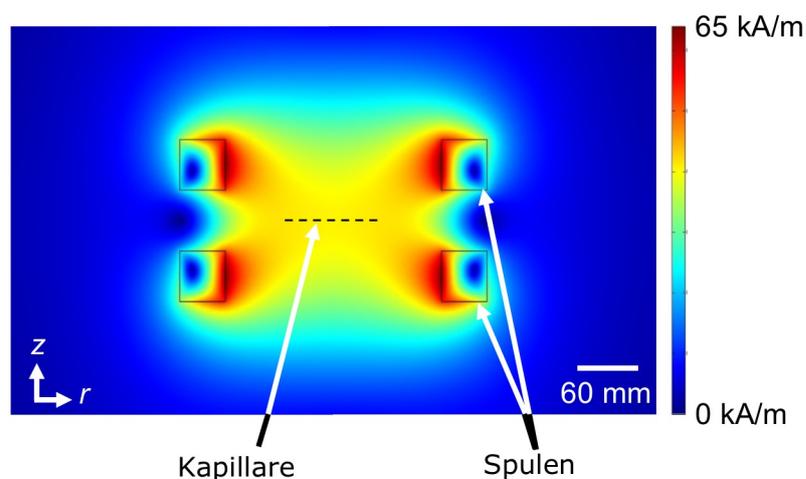


Abbildung 4.9: Mittels FEMLAB 3.1 erstellte Magnetfeldsimulation des verwendeten Helmholtz-Setups zur Erzeugung magnetischer Felder. Der mittige schwarze Strich deutet die Ausmaße der Kapillare an.

Experiment gezeigt werden (Abbildung 4.10).

Allerdings geht auch aus den Daten hervor, dass die Zu- und Ableitungen des Kapillarviskosimeters ebenfalls einem magnetischen Feld ausgesetzt sind. Aufgrund des, im Vergleich zur Kapillare, weitaus größeren Durchmessers dieser Module, ist der Einfluss auf die gemessene Druckdifferenz allerdings sehr gering (siehe Kapitel 3.2.2) und wird bei der Auswertung der Daten vernachlässigt.

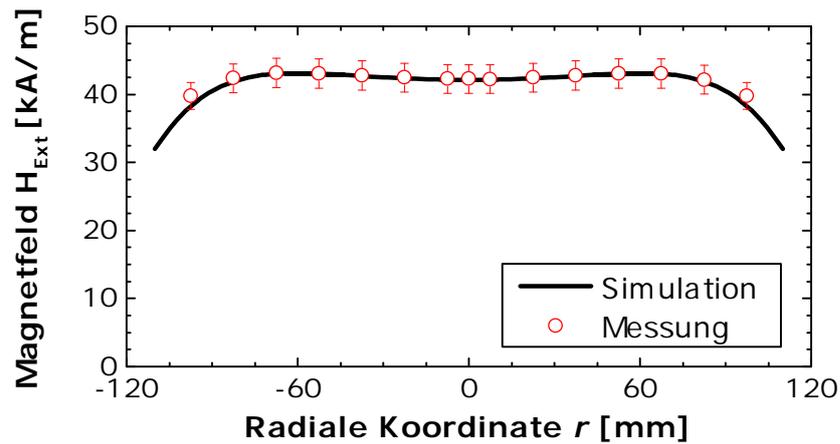


Abbildung 4.10: Dargestellt sind simulierte und experimentell ermittelte Magnetfeldstärken des Helmholtz-Spulensystems in Abhängigkeit der radialen Koordinate r .

Hochfeldmagnet

In potentiellen biomedizinischen Applikationen der in dieser Arbeit untersuchten Ferrofluide werden starke Magnetfelder verwendet. Diese übersteigen die mittels der Helmholtz-Anordnung erzeugbaren um bis zu eine Größenordnung [13,78]. Um Messungen im Bereich derartiger magnetischer Feldstärken zu ermöglichen wurde ein B-E25 (Bruker, Billerica, USA) Hochfeldmagnet verwendet. Dieser Elektromagnet ermöglicht Magnetfeldstärken bis zu ca. 2000 kA/m bei minimalen Abstand der Polschuhe. Für die Verwendung des Kapillarviskosimeters muss dieser Polschuhabstand erhöht werden, woraus eine geringere maximale magnetische Feldstärke von 500 kA/m resultiert.

Experimentelle Untersuchungen der Homogenität des Magnetfeldes sind in Abbildung 4.11 für die radiale Koordinate dargestellt. Im Bereich der Kapillare kann demzufolge von einer Homogenität von 99 % ausgegangen werden.

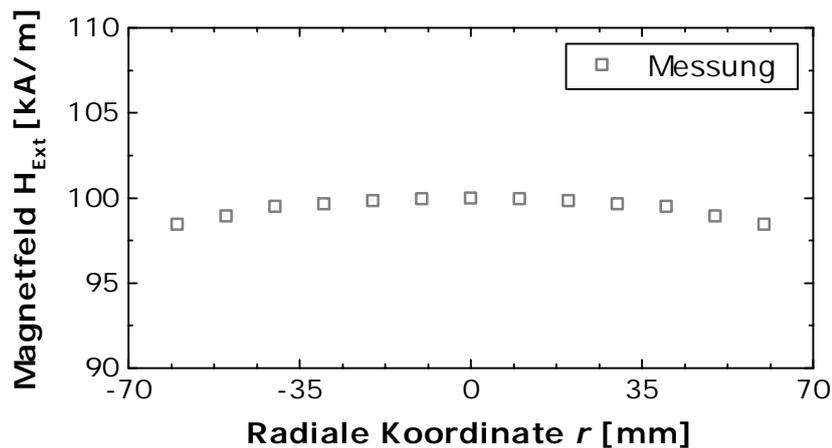


Abbildung 4.11: Mittels eines Teslameters gemessene Magnetfeldstärken des Bruker Hochfeldmagneten in Abhängigkeit zur radialen Position.

4.4 Mikroskopie

Neben anderen Charakterisierungsmethoden ist auch eine mikroskopische Untersuchung von Ferrofluiden, sowohl der reinen Fluide als auch im Fall einer Verdünnung mit Blut, interessant. Unter Verwendung des im Folgenden vorgestellten Aufbaus wird die Untersuchung von Strukturmerkmalen im μm -Bereich möglich.

Als Mikroskop wird ein binokulares Polarisationsmikroskop, das ME.2660 (Euromex, Arnhem, Niederlande), verwendet. Eine Kalibrierung der Objektive verschiedener Vergrößerungen (4x, 10x, 40x, 100x) konnte mittels eines Objektmikrometers (Präzisionsoptik Gera, Gera, Deutschland) durchgeführt werden.

Die Platzierung der Ferrofluide im Mikroskop erfolgte mittels mikrofluidischer Chips. Diese bestehen aus einer auf Glas aufgetragenen PDMS-Schicht. In das PDMS (Polydimethylsiloxan) sind offene Kanäle eingebracht sowie Anschlüsse für die Fluid Zu- und Ableitung. Eine Prinzipskizze ist in Abbildung 4.12 dargestellt. Die Herstellung der Chips erfolgte durch die AG Richter¹. Die Kanäle besitzen eine Breite von 1 mm bei einer Höhe von $200\ \mu\text{m}$.

Ein Vorteil des verwendeten Setup besteht in der Möglichkeit die Ferrofluide in einem Magnetfeld zu mikroskopieren. Zu diesem Zweck kann der gesamte Aufbau innerhalb des in Kapitel 4.3.3 vorgestellten Bruker Hochfeldmagneten platziert werden. Innerhalb des mikrofluidischen Kanals liegt somit ein homogenes magnetisches Feld vor, dessen Ausrichtung variabel ist. In Abbildung 4.13 ist ein Foto des Aufbaus dargestellt.

Des Weiteren kann unter Verwendung einer Spritzenpumpe ein kontinuierlicher und gleichmäßiger Fluss des Ferrofluides im Kanal erzeugt werden. Dies ermöglicht die Untersuchung der dynamischen Entwicklung von Strukturen, die durch den Einfluss

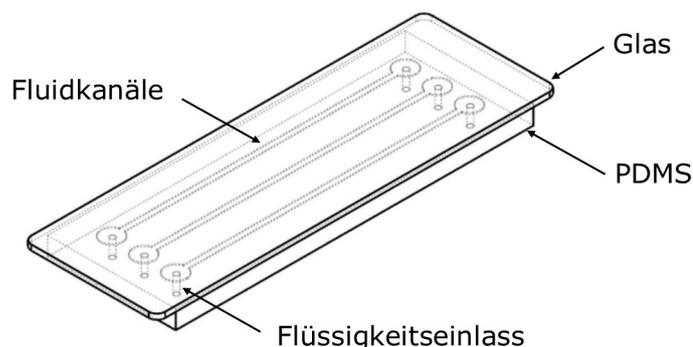


Abbildung 4.12: Skizze des verwendeten mikrofluidischen Chips. Die Kanäle besitzen eine Höhe von $200\ \mu\text{m}$ bei einer Breite von 1 mm.

¹TU Dresden, Professur Polymere Mikrosysteme, 01062 Dresden

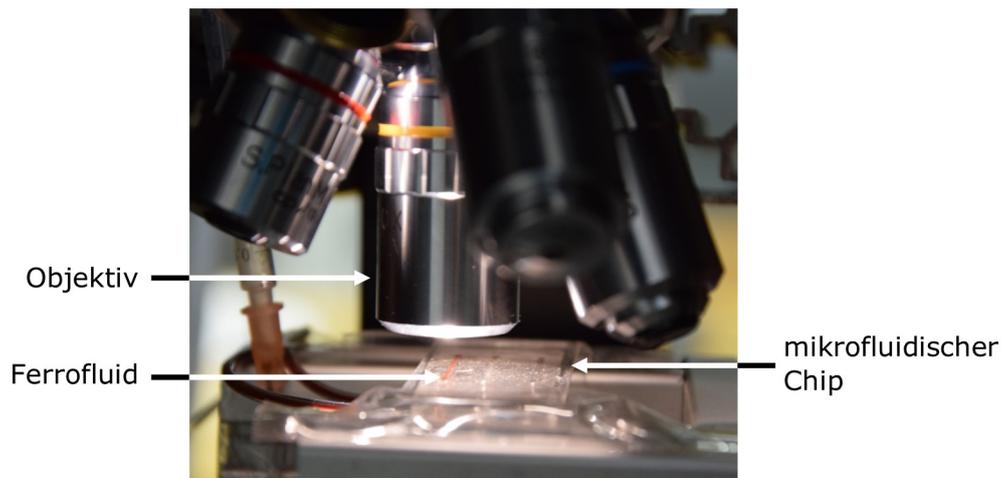


Abbildung 4.13: Foto des Mikroskopie-Aufbaus. Der PDMS-Chip mit dem mikrofluidischen Kanal liegt auf dem Mikroskopträger und es erfolgt eine Bilderzeugung mittels Durchlichtprinzip.

eines externen Magnetfeldes im Ferrofluid gebildet werden können.

Begrenzungen des vorgestellten Aufbaus bestehen unter anderem in der benötigten niedrigen Konzentration der Ferrofluide, um eine ausreichende Belichtung mittels des verwendeten Durchlichtprinzips zu gewährleisten. Diese ist bei den innerhalb der vorliegenden Arbeit verwendeten biokompatiblen Ferrofluiden gering genug. Des Weiteren müssen die gebildeten Strukturen eine ausreichende Größe aufweisen, um aufgelöst werden zu können.

5 Basischarakterisierung Ferrofluide

Um ein umfassendes Verständnis der magnetischen Flüssigkeiten zu ermöglichen wurde eine Vielzahl von Ferrofluiden charakterisiert und untersucht. Zusammenfassend sind diese in Tabelle 4.1 mit Angabe wichtiger Daten wie dem Kernmaterial (Magnetit (Fe_3O_4) sowie Maghemit ($\gamma - \text{Fe}_2\text{O}_3$)), dem Beschichtungsmaterial, der Kernstruktur sowie dem hydrodynamischen Durchmesser $d_{hyd,Ch}$ aufgeführt. Die fluidMAG Proben wurden von der Chemicell GmbH (Berlin, Deutschland) bezogen. Alle verwendeten Fluide nutzen Wasser als Trägerflüssigkeit [129, 130]. Die Produktlinie fluidMAG zeichnet sich durch eine kolloidale Stabilität aus, auch bei Verdünnung in Zellkulturmedium [131], und eignet sich demzufolge für die geplanten Untersuchungen. Weiterhin konnten fluidMAG-D Fluide für eine magnetische Markierung von Zellen verwendet werden [132].

Aufgrund des Einsatzes von Eisenoxid als Kernmaterial und Wasser als Trägermedium kann weiterhin eine Biokompatibilität erwartet werden (siehe Kapitel 2.4).

Für die Probe fluidMAG- DX²⁰⁰ konnte in Kooperation mit der AG Alexiou ² separat eine Zellkompatibilität unter Verwendung verschiedener Verfahren (Bestimmung der Zellzahl, Durchflusszytometrie, Dilatometrie, Annexin-Markierung) nachgewiesen werden. Weitere Details sind Anhang A zu entnehmen.

Tabelle 4.1: Übersicht verwendeter Ferrofluide der fluidMAG-Reihe sowie wichtiger Strukturparameter. Es bedeutet "EK" Einkernernteilchen und "MK" Mehrkernernteilchen. Die präsentierten Daten beziehen sich auf Herstellerangaben. Es bezeichnet c_{Susp} die Konzentration suspendierten Materials und $d_{hyd,Ch}$ den angegebenen hydrodynamischen Durchmesser.

Bezeichnung	Kernmaterial	Beschichtung	Kernstruktur	c_{Susp} [mg/ml]	$d_{hyd,Ch}$ [nm]
fluidMAG- D ⁵⁰	$\text{Fe}_3\text{O}_4, \gamma - \text{Fe}_2\text{O}_3$	Stärke	EK	25	50
fluidMAG- D ¹⁰⁰			MK		100
fluidMAG- D ²⁰⁰			MK		200
fluidMAG- DX ¹⁰⁰	$\text{Fe}_3\text{O}_4, \gamma - \text{Fe}_2\text{O}_3$	Dextran	MK	25	100
fluidMAG- DX ²⁰⁰					200

²HNO-Klinik Erlangen, SEON - Sektion für Experimentelle Onkologie und Nanomedizin, 91054 Erlangen

5.1 Mikrostrukturaufklärung

Hinsichtlich des Kernaufbaus ist eine Untersuchung der unterschiedlichen Kernstrukturen (Kapitel 2.1) der Nanopartikel von besonderem Interesse. In Kooperation mit der AG Lichte³ wurden Aufnahmen mittels Transmissionselektronenmikroskopie der Partikel erzeugt.

Verwendet wurde ein CM200 (Philips, Aachen, Deutschland) Transmissionselektronenmikroskop (TEM). Prinzipbedingt ist eine TEM-Analyse der flüssigen Suspensionen nicht möglich. Unter atmosphärischen Bedingungen wurden die Proben auf einem TEM-Gitter getrocknet und anschließend mikroskopiert. Eine Überlagerung der Teilchen und eine daraus folgende scheinbare morphologische Veränderung selbiger kann nicht ausgeschlossen werden, die Wahrscheinlichkeit wurde allerdings durch hohe Verdünnungen der Suspensionen und somit einer Separierung der Einzelpartikel verringert.

Exemplarisch sind zwei TEM-Aufnahmen in Abbildung 4.1 dargestellt. Während (a) ein Einkernteilchen von fluidMAG- D⁵⁰ zeigt ist in (b) ein Mehrkernteilchen der Probe fluidMAG- D²⁰⁰ abgebildet. Diese Kernstrukturen konnten über eine Vielzahl von Partikeln nachgewiesen und abgebildet werden. Es zeigt sich anhand des gezeigten Mehrkernpartikels deutlich, dass es nicht zu einer Ausbildung kugelartiger Mehrkernstrukturen kommt. Eine Bestimmung mittlerer Durchmesser aus den Aufnahmen gestaltet sich demzufolge schwierig. Weiterhin ist die Oberflächenbeschichtung nicht

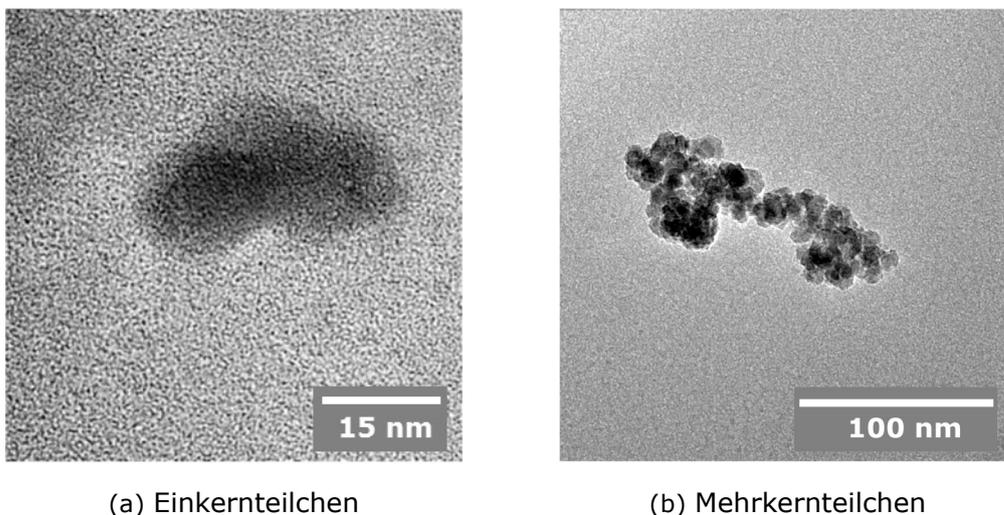


Abbildung 5.1: TEM-Aufnahmen von Partikeln des Fluides fluidMAG-D: (a) zeigt ein Einkernteilchen (fluidMAG- D⁵⁰) und (b) ein Mehrkernteilchen (fluidMAG- D²⁰⁰) [133].

³TU Dresden, Professur für physikalische Messtechnik, 01062 Dresden

erkennbar für die fluidMAG-D Reihe, eine Bestimmung der Dicke dieser Beschichtung s aus experimentellen Daten ist demzufolge nicht möglich.

Um die hydrodynamischen Durchmesser zu quantifizieren wurde im Rahmen dieser Arbeit die dynamische Lichtstreuung verwendet. Diese Methode erlaubt die Berechnung eines hydrodynamischen Durchmessers von Partikeln in einer Suspension über die Messung von Streulicht eines Lasers [134]. Als Gerät kam ein HPP5002 (Malvern Instruments GmbH, Herrenberg, Deutschland) der AG Stintz⁴ zum Einsatz.

Eine Verdünnung der Flüssigkeiten mit destilliertem Wasser im Verhältnis 1:10 wurde vorgenommen um ein gutes Messsignal zu gewährleisten. Das Ergebnis der Messungen ist eine intensitätsgewichtete Partikelgrößenverteilung, berechnet aus einer Autokorrelation des Messsignals. Die Verteilung dieses hydrodynamischen Durchmessers ist exemplarisch für die fluidMAG-D Reihe in Abbildung 5.2 dargestellt.

Es wird deutlich, dass eine breite Partikelgrößenverteilung der Flüssigkeiten vorliegt. Eine mathematische Beschreibung kann unter Verwendung einer logarithmischen Normalverteilung erfolgen. Es resultieren nahe an den Herstellerangaben liegende mittlere hydrodynamische Kerngrößen der suspendierten Nanopartikel für alle im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Ferrofluide der fluidMAG Reihe. An dieser Stelle sei auf eine Zusammenfassung aller ermittelten Flüssigkeitsparameter in Anhang B sowie auf eine detaillierte Abbildung der DLS-Daten der gesamten fluidMAG-Reihe in Anhang C verwiesen.

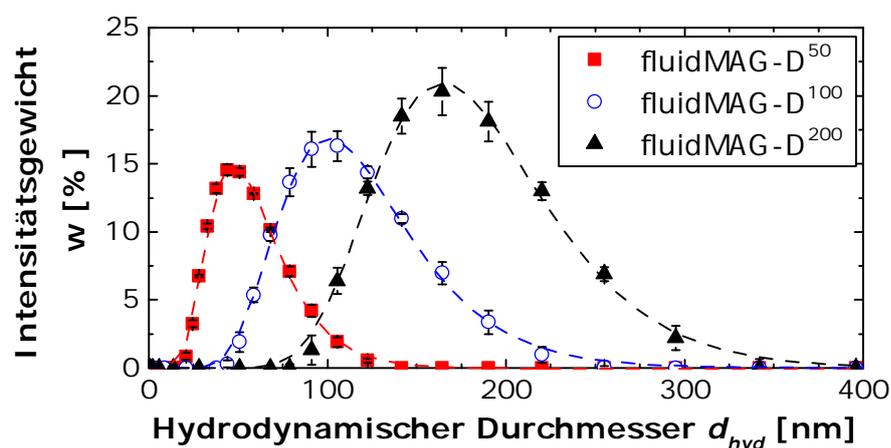


Abbildung 5.2: Ergebnisse der Messungen des intensitätsgewichteten hydrodynamischen Durchmessers d_{hyd} der Fluidpartikel mittels dynamischer Lichtstreuung. Die Linien repräsentieren Fits unter Verwendung der logarithmischen Normalverteilung.

⁴TU Dresden, Arbeitsgruppe Mechanische Verfahrenstechnik, 01062 Dresden

5.2 Magnetisches Verhalten

Zur Bewertung des Einflusses externer magnetischer Felder auf die Ferrofluide ist eine magnetische Charakterisierung der Flüssigkeiten wichtig. Um eine umfassende Beurteilung zu ermöglichen werden nachfolgend die Ergebnisse eines Vibrationsmagnetometers und mittels Magnetorelaxometrie gemessene Daten beschrieben.

5.2.1 Vibrationsmagnetometer

Das Magnetisierungsverhalten der Ferrofluide wurde mittels eines Vibrationsmagnetometers 7407 (Lake Shore, Cryotronics Inc, Westerville, USA) charakterisiert. Ermittelt wird die Magnetisierung M in Abhängigkeit der internen magnetischen Feldstärke H_{Int} einer periodisch vibrierenden Probe mittels Detektorspulen. Die Ergebnisse für die fluidMAG-D Reihe sind in Abbildung 5.3 dargestellt.

Es handelt sich um Hin- und Rückkurven respektive Messungen bei steigender und fallender Magnetfeldstärke. Die Kurven überlagern sich, es liegt demzufolge keine Remanenz vor. Des Weiteren konnte das erwartete (Kapitel 2.2) superparamagnetische Verhalten der magnetischen Flüssigkeiten nachgewiesen werden. Signifikante Unterschiede der verschiedenen Proben bestehen in der jeweiligen Sättigungsmagnetisierung M_S und somit der Volumenkonzentration magnetischen Materials ϕ_{Mag} . Aufgrund der Herstellerangaben identischer Konzentrationen suspendierten Materials (siehe Tabelle 4.1) ist auf stark differenzierte Mengen zugegebener Oberflächenbeschichtungsmaterialien zu schließen.

In Tabelle 5.1 sind die magnetischen Kenndaten der fluidMAG Ferrofluide aufge-

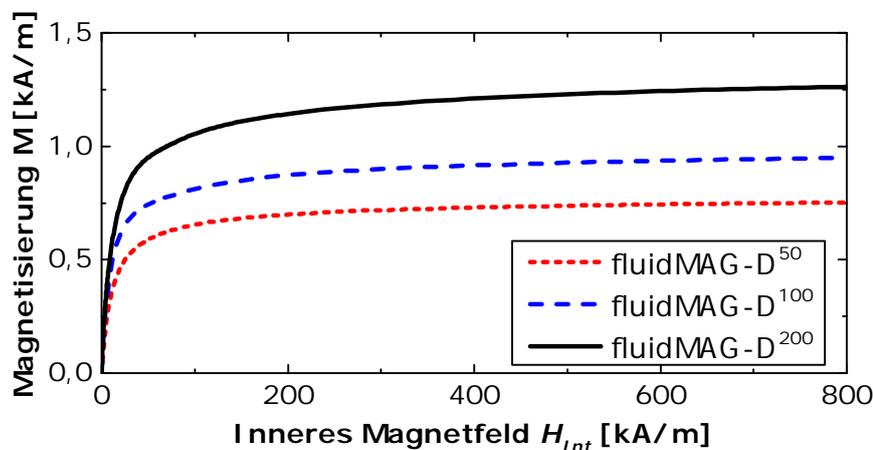


Abbildung 5.3: Magnetisierungskurven der fluidMAG-D Reihe, gemessen unter Verwendung eines Vibrationsmagnetometers. Es Bezeichnet M die Magnetisierung der Probe und H_{Int} das innere magnetische Feld.

Tabelle 5.1: Magnetische Kenngrößen der untersuchten Ferrofluide. M_S bezeichnet die Sättigungsmagnetisierung, ϕ_{Mag} den Volumenanteil magnetischen Materials und χ_{In} die initiale Suszeptibilität.

Bezeichnung	M_S [kA/m]	ϕ_{Mag} [%]	χ_{In} [-]
fluidMAG- D ⁵⁰	0,784	0,172	0,053
fluidMAG- D ¹⁰⁰	1,028	0,217	0,099
fluidMAG- D ²⁰⁰	1,321	0,293	0,105
fluidMAG- DX ¹⁰⁰	1,274	0,285	0,057
fluidMAG- DX ²⁰⁰	1,136	0,253	0,101

führt. Die initiale Suszeptibilität χ_{In} erlaubt gemäß Gleichung (2.4) die Berechnung eines mittleren magnetischen Durchmessers. Dieser konnte für alle untersuchten Ferrofluide zu einem Wert zwischen 14 nm und 16 nm ermittelt werden.

5.2.2 Magnetorelaxometrie

Ein weiteres Verfahren zur Ermittlung magnetischer Kenndaten ist die Magnetorelaxometrie. Experimente wurden in Zusammenarbeit mit der AG Trahms⁵ durchgeführt. Die magnetischen Momente der Nanopartikel in Suspension werden über eine Sekunde mittels einer Magnetfeldstärke von 1,3 kA/m ausgerichtet. Anschließend wird der Abfall des durch die Probe verursachten magnetischen Feldes nach Deaktivieren des externen Magnetfeldes gemessen. Die entsprechende charakteristische Relaxationskurve der Fluide erlaubt einen Rückschluss auf den Relaxationsmechanismus (Kapitel 2.2.1) und den hydrodynamischen Durchmesser der Partikel. Weitere Details bezüglich der verwendeten Geräte sind [135] zu entnehmen.

Untersucht wurden die fluidMAG-D Proben. Es konnte festgestellt werden, dass fast der gesamte Anteil an Partikeln einer Brownschen Relaxation unterlag. Während bei dem Fluid mit Einkernpartikeln (fluidMAG- D⁵⁰) noch ca. 20 % der Partikel der Néelschen Relaxation unterlagen, konnte bei den Flüssigkeiten mit Mehrkernpartikeln lediglich eine Brownsche Relaxation detektiert werden. Die Ausrichtung der Momente der Mehrkernpartikeln entlang des externen Magnetfeldes erfolgt somit magnetisch hart, die gesamten Teilchen rotieren.

Die aus den Messdaten resultierenden Ergebnisse der Berechnung des mittleren Durchmessers sind in Tabelle 5.2 abgebildet. Die Werte des hydrodynamischen

⁵Physikalisch-Technische Bundesanstalt Berlin, Arbeitsgruppe Biomagnetismus, 10587 Berlin

Tabelle 5.2: Mittlere hydrodynamischen Durchmesser d_{hyd} sowie deren Standardabweichung σ gemessen mittels MRX und DLS.

Bezeichnung	$d_{hyd,MRX}$ [nm]	σ_{MRX}	$d_{hyd,DLS}$ [nm]	σ_{DLS}
fluidMAG- D ⁵⁰	55±13	0,36±0.03	55.6±0.3	0.39±0,01
fluidMAG- D ¹⁰⁰	80±1	0,45±0.02	114±1	0,35±0,01
fluidMAG- D ²⁰⁰	181±7	0,49±0.02	178±2	0,29±0,01

Durchmessers $d_{hyd,MRX}$ besitzen demzufolge einen identischen Trend bei Vergleich mit Daten der dynamischen Lichtstreuung. Die vergleichsweise geringen quantitativen Differenzen sind mit den unterschiedlichen verwendeten Messverfahren zu begründen. Die verwendeten Berechnungsvorschriften zur Bestimmung des hydrodynamischen Durchmessers $d_{hyd,MRX}$ sowie der Anteile der Relaxationsmechanismen sind ebenfalls in [135] detailliert aufgeführt.

Die dargestellten Ergebnisse der mikrostrukturellen Untersuchungen aller verwendeten Ferrofluide erlauben einen umfassenden Einblick in die Beschaffenheit der Kerne und deren mittlere Größen sowie magnetische Charakteristika. Die gefundenen Kenndaten sind eine wichtige Grundlage zur Interpretation der nachfolgend dargestellten Untersuchungen bezüglich des magnetoviskosen Effektes und des rheologischen Verhaltens der Flüssigkeiten.

5.3 Magnetoviskoser Effekt der Ferrofluide

Hinsichtlich des Fließverhaltens der Ferrofluide unter dem Einfluss eines externen Magnetfeldes wurde die grundlegende Charakterisierung unter Verwendung von Rotationsrheometern (Kapitel 4.1 und 4.2) durchgeführt. Es galt grundlegende Fragen bezüglich des Einflusses verschiedener Parameter wie der Magnetfeldstärke, der Scherrate und der Nanopartikelkonzentration zu untersuchen. Des Weiteren wurden die vorhandenen Messsysteme evaluiert und verglichen.

5.3.1 Einfluss der Kernstruktur

Das rheologische Verhalten ohne den Einfluss eines externen Magnetfeldes wurde mittels eines MCR 301 (Anton Paar, Graz, Österreich) untersucht. Als Messgeometrie wurde ein Kegel/Platte System mit einem Durchmesser von 49,964 mm bei einem Kegelöffnungswinkel von $0,995^\circ$ eingesetzt.

Für alle Ferrofluide der fluidMAG-Reihe konnte ein Newtonsches Flüssigkeitsverhalten bei einer Viskosität gleich der von Wasser von $1 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ nachgewiesen werden. Es liegt demzufolge kein Einfluss der sehr geringen Partikelkonzentrationen auf das rheologische Verhalten ohne den Einfluss eines externen magnetischen Feldes vor.

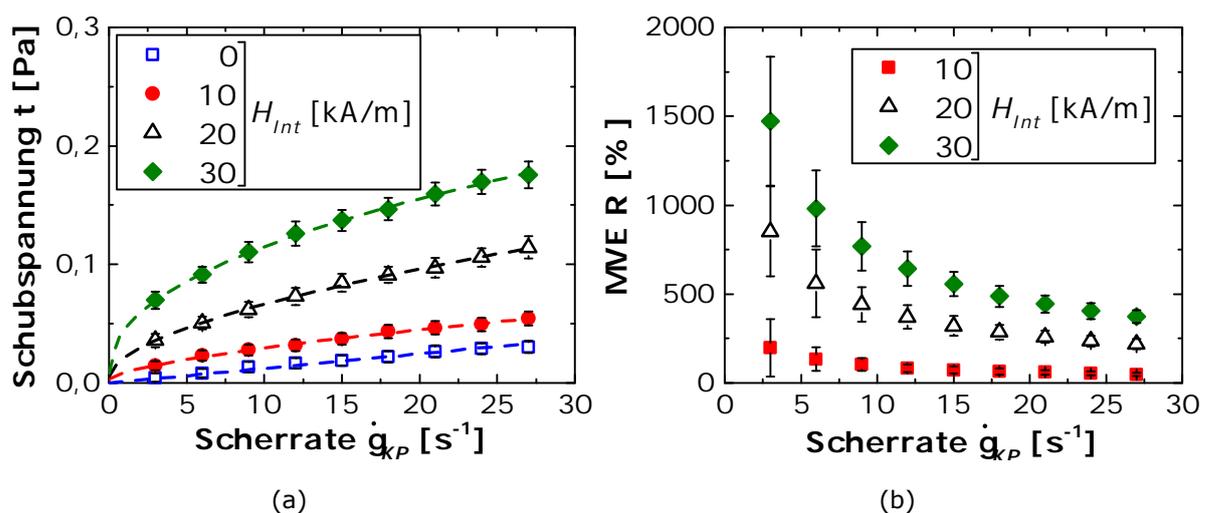


Abbildung 5.4: Dargestellt sind Messungen des Fluides fluidMAG-D²⁰⁰. Es zeigt (a) den Verlauf der Schubspannung in Abhängigkeit von der Scherrate sowie zugehörige Fits unter Verwendung des Herschel-Bulkley-Modells (gestrichelte Linien), während (b) den magnetoviskosen Effekt (MVE) für drei Magnetfeldstärken abbildet [133].

Messungen des Fluides mit Mehrkernteilchen fluidMAG- D²⁰⁰ unter dem Einfluss eines externen magnetischen Feldes sind in Abbildung 5.4 dargestellt. Diese wurden mittels des scherratengesteuerten Rheometers (Kapitel 4.2) unter Verwendung eines Kegel/Platte Systems mit einem Durchmesser von 76 mm bei einem Öffnungswinkel von 1° realisiert. Abbildung 5.4 (a) zeigt den Verlauf der Schubspannung τ in Abhängigkeit von der Scherrate $\dot{\gamma}_{KP}$ bei verschiedenen Magnetfeldstärken. Es ist ersichtlich, dass das Fließverhalten signifikant durch ein externes Magnetfeld beeinflusst wird. Eine mathematische Beschreibung des Verhaltens konnte mittels des Herschel-Bulkley Modells (Kapitel 3.1.2) erfolgen. Somit sinkt mit steigender Magnetfeldstärke der Fließindex n während eine sehr geringe, mit steigender Magnetfeldstärke ansteigende, Fließgrenze τ_0 aus den mathematischen Fits folgt. Der zugehörige magnetoviskose Effekt ist in Abbildung 5.4 (b) dargestellt. Dementsprechend sinkt der Effekt mit steigender Scherrate und steigt mit steigendem externem Magnetfeld. Das Verhalten kann über die Bildung kettenartiger Strukturen im Ferrofluid erklärt werden. Durch eine steigende Scherbelastung werden diese zerstört und deren Beitrag zur Steigerung der Viskosität sinkt [16, 21].

Vergleicht man den Effekt mit äquivalenten Messungen von Ferrofluiden [16, 21, 46, 118] fällt ein sehr starker Effekt trotz der sehr geringen Partikelkonzentrationen auf. Berechnet man den für Ferrofluide verwendeten modifizierten Interaktionsparameter unter Verwendung der vom Hersteller gegebenen Schichtdicke von $s = 13 \text{ nm}$ für die magnetische Flüssigkeit fluidMAG- D²⁰⁰, so erhält man einen Wert von $\lambda^* = 0,09$. Gemäß der Theorie ist damit keine Interaktion und demzufolge kein MVE zu erwarten (eine Interaktion der Partikel setzt $\lambda^* > 1$ voraus). Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass sich diese Berechnung auf die Verwendung von Einkern- und Eindomänenteilchen bezieht. Geht man im vorliegenden Fall von Mehrkernteilchen aus und verwendet äquivalent eine Berechnungsvorschrift für Mehrdomänenteilchen nach [47] (siehe Kapitel 2.2.2) erlangt man einen Interaktionsparameter von $\lambda_{MD}^* = 20,1$ unter Annahme von $H = 10 \text{ kA/m}$. Dieser wesentlich höhere Interaktionsparameter scheint eine Grundlage für die sehr hohen magnetoviskosen Effekte der Flüssigkeit zu sein.

Diese Annahme wird unterstützt von der Messung des Fluides mit Einkernnteilchen fluidMAG- D⁵⁰. Diese Flüssigkeit zeigt gemäß der Erwartung aufgrund der Einkernstruktur keinen MVE bedingt durch den geringen Interaktionsparameter ($\lambda^* = 0,05$).

5.3.2 Einfluss des hydrodynamischen Durchmessers

Betrachtet man den MVE von Ferrofluiden mit Mehrkernpartikeln stellt sich die Frage nach dem Einfluss des hydrodynamischen Durchmessers auf die Intensität der Viskositätssteigerung. Es wurden Messungen unter Verwendung der fluidMAG-D Reihe sowie der fluidMAG-DX Reihe durchgeführt mittels des scherratengesteuerten Rheometers und der im vorhergehenden Kapitel beschriebenen Kegel/Platte Geometrie mit einem Durchmesser von 76 mm und einem Öffnungswinkel von 1° . Die Ergebnisse sind Abbildung 5.5 zu entnehmen.

Es wird deutlich, dass der MVE mit steigendem hydrodynamischen Durchmesser, respektive steigendem Kerndurchmesser, signifikant steigt und diese Steigerung unabhängig von der verwendeten Oberflächenbeschichtung, zumindest im Fall von Dextran (fluidMAG-DX) und Stärke (fluidMAG-D), ist. Es kann ein bis zu dreifach stärkerer MVE bei Verdopplung des hydrodynamischen Durchmessers beobachtet werden. Zwar liegt ebenfalls eine Differenz im Anteil magnetischen Materials in den Flüssigkeiten vor (siehe Tabelle 5.1), diese ist allerdings wie in nachfolgenden Kapiteln dargelegt wird nicht groß genug um die Differenzen im gemessenen Effekt zu verursachen.

Aus den Daten ist zu schlussfolgern, dass der hydrodynamische Durchmesser, und damit auch der Kerndurchmesser aufgrund der identischen Stabilisierung, der Mehrkernfluide einen sehr großen Einfluss auf die Stärke des magnetoviskosen Effektes biokompatibler Ferrofluide besitzt.

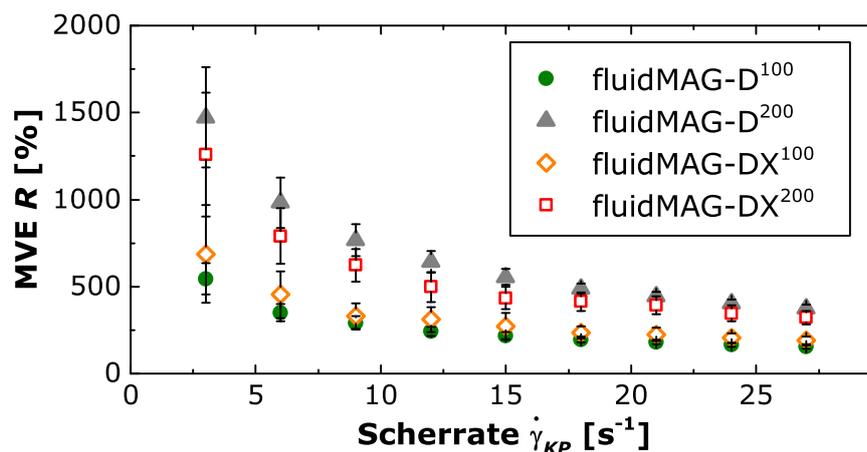


Abbildung 5.5: Vergleich des magnetoviskosen Effektes R für Fluide mit Mehrkernpartikeln verschiedener hydrodynamischer Durchmesser bei Stabilisierung mit Dextran (fluidMAG-DX) und Stärke (fluidMAG-D).

5.3.3 Einfluss der Magnetfeldstärke

Die magnetische Feldstärke besitzt wie in den vorhergehenden Kapiteln bereits angedeutet einen Einfluss auf die Viskositätssteigerung biokompatibler Ferrofluide. Für die Untersuchung des MVE in einem großen Bereich magnetischer Feldstärken bis zu 400 kA/m wurde die für das kommerzielle MARS III Rheometer gefertigte Magnetmesszelle verwendet (Kapitel 4.1). Als Geometrie wurde das Platte/Platte System mit einem Durchmesser von 25 mm eingesetzt. Wie beschrieben liegt hier zwar ein geringfügig inhomogeneres Magnetfeld im Vergleich mit der Platte/Platte Geometrie mit 20 mm Durchmesser vor, allerdings wird eine genauere Messung der niedrigviskosen Fluide ermöglicht.

Zuerst müssen allerdings die Messdaten des Rheometers bei Verwendung der Magnetmesszelle verglichen und evaluiert werden. Ein Vergleich des MVE mit Daten des in diesem Bereich etablierten scherraten gesteuerten Rheometers bei einer vergleichsweise niedrigen magnetischen Feldstärke von $H_{Int} = 30$ kA/m ist in Abbildung 5.6 (a) dargestellt. Es ist ersichtlich, dass der mittels der Magnetmesszelle gemessene MVE über dem des scherraten gesteuerten Rheometers bei Einsatz einer Kegel/Platte Geometrie liegt. Die Ursache liegt in der Platte/Platte Geometrie

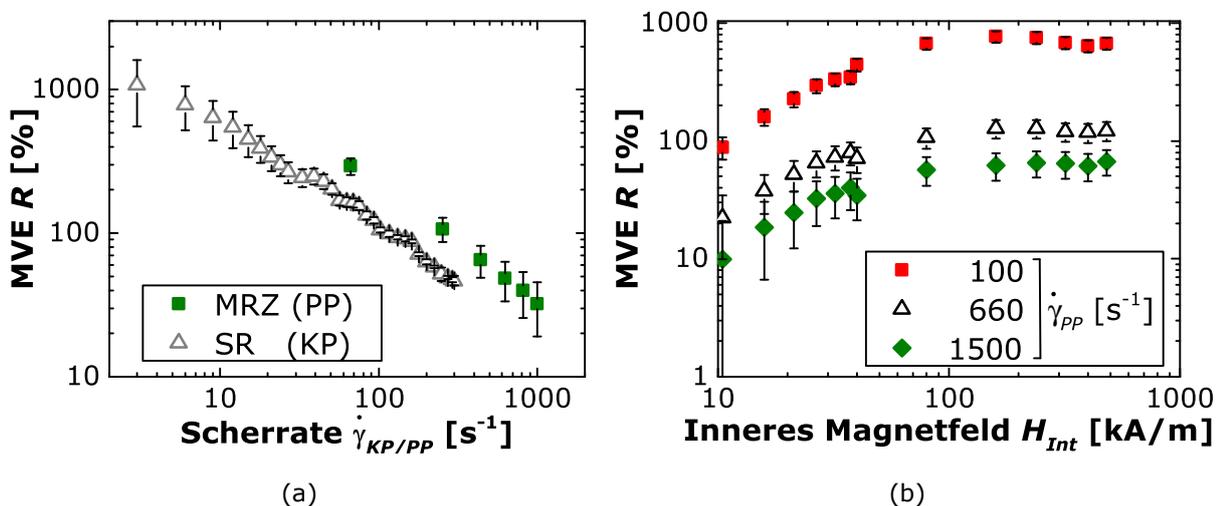


Abbildung 5.6: Es zeigt (a) Messungen von fluidMAG-DX²⁰⁰ zum Vergleich der Rheometer unter Verwendung der MARS III Magnetmesszelle (MRZ) sowie des scherraten gesteuerten Rheometers (SR) bei einer Magnetfeldstärke von $H_{Int} = 30$ kA/m für einen großen Scherratenbereich. In (b) ist der mittels der MARS III Magnetmesszelle gemessene MVE bei drei verschiedenen Scherraten, ebenfalls unter Einsatz des Fluides fluidMAG-DX²⁰⁰, dargestellt.

der Magnetmesszelle. Untersuchungen bezüglich des Geometrieinflusses auf den MVE am scherratengesteuerten Rheometer zeigten bereits die Tendenz höherer magnetoviskoser Effekte bei Verwendung des Platte/Platte Systems im Vergleich mit Daten des Kegel/Platte Systems. Dies wird verursacht durch die nicht konstante Scherrate über dem Querschnitt [19, 136]. Die Scherrate $\dot{\gamma}_{PP}$ des Platte/Platte Systems bezeichnet die maximale Scherrate am Rand der Geometrie. Innerhalb der Geometrie liegt allerdings ein Abfall der Scherrate über dem Radius vor. Durch den höheren MVE bei niedrigen Scherraten kommt es so zu einem höheren gemessenen mittlerem MVE bei Verwendung dieses Messsystems.

Qualitativ weisen die Ergebnisse beider verwendeter Geometrien allerdings eine Vergleichbarkeit hinsichtlich des Einflusses von Scherrate und Magnetfeldstärke auf. Somit zeigt die Magnetmesszelle Eignung bei Messung des qualitativen Verlaufs und ermöglicht eine Charakterisierung der Fluide bei sehr starken Magnetfeldern bis zu 400 kA/m mittels Rotationsrheometrie.

Versuche unter Einsatz des Fluides fluidMAG-DX²⁰⁰ unter dem Einfluss starker Magnetfelder für drei konstante Scherraten sind in Abbildung 5.6 dargestellt. Es wird ersichtlich, dass eine Sättigung des magnetoviskosen Effektes bei steigender magnetischer Feldstärke vorliegt. Diese Sättigung konnte unabhängig von der Scherrate nachgewiesen werden und tritt ab einer Magnetfeldstärke von ca. 200 kA/m ein. Ein äquivalentes Verhalten wurde ebenfalls für Fluide mit geringeren Kerndurchmessern experimentell nachgewiesen. Es scheint eine Korrelation mit dem Magnetisierungsverhalten der Suspensionen vorzuliegen. Wie in Abbildung 5.3 aufgezeigt kann eine starke Abnahme des Anstieges der Magnetisierungskurven der Ferrofluide ab ca. 200 kA/m beobachtet werden.

Demzufolge scheint der MVE biokompatibler Ferrofluide bei starken Magnetfeldern signifikant von der Magnetisierung der magnetischen Flüssigkeiten abhängig. Mit einer Sättigung der Magnetisierung geht ebenfalls eine Sättigung des MVE einher.

5.3.4 Einfluss von Verdünnung

Eine weitere Fragestellung ist das Verhalten biokompatibler Ferrofluide bei Verdünnung respektive bei abnehmender Konzentration des Anteils magnetischen Materials. Es wurden Untersuchungen unter Verwendung des scherratengesteuerten Rheometers und der Platte/Platte Geometrie durchgeführt. Diese Kombination ermöglicht entsprechend vorhergehender Ausführungen die Messung vergleichsweise hoher magnetoviskoser Effekte bei niedrigen Scherraten und vereinfacht somit die Beurteilung des Einflusses der Verdünnung.

Um eine Auswertung der Ergebnisse zu ermöglichen wird der Verdünnungsfaktor K eingeführt. Bei Erstellung der Gemische wird die angestrebte Verdünnung K_T verwendet. Die Berechnung erfolgt unter Verwendung der Volumina des Ferrofluides V_{FF} und des Gemisches V_{Mix} [136]:

$$K_T = \frac{V_{Mix}}{V_{FF}} = \frac{V_{DA} + V_{FF}}{V_{FF}}. \quad (5.1)$$

Es bezeichnet V_{DA} des Volumen des verdünnenden Mediums.

Eine Ermittlung der tatsächlichen Konzentration magnetischen Materials erfolgte mittels Magnetisierungsmessungen, respektive Messungen der Sättigungsmagnetisierung des reinen Ferrofluides M_{FF} und des Gemisches M_{Mix} . Nachfolgend erfolgte eine Korrektur des Verdünnungsfaktors eines Gemisches zu dem tatsächlichen, in

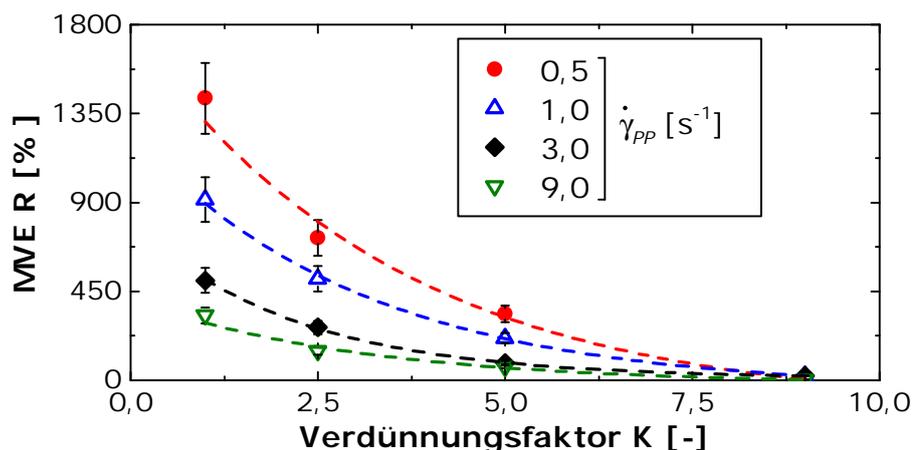


Abbildung 5.7: Dargestellt ist der MVE in Abhängigkeit des Verdünnungsfaktors K für verschiedene Scherraten bei einer magnetischen Feldstärke von $H_{Int} = 35$ kA/m. Das verwendete Ferrofluid ist fluidMAG-DX¹⁰⁰. Die gestrichelten Linien repräsentieren Fits unter Verwendung der im Text eingeführten exponentiellen Funktion [136].

weiteren Berechnungen verwendeten, Faktor K :

$$K = \frac{M_{FF}}{M_{Mix}}. \quad (5.2)$$

Der MVE des Fluids fluidMAG-DX¹⁰⁰ ist in Abbildung 5.7 in Abhängigkeit des Verdünnungsfaktors K bei Verdünnung mit Wasser für eine magnetische Feldstärke von $H_{Int} = 35 \text{ kA/m}$ und verschiedene Scherraten dargestellt. Es wird deutlich, dass der MVE mit steigender Verdünnung K sehr stark abfällt für alle untersuchten Scherraten. Eine mathematische Beschreibung konnte unter Verwendung eines exponentiellen Abfalls mit den Parametern R_0 , dem MVE ohne Verdünnung, sowie der Abfallrate p , realisiert werden:

$$R = R_0 \cdot \exp\left(-\frac{K-1}{p}\right). \quad (5.3)$$

Beide Parameter, R_0 und p , sinken mit steigender Scherrate. Des Weiteren beschreiben die Fits einen MVE, welcher mit unendlicher Verdünnung gegen Null konvergiert. Aufgrund der Messauflösung waren Messungen mit Verdünnungen über $K = 10$ jedoch nicht möglich.

Die zugehörigen Fits unter Verwendung des aufgeführten Modells sind ebenfalls in Abbildung 5.7 dargestellt. Es wird ersichtlich, dass die mathematischen Beschreibungen die jeweiligen Verläufe sehr gut widerspiegeln. Die Fit-Parameter für verschiedene Scherraten sind exemplarisch in Tabelle 5.3 aufgeführt.

Tabelle 5.3: Parameter des Fit-Modells (Gleichung 5.3) R_0 und p zur Beschreibung der Abhängigkeit des MVE R von der Verdünnung des Ferrofluides fluidMAG-DX¹⁰⁰ bei einer magnetischen Feldstärke von $H = 35 \text{ kA/m}$, exemplarisch abgetragen für verschiedene Scherraten.

Scherrate $\dot{\gamma}_{PP}$ [s ⁻¹]	Fit-Parameter	
	R_0 [%]	p [-]
0,5	1427,0	2,436 ± 0,17
1,0	914,3	2,664 ± 0,05
3,0	504,5	2,354 ± 0,06
9,0	328,7	2,111 ± 0,18

6 Biokompatible Ferrofluide im Kapillarviskosimeter

Das in Kapitel 4.3 beschriebene Kapillarviskosimeter ermöglicht umfassende Untersuchungen biokompatibler Ferrofluide. Das rheologische Verhalten kann unter dem Einfluss externer Magnetfelder hinsichtlich der Auswirkungen der Magnetfeldstärke, des Kapillardurchmessers und der Scherrate charakterisiert werden. Vorteile gegenüber der im vorhergehenden Kapitel verwendeten Rotationsrheometrie liegen in der anwendungsnahen Strömungssituation sowie den starken applizierbaren magnetischen Feldern. Im Folgenden wird jedoch zuerst das Verhalten bei niedrigeren Magnetfeldstärken betrachtet um einen Vergleich der Ergebnisse mit den Daten der Rotationsrheometrie zu ermöglichen und somit die Resultate quantitativ einordnen zu können.

6.1 Verhalten in schwachen Magnetfeldern

Die Auswertung der Messdaten des Kapillarviskosimeters erfolgt mittels der in Kapitel 3.2.2 dargestellten Formeln für Kapillarviskosimetrie. Es resultiert für den magnetoviskosen Effekt R (Gleichung 2.9) unter Verwendung des Druckabfalls über der Kapillare ohne den Einfluss eines externen Magnetfeldes $\Delta p_{H=0}$ und des Druckabfalls wenn ein magnetisches Feld appliziert wird Δp_H :

$$R = \frac{\Delta p_H - \Delta p_{H=0}}{\Delta p_{H=0}} . \quad (6.1)$$

Somit kann die relative Veränderung der Viskosität bewertet werden. Des Weiteren gilt es zu untersuchen, ob eine Vergleichbarkeit der Daten mit Resultaten der Rotationsrheometrie unter Verwendung der in Kapitel 4.3.2 eingeführten mittleren Kapillarscherrate $\dot{\gamma}_{KR,m}$ vorliegt.

6.1.1 Einfluss der Scherrate und der Magnetfeldstärke

Ein wichtiger Faktor ist der Einfluss des externen magnetischen Feldes und der applizierten Scherrate auf den MVE, der im Folgenden untersucht wird. Es ist festzuhalten, dass für diese Messungen und alle nachfolgenden eine senkrechte Ausrichtung des Magnetfeldes zur Strömungsrichtung vorlag. Im Fall einer parallelen Ausrichtung konnte kein Einfluss des Magnetfeldes auf die Viskosität gemessen werden. Daraus kann geschlossen werden, dass der starke MVE der biokompatiblen Ferrofluide aus der Bildung kettenartiger Strukturen resultiert und nicht aus der Rotationsviskosität. In letzterem Fall würde, wie in Kapitel 2.2.2 dargestellt, auch bei paralleler Ausrichtung eine Viskositätserhöhung durch ein externes Magnetfeld herbeigeführt werden.

Messungen des Ferrofluides fluidMAG- DX²⁰⁰ für verschiedene Kapillaren sind in Abbildung 6.1 dargestellt. Die Diagramme verdeutlichen, dass der MVE mit steigender Scherrate sinkt, während ein steigendes externes Magnetfeld zu einem höheren Effekt führt. Dieses Verhalten korreliert mit den Ergebnissen der Rotationsrheometrie und konnte für alle verwendeten Kapillaren (exemplarisch Abbildung 6.1 (a): Kapillare A; Abbildung 6.1 (b): Kapillare C) nachgewiesen werden.

Die Beurteilung des Magnetfeldeinflusses wird mittels Auftragung gegen das innere magnetische Feld H_{Int} vereinfacht. Das Resultat ist in Abbildung 6.2 exemplarisch für Kapillare B (a) und Kapillare C (b) dargestellt. Der starke Anstieg des MVE bei

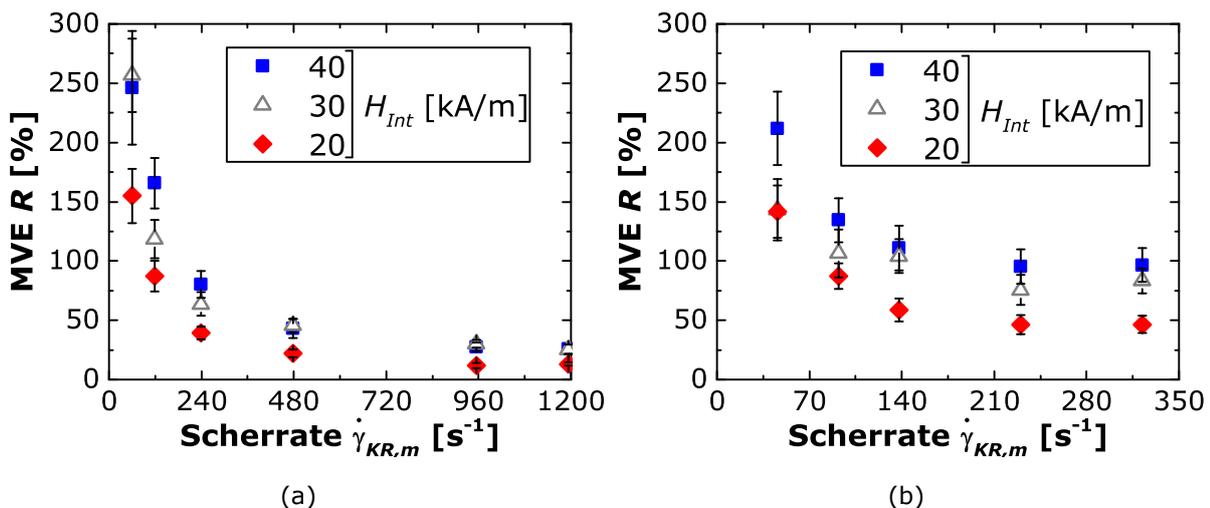


Abbildung 6.1: Der MVE in Abhängigkeit der Scherrate, gemessen mittels des Kapillarviskosimeters für drei verschiedene magnetische Feldstärken und zwei Kapillaren: (a): Kapillare A mit $d_{KR} = 0,46$ mm; (b): Kapillare C mit $d_{KR} = 1,35$ mm. Das verwendete Fluid ist fluidMAG- DX²⁰⁰.

Erhöhung der magnetischen Feldstärke für alle Scherraten wird ersichtlich, zumindest im Bereich schwacher Magnetfelder bis zu $H_{Int} = 40$ kA/m für beide Kapillaren. Für Magnetfeldstärken bis $H_{Int} = 20$ kA/m wird ein Zusammenhang der Form $R \propto H^2$ gemäß theoretischer Betrachtungen erwartet [6], eine Bewertung in diesem Bereich ist allerdings aufgrund der vorliegenden Messauflösung nicht möglich.

6.1.2 Einfluss des Kapillardurchmessers

Anhand der bereits dargestellten Resultate des Kapillarviskosimeters wird ersichtlich, dass die Wahl der Kapillare und somit des Kapillarinneendurchmessers den Messbereich der Apparatur stark beeinflusst. Während geringe Innendurchmesser einen hohen Druckabfall zur Folge haben liegt bei höheren Durchmessern ein geringerer Druckverlust vor. In Anbetracht der geringen Messspanne des eingesetzten Differenzdrucksensors und dessen Messfehler ergeben sich verschiedene Messbereiche für die Kapillaren. Gleichwohl ist der Vergleich der Messdaten unterschiedlicher Kapillaren von besonderem Interesse. Er ermöglicht die Auswertung hinsichtlich eventuell auftretender Randeffekte, verursacht durch die im Magnetfeld gebildeten Strukturen der magnetischen Nanopartikel in Kombination mit der begrenzten Ausdehnung der Kapillaren in radialer Richtung.

Um derartigen Fragestellungen für die reinen, unverdünnten Ferrofluide nachzu-

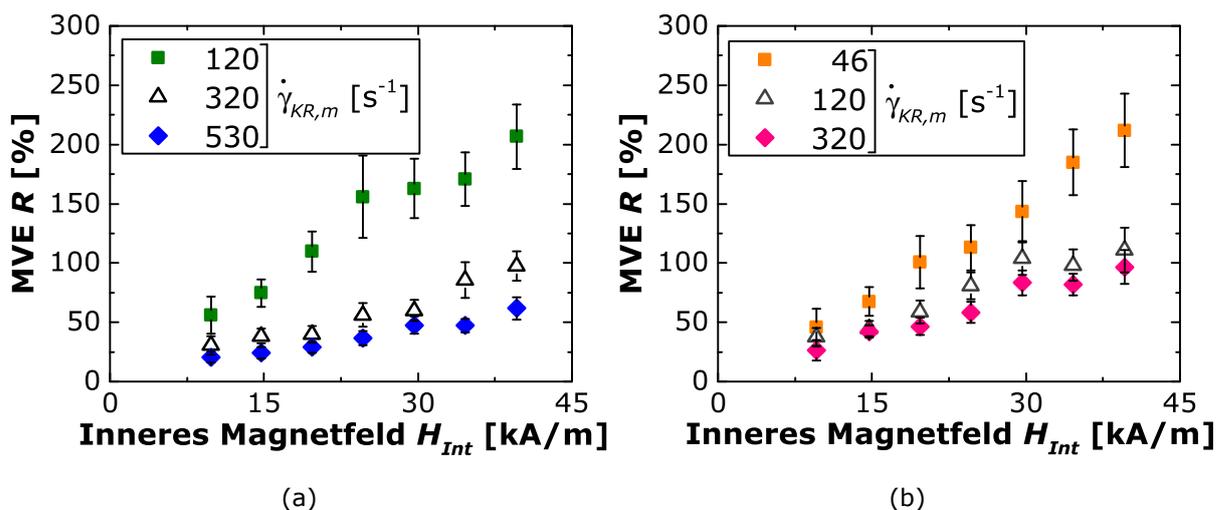


Abbildung 6.2: Der MVE des Fluides fluidMAG-DX²⁰⁰ in Abhängigkeit der inneren magnetischen Feldstärke für verschiedene Scherraten und zwei Kapillaren: (a): Kapillare B $d_{KR} = 1,02$ mm; (b): Kapillare C $d_{KR} = 1,35$ mm.

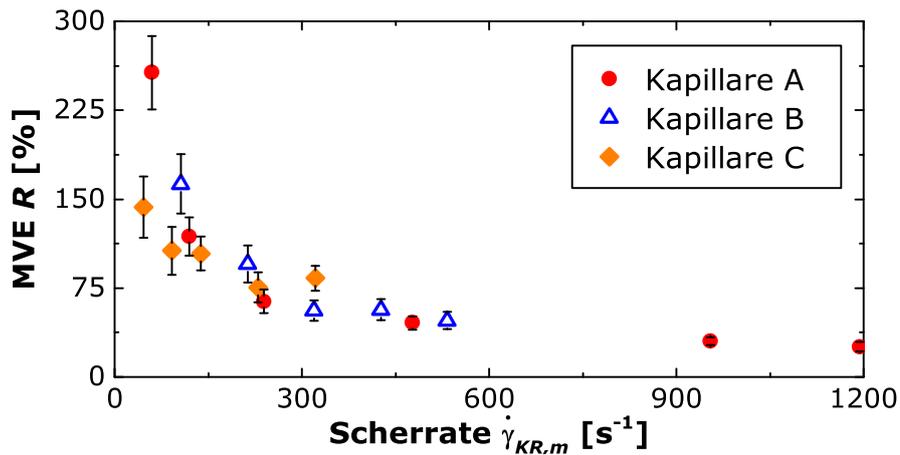


Abbildung 6.3: Messungen für die verschiedenen Kapillaren A ($d_{KR} = 0,46$ mm); B ($d_{KR} = 1,02$ mm) und C ($d_{KR} = 1,35$ mm) in Abhängigkeit der Scherrate. Es wurde eine magnetische Feldstärke von $H_{Int} = 30$ kA/m und als Flüssigkeit fluidMAG- DX²⁰⁰ verwendet.

kommen wurden Messungen bei identischen Parametern, allerdings abweichenden Kapillardurchmessern, unter Verwendung des Ferrofluides fluidMAG- DX²⁰⁰ durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 6.3 aufgezeigt.

Das Diagramm verdeutlicht, dass kein messbarer Einfluss des Durchmessers auf den MVE bei magnetischen Feldstärken bis $H_{Int} = 40$ kA/m vorliegt, zumindest nicht im untersuchten Bereich der Innendurchmesser von 0,5 mm bis 1,5 mm. Trotz der nur partiell überlappenden Messbereiche wird ein deutlicher quantitativer Trend der Messungen ersichtlich, der den bereits genannten starken Abfall der Viskositätserhöhung mit steigender Scherrate verdeutlicht.

6.1.3 Vergleich mit Rotationsrheometrie

Ein wichtiger Punkt zur Evaluation der Messdaten des Kapillarviskosimeters ist ein Vergleich mit den Resultaten der Rotationsrheometrie. Um hinsichtlich der Scherraten einen Abgleich zu ermöglichen wurde in Kapitel 4.3.2 mit Gleichung (4.1) die bereits in vorhergehenden Ergebnissen verwendete mittlere Scherrate des Kapillarviskosimeters $\dot{\gamma}_{KR,m}$ eingeführt. In Abbildung 6.4 sind Daten des Kapillarviskosimeters aller drei im Fokus stehenden Kapillardurchmesser A, B und C sowie Messwerte des scherratengesteuerten Rheometers (SR, Kapitel 4.2) aufgetragen.

Die Daten zeigen eine gute qualitative sowie im Rahmen des Messfehlers quantitative Übereinstimmung für das verwendete Ferrofluid. Es kann geschlussfolgert werden, dass die eingeführte mittlere Scherrate des Kapillarviskosimeters $\dot{\gamma}_{KR,m}$ sinnvolle Ergebnisse liefert und somit einen Vergleich der Daten des Kapillarviskosimeters und rotationsrheometrischer Messungen ermöglicht. Sie wird demzufolge auch in weiteren Betrachtungen verwendet.

Weiterhin konnte mittels den in Kapitel 5.3.2 präsentierten Daten ein starker Einfluss des hydrodynamischen Durchmessers auf den gemessenen MVE nachgewiesen werden. Dieser Zusammenhang wurde ebenfalls mittels des Kapillarviskosimeters durch Vergleich der Flüssigkeiten fluidMAG-DX¹⁰⁰ und fluidMAG-DX²⁰⁰ untersucht. Wie in Tabelle B.1 aufgeführt liegt bei letzterem ein doppelter hydrodynamischer Durchmesser vor. Die Resultate der Charakterisierung unter Verwendung des Kapillarviskosimeters sind in Abbildung 6.5 dargestellt. Es konnte ein vergleichbarer

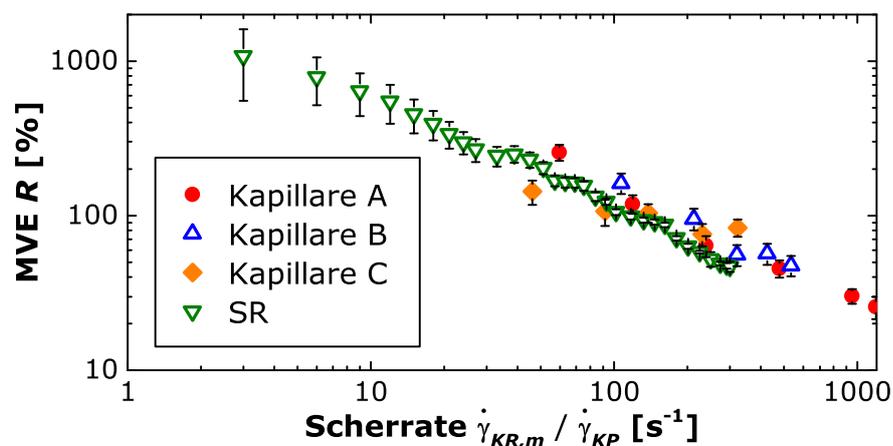


Abbildung 6.4: Vergleich der Daten des Kapillarviskosimeters (Kapillaren A, B und C) mit Daten des scherratengesteuerten Rheometers (SR) bei einer magnetischen Feldstärke von $H_{Int} = 30 \text{ kA/m}$ unter Verwendung des Ferrofluides fluidMAG-DX²⁰⁰.

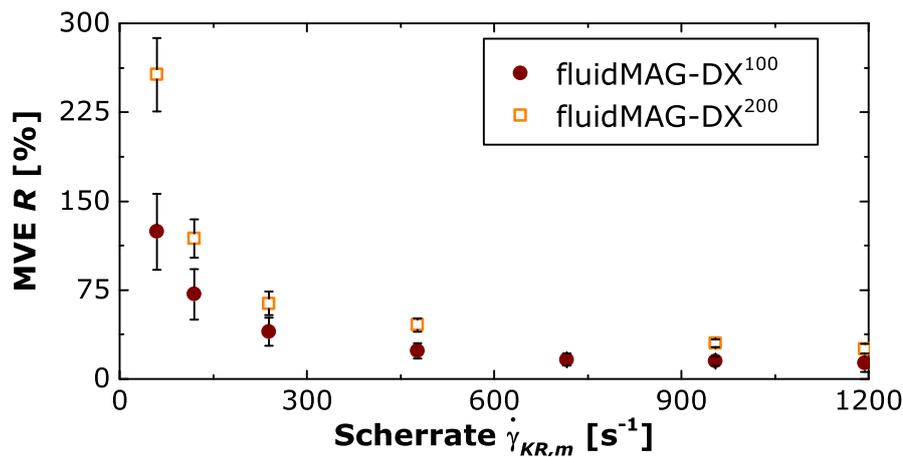


Abbildung 6.5: Untersuchung des Einflusses des hydrodynamischen Durchmessers auf den MVE R im Kapillarviskosimeter unter Einsatz der Ferrofluide fluidMAG- DX¹⁰⁰ und fluidMAG- DX²⁰⁰ bei einer magnetischen Feldstärke von $H_{Int}= 30$ kA/m.

Einfluss des hydrodynamischen Durchmessers auf den MVE ähnlich den Messungen mit Rotationsrheometrie beobachtet werden: Eine stark ansteigende Viskositätsänderung durch den Einfluss externer magnetischer Felder mit ansteigendem mittlerem hydrodynamischen Durchmesser.

Anhand der aufgeführten Daten ist zu schlussfolgern, dass das vorgestellte Kapillarviskosimeter Daten liefert, die eine qualitative Vergleichbarkeit mit anderen Messverfahren aufweisen. Hinsichtlich der quantitativen Bewertung kann ein Vergleich der Messwerte nach Anpassung der mittleren Scherrate des Kapillarviskosimeters erfolgen.

6.2 Verhalten in starken Magnetfeldern

Eine weitere Möglichkeit, die das neu entwickelte Kapillarviskosimeter eröffnet, ist die Messung des magnetoviskosen Effektes bei starken magnetischen Feldern in einer Kapillare. Somit können die Effekte, verursacht durch die Bildung von Strukturen magnetischer Nanopartikel unter dem Einfluss externer Magnetfelder in den vergleichsweise dünnen Kapillaren, untersucht werden.

Die Ergebnisse der Messungen unter dem Einfluss starker magnetischer Felder unter Verwendung des Fluides fluidMAG-DX²⁰⁰ sind in Abbildung 6.6 für zwei verschiedene Scherraten (120 s^{-1} und 450 s^{-1}) abgetragen. Zur Durchführung der Experimente in einem Bereich von $H_{Int}=40-400\text{ kA/m}$ wird das in Kapitel 4.3.3 eingeführte Bruker-Spulensystem verwendet. Messdaten bei Magnetfeldstärken unterhalb dieses Bereiches wurden mittels des Helmholtz-Spulensystems ermittelt.

Die Resultate verdeutlichen einige interessante Besonderheiten des Verhaltens der Ferrofluide. Zuerst ist jedoch die Übereinstimmung der Messdaten beider verwendeter Spulensysteme festzuhalten. Der MVE zeigt einen vergleichbaren Trend in den aufeinanderfolgenden Messbereichen über bzw. unter einer magnetischen Feldstärke von $H_{Int}=40\text{ kA/m}$ für alle verwendeten Kapillaren.

Bei Einsatz von Kapillare C mit dem größten Innendurchmesser ($d_{KR}=1,35\text{ mm}$)

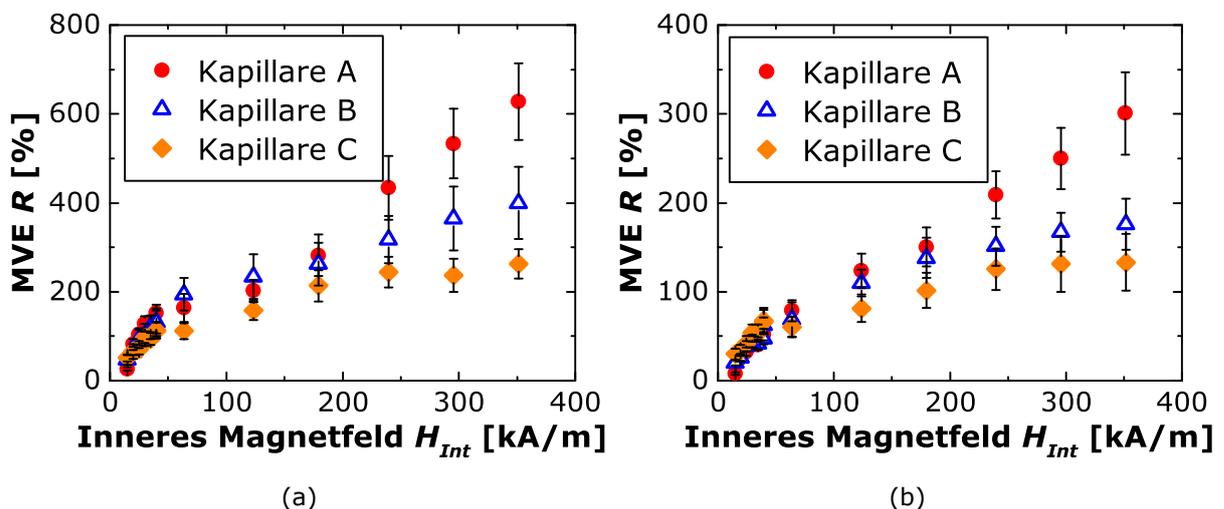


Abbildung 6.6: Charakterisierung des Ferrofluides fluidMAG-DX²⁰⁰ bei starken magnetischen Feldern für die Kapillaren A, B und C. Messungen unterhalb $H_{Int}=40\text{ kA/m}$ wurden mittels des Helmholtz-Spulensystems durchgeführt und oberhalb $H_{Int}=40\text{ kA/m}$ unter Verwendung des Bruker-Spulensystems. Die verwendeten Scherraten sind 120 s^{-1} (a) bzw. 450 s^{-1} (b).

verhält sich das Ferrofluid bei hohen magnetischen Feldstärken vergleichbar mit den bereits diskutierten Charakteristika gemessen mittels Rotationsrheometrie (Kapitel 5.3.3): Es kommt zu einer Sättigung des MVE bei starken magnetischen Feldern. Ab einer Magnetfeldstärke von ca. $H_{Int} = 200 \text{ kA/m}$ kann im Rahmen der Fehlertoleranz kein weiterer signifikanter Anstieg des MVE beobachtet werden. Dieses Verhalten konnte bei mehreren Scherraten beobachtet werden und ist in Abbildung 6.6 für zwei exemplarische Scherraten dargestellt.

Für die anderen beiden untersuchten Kapillaren A und B mit geringeren Innendurchmessern ($d_{KR} = 0,46 \text{ mm}$ (A) bzw. $d_{KR} = 1,02 \text{ mm}$ (B)) konnte jedoch ein abweichendes Verhalten festgestellt werden. Es lag ab einer Magnetfeldstärke von ca. $H_{Int} = 200 \text{ kA/m}$ keine Sättigung der Viskositätsveränderung vor, sondern ein signifikanter Anstieg des MVE. Dieser Trend konnte für alle untersuchten Scherraten in einem Bereich zwischen 100 s^{-1} und 1000 s^{-1} und ebenfalls für ein weiteres Ferrofluid mit geringerem hydrodynamischen Durchmesser (fluidMAG-DX¹⁰⁰) nachgewiesen werden. Der Anstieg des MVE oberhalb von $H_{Int} = 200 \text{ kA/m}$ ist deutlich stärker ausgeprägt bei der Kapillare A mit dem geringeren Innendurchmesser verglichen mit Kapillare B. Es ist daher anzunehmen, dass dieser Effekt direkt vom Durchmesser der jeweiligen Kapillare abhängig ist.

Eine Ursache kann in der Strukturbildung der Nanopartikel liegen. Die verhältnismäßig großen Mehrkernteilchen der untersuchten Ferrofluide mit einem mittleren Durchmesser von 100 nm beziehungsweise 200 nm könnten kettenähnliche Strukturen großer Ausmaße bilden, sodass es zu Interaktionen mit den Wänden der Kapillare und demzufolge zu Reibungseffekten kommt. Dadurch kann die stark erhöhte Viskositätszunahme im Bereich hoher Magnetfelder erklärt werden, was allerdings eine Zunahme der Strukturbildung oder eine Zunahme der Steifigkeit der Strukturen in diesem Bereich voraussetzt. Eine weitere Bedingung für derartige Effekte ist die Existenz großer kettenartiger Gebilde der Nanopartikel im Bereich einiger hundert Mikrometer.

Der vorgestellte Ansatz zur Erklärung des Phänomens des ansteigenden MVE nach einer temporären Sättigung ab einer bestimmten magnetischen Feldstärke im Kapillarviskosimeter wird im Weiteren und im Besonderen in Kapitel 8 untersucht und diskutiert.

7 Biokompatible Ferrofluide bei Verdünnung mit Schafblut

Neben der umfangreichen Charakterisierung der reinen Ferrofluide ist eine anwendungsnahe Untersuchung ebenfalls von Interesse. Um diese zu ermöglichen muss auch die Wechselwirkung der magnetischen Flüssigkeiten mit Blut beziehungsweise den darin suspendierten Blutkörperchen betrachtet werden.

Die Durchführung von Laborexperimenten mit menschlichem Blut ist allerdings aufgrund der Rahmenbedingungen und der Voraussetzung vergleichbarer Ausgangsparameter schwer durchführbar. Eine Blutentnahme muss von medizinischem Fachpersonal erfolgen und verschiedene Blutparameter sind stark von Tageszeit und jeweiliger Ernährung abhängig [108, 112].

Zur Bewertung des MVE bei Ferrofluid/Blut Gemischen wurde demzufolge Schafblut ausgewählt. Ein Vorteil des Schafblutes besteht in dem, verglichen mit menschlichem Blut, ähnlichen rheologischen Verhalten im relevanten Scherratenbereich. Zur Veranschaulichung ist in Abbildung 7.1 der Verlauf der Viskosität in Abhängigkeit der Scherrate nach Laurent dargestellt [111]. Der Durchmesser roter Blutzellen des Schafes ist mit ca. $4,4\mu\text{m}$ geringer als der menschlicher roter Blutzellen (ca. $8\mu\text{m}$) [110].

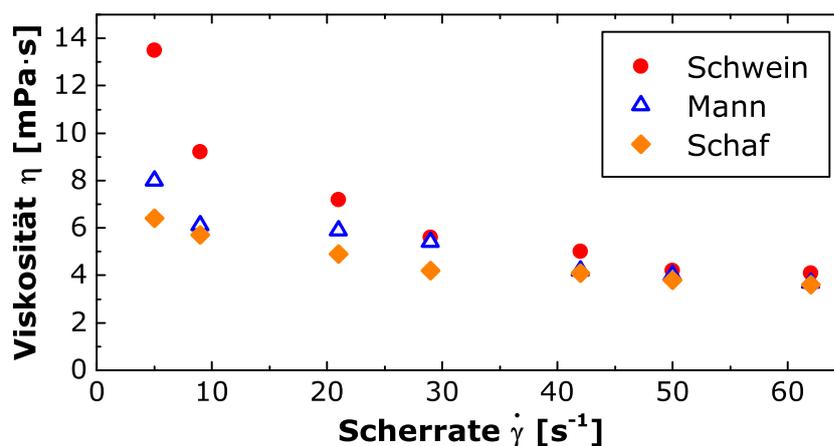


Abbildung 7.1: Vergleich des rheologischen Verhaltens von Schafblut mit dem menschlichem Blutes sowie Blut des Schweins nach Laurent [111].

7.1 Rheologie des reinen Schafblutes

Das verwendete Schafblut wurde von Fiebig Nährstofftechnik (Idstein, Deutschland) in mehreren Chargen bezogen. Um eine Gerinnung zu verhindern und Laborexperimente zu ermöglichen ist EDTA in einer Konzentration von 1,3 mg/ml beige-mischt. Ein Vorteil dieser Antikoagulanzen liegt darin, dass die Blutzellenmorphologie unverändert bleibt. Somit können Interaktionen mit den Ferrofluidpartikeln bewertet werden. Der Hämatokritgehalt wurde für alle Lieferungen mittels Sedimentation bestimmt und lag in einem Bereich von $35,5 \pm 0,3\%$ bis $38,7 \pm 0,3\%$, einem für Schafblut typischen Wert [109].

Um die gemessenen Effekte externer Magnetfelder zu bewerten und deren Einfluss zu diskutieren, muss das grundlegende rheologische Verhalten des Schafblutes bekannt sein. Exemplarisch ist die Viskosität in Abhängigkeit der Scherrate einer Probe in Abbildung 7.2 abgebildet. Es sind Ergebnisse, ermittelt unter Verwendung der Rotationsrheometrie, abgebildet, einerseits gemessen mit einem Kegel/Platte System ($\alpha_{KP} = 0,995^\circ$, $d_{KP} = 50$ mm) und andererseits mit einem Searle System ($r_{a,Se} = 14,459$ mm; $r_{i,Se} = 13,33$ mm; $L_{Se} = 40,01$ mm). Für beide Messungen wurde das kommerzielle Anton-Paar MCR301 Rheometer eingesetzt.

Anhand der Messungen wird das in Kapitel 3.3.3 behandelte komplexe Fließverhalten des Schafblutes deutlich. Die beiden Messverfahren weisen unterschiedliche Resultate für die Viskosität auf, beiden gemein ist jedoch das scherverdünnende

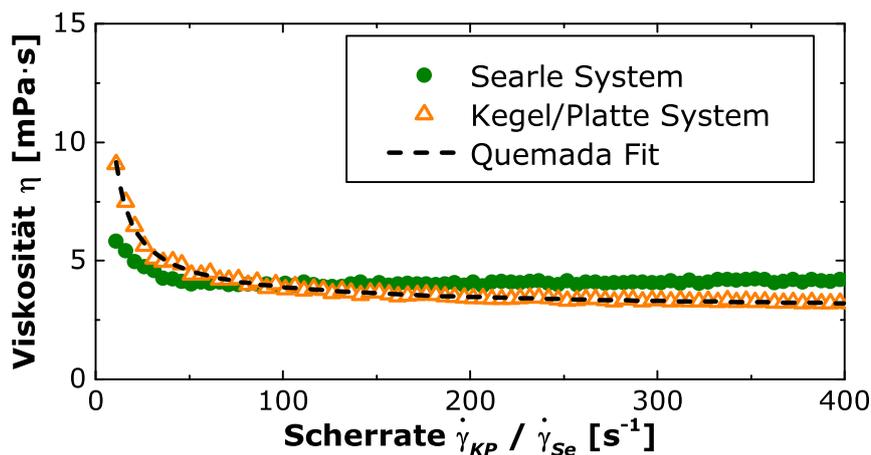


Abbildung 7.2: Abhängigkeit der Viskosität von der Scherrate des Schafblutes bei einer Temperatur von 37°C . Beide Messungen wurden mittels Rotationsrheometrie durchgeführt, wobei einerseits ein Searle-System und andererseits ein Kegel/Platte System verwendet wurde. Die mathematische Beschreibung wurde mit Hilfe des Quemada-Modells durchgeführt.

Verhalten und der qualitative Verlauf der Viskosität. Aufgrund der konstanten Scherrate über dem Querschnitt und den komplexen Randeffekten bei Messung von Blut in konzentrischen Zylinder Systemen [114] ist das Ergebnis des Kegel/Platte Systems als zielführender zu betrachten.

Um eine mathematische Beschreibung zu ermöglichen wurde das in Kapitel 3.1.3 vorgestellte Quemada Modell an diese Messdaten gefittet. Es konnte eine Beschreibung des Fluidverhaltens im gesamten untersuchten Scherratenbereich mit Hilfe des Modells erzielt werden. Es eignet sich demzufolge zur mathematischen Beschreibung des Fließverhaltens des vorliegenden Schafblutes.

Blutalterung

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Alterung des Schafblutes und die damit einhergehende Veränderung dessen rheologischer Eigenschaften. Um diese bewerten zu können wurden Messungen zu verschiedenen Zeitpunkten nach Lieferung des Schafblutes durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 7.3 dargestellt. Es kann eine Veränderung des Fließverhaltens in Abhängigkeit des Blutalters festgestellt werden. Diese ist bis zu einem Alter von 14 Tagen gering und nimmt daraufhin stark zu.

Als Konsequenz dieser Betrachtungen wurden für die Messungen unter Verwendung von Schafblut und Ferrofluiden lediglich Blutproben mit einem Alter unter 14 Tagen verwendet, um möglichst konstante rheologische Eigenschaften sicher zu stellen und somit die Vergleichbarkeit der Messungen zu gewährleisten.

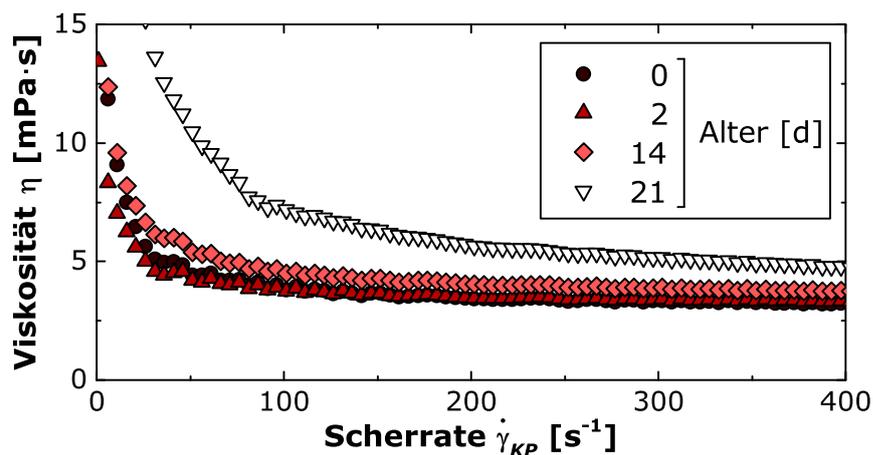


Abbildung 7.3: Dargestellt ist der Einfluss des Alters des Schafblutes auf dessen Fließverhalten. Die Messungen wurden am Tag der Lieferung sowie 2, 14 und 21 Tage nach Erhalt des Schafblutes durchgeführt. Die Temperatur wurde bei allen Untersuchungen auf konstante 37°C eingestellt und ein Kegel/Platte System kam zum Einsatz.

Rheologie verschiedener Chargen

Neben dem Einfluss des Alters gilt es ebenfalls die unterschiedlichen Chargen zu charakterisieren um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse gewährleisten zu können. Die folgenden Messungen der Ferrofluid/Schafblut Gemische wurden unter Verwendung von vier unterschiedlichen Chargen des Schafblutes durchgeführt. Alle Chargen wurden in einem breiten Scherratenbereich rheologisch charakterisiert unter Verwendung des kommerziellen Anton-Paar Rheometers MCR301 und des Kegel/Platte Systems. Die Ergebnisse sind in Abbildung 7.4 zusammengefasst.

Es kann erwartungsgemäß ein Unterschied der Viskosität in Abhängigkeit der jeweiligen Charge festgestellt werden. Vor allem im Bereich niedriger Scherraten ist ein Unterschied ersichtlich. Die Ursache liegt eventuell in der Entnahme des Blutes von verschiedenen Spendertieren und somit variierenden Eigenschaften des Blutes. Insbesondere der differenzierte Hämatokritwert, welcher zwischen $35,5 \pm 0,3 \%$ und $38,7 \pm 0,3 \%$ lag, kann für das abweichende Fließverhalten ursächlich sein.

Im Folgenden wird dieser Unterschied der Chargen in die Betrachtungen bei der Diskussion der Ergebnisse einbezogen. Dieser ist für die Bewertung des eigentlichen magnetoviskosen Effektes allerdings von eingeschränktem Interesse aufgrund der relativen Berechnung des MVE unter Verwendung von Gleichung 2.9 und somit der Einbeziehung des Wertes von der Viskosität ohne den Einfluss eines externen magnetischen Feldes in die Berechnung. Eine eventuelle Veränderung durch den differenzierten Anteil suspendierten Materials gilt es gesondert zu bewerten.

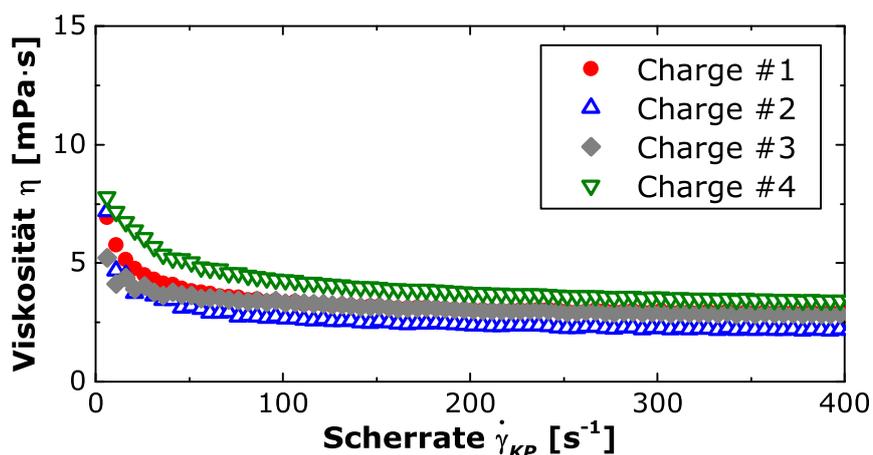


Abbildung 7.4: Fließverhalten verschiedener Chargen des Schafblutes (#1 bis #4) in Abhängigkeit der Scherrate bei einer Temperatur von $37^{\circ}C$ und unter Verwendung eines Kegel/Platte Systems.

7.2 Basischarakterisierung der Gemische

Um die Stabilität zu gewährleisten und die jeweiligen Mischungen von Schafblut und Ferrofluid hinsichtlich ihrer magnetischen und rheologischen Eigenschaften einordnen und evaluieren zu können wurden an allen Proben umfangreiche Untersuchungen vorgenommen.

7.2.1 Kolloidale Stabilität

Besonders wichtig ist die kolloidale Stabilität der Gemische. Es kann unter anderem eine chemische Beeinflussung der Bestandteile der Ferrofluide durch Komponenten des Blutes oder durch den verwendeten Gerinnungshemmer stattfinden. Daraus resultiert gegebenenfalls eine Veränderung der Oberflächenbeschichtung und es liegt keine ausreichende Stabilisierung der Ferrofluidpartikel vor - es kann zu einer Agglomeration kommen. Diese führt zu einer signifikanten Veränderung der kolloidalen Eigenschaften und der vorhandenen Clustergrößenverteilung im Ferrofluid und ist demzufolge unbedingt zu vermeiden.

Der Nachweis der Stabilität kann mittels unterschiedlicher Methoden erfolgen. In der vorliegenden Arbeit umfasst die Evaluation mikroskopische Betrachtungen und Messungen unter Verwendung des Vibrationsmagnetometers. Alle hinsichtlich der rheologischen Eigenschaften vermessenen Proben wurden auf kolloidale Stabilität überprüft.

Mikroskopische Untersuchungen

Unter Verwendung des in Kapitel 4.4 vorgestellten Mikroskops ME.2660 wurden Aufnahmen der Ferrofluid/Schafblut-Mischungen angefertigt. Hierfür wurden die Flüssigkeiten auf einen Objektträger aufgetragen und mittels eines Deckgläschens fixiert. Die Ergebnisse für zwei Flüssigkeiten - ein experimentelles Ferrofluid SEON^{LA} eines Projektpartners⁶ (Fluiddaten siehe Anhang B) und des kommerziellen Ferrofluides fluidMAG-DX¹⁰⁰, beide bei einem Verdünnungsfaktor von $K_T = 5$, sind in Abbildung 7.5 dargestellt. Es sind sowohl Aufnahmen unter Verwendung der Mikroskopie als auch Ausschnitte von makroskopischen Fotos abgebildet.

Der Unterschied der Fluide wird gut sichtbar. Es können in Abbildung 7.5 (a) und (c) sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch Agglomeratbildungen ausgemacht werden, die im Maßstab einiger Mikrometer liegen. Der eigentliche hydrodynamische

⁶HNO-Klinik Erlangen, SEON - Sektion für Experimentelle Onkologie und Nanomedizin, 91054 Erlangen

sche Durchmesser der stabilen Mehrkernpartikel liegt bei ca. $d_h = 80$ nm. Das experimentelle Ferrofluid SEON^{LA} weist demzufolge keine Stabilität im EDTA-Schafblut auf. Es ist davon auszugehen, dass die aufgrund der Instabilität gebildeten Agglomerate einen starken Einfluss auf das rheologische Verhalten und den magneto-viskosen Effekt haben. Vergleichbare Ergebnisse bezüglich der Stabilität konnten ebenfalls unter Verwendung eines Ferrofluides mit identischen Komponenten, allerdings bei Verwendung menschlichen Vollblutes, gefunden werden [56].

Das zweite untersuchte Ferrofluid fluidMAG- DX¹⁰⁰ (Abbildung 7.5 (b) und (d)) weist keine derartigen Agglomerationen auf. Es können weder mikroskopisch noch makroskopisch Ferrofluidpartikel oder Agglomerate beobachtet werden. Das entspricht dem erwarteten Verhalten bei hydrodynamischen Durchmessern von $d_h = 100$ nm. Es ist demzufolge von einem kolloidal stabilen Gemisch auszugehen.

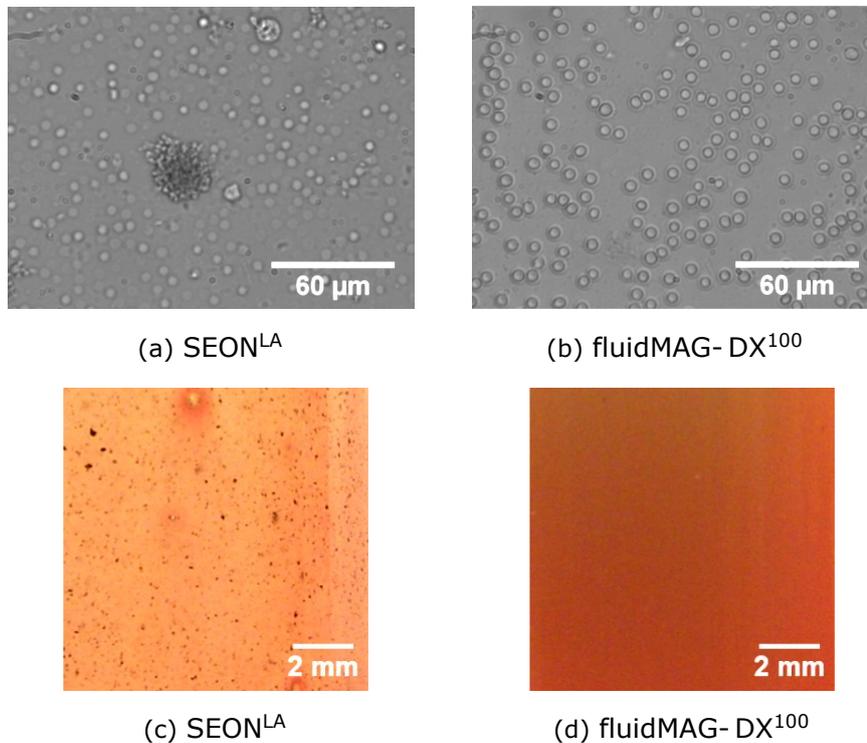


Abbildung 7.5: Untersuchung der kolloidalen Stabilität der Ferrofluid/Schafblut Gemische. (a) und (b) zeigen mikroskopische Aufnahmen während (c) und (d) Fotografien abbilden. Es wurden zwei verschiedene Ferrofluide bei einer Verdünnung von $K_T = 5$ in Schafblut eingesetzt: (a) und (c) verwenden SEON^{LA} und (b) sowie (d) fluidMAG- DX¹⁰⁰.

Magnetische Stabilität

Eine weitere Möglichkeit die kolloidale Stabilität zu untersuchen ist die Verwendung des Vibrationsmagnetometers (siehe Kapitel 5.2.1). Über die Messung der Magnetisierungskurven der Ferrofluid/Schafblut Gemische zu verschiedenen Zeitpunkten kann eine eventuelle Veränderung der magnetischen Eigenschaften detektiert werden. Diese kann ein Indikator für eine Instabilität der Systeme sein.

In Abbildung 7.6 sind exemplarisch Magnetisierungskurven von Schafblut Mischungen bei $K_T=5$ unter Verwendung des bereits im vorhergehenden Teilkapitel untersuchten experimentellen Ferrofluides SEON^{LA} (a) und von fluidMAG-DX¹⁰⁰ (b) dargestellt. Es werden die Resultate der mikroskopischen Untersuchung bestätigt: während sich die magnetischen Eigenschaften von SEON^{LA} mit zunehmender Zeitdauer signifikant verändern bleiben diese bei fluidMAG-DX¹⁰⁰ stabil über dem untersuchten Zeitraum. Ersteres ist demzufolge als instabil anzusehen, während sich das kommerzielle Fluid abermals durch eine kolloidale Stabilität bei Mischung mit EDTA-Schafblut auszeichnet.

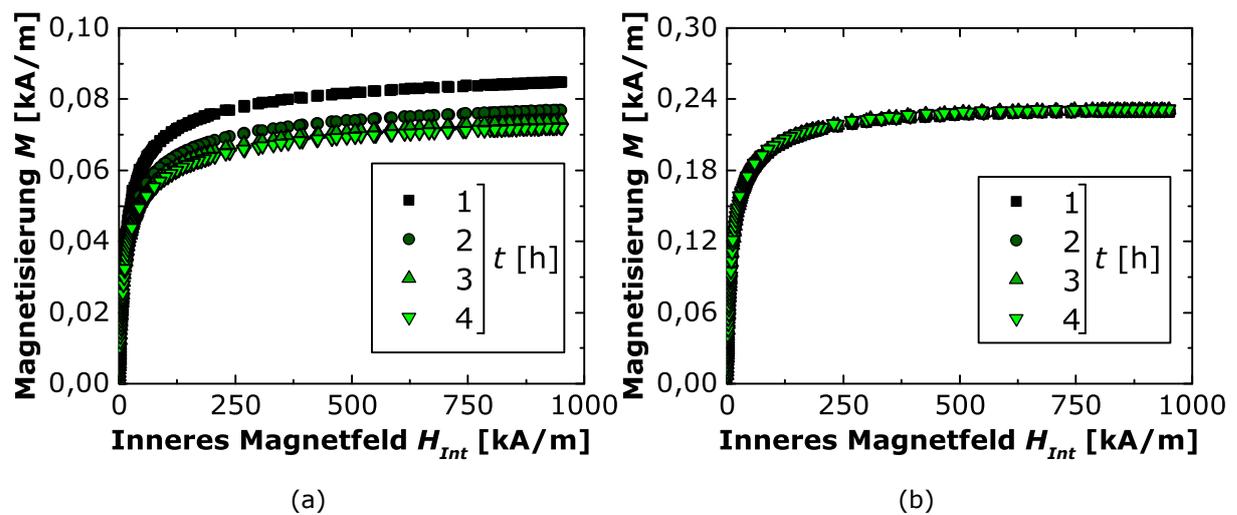


Abbildung 7.6: Magnetische Stabilität der Ferrofluid/Schafblut Mischungen. Dargestellt sind Magnetisierungskurven bei einer Verdünnung von $K_T=5$ mit SEON^{LA} (a) sowie fluidMAG-DX¹⁰⁰ (b) zu verschiedenen Zeitpunkten t ab Beginn der Mischung.

7.2.2 Magnetische Charakterisierung

Wie im vorhergehenden Kapitel dargestellt, eignet sich die magnetische Charakterisierung der Ferrofluid/Schafblut Mischungen um die kolloidale Stabilität zu untersuchen. Weiterhin wurde diese Methode zur Bestimmung und Evaluation der Ferrofluidkonzentrationen in den Mischungen verwendet, äquivalent der Bestimmung des Verdünnungsfaktors bei Verwendung von Wasser als Verdünnungsmedium wie in Kapitel 5.3.4 und speziell in Formel 5.1 beschrieben.

Abbildung 7.7 zeigt exemplarisch einige Magnetisierungskurven bei Mischung des Ferrofluides fluidMAG-DX²⁰⁰ mit Schafblut bei verschiedenen angestrebten Verdünnungen K_T . Über die Bestimmung der Sättigungsmagnetisierung kann eine genaue Berechnung des Anteils magnetischen Materials und somit der Ferrofluidkonzentration sowie des Verdünnungsfaktors K erfolgen, wie in Kapitel 5.3.4 vorgestellt. Für alle Ferrofluid/Schafblut Gemische in der vorliegenden Arbeit betrug die Abweichung des über das Volumen bestimmten Verdünnungsfaktors und des mittels des Vibrationsmagnetometers evaluierten $< 5\%$.

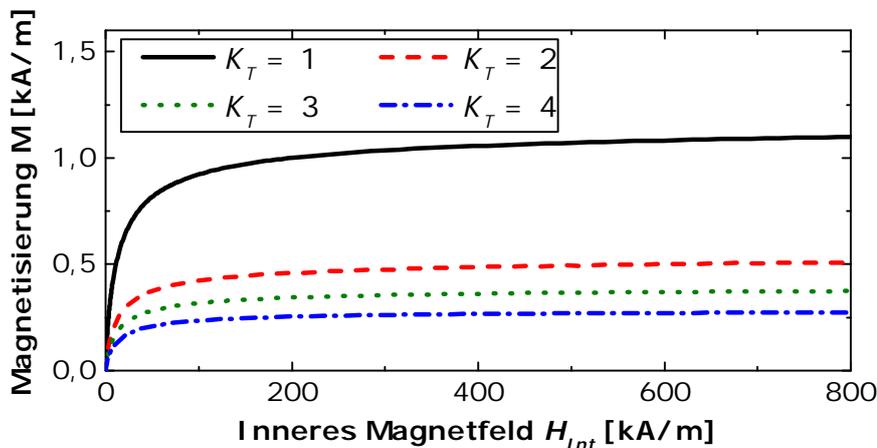


Abbildung 7.7: Auswirkung der Verdünnung auf das Magnetisierungsverhalten bei Verwendung von Schafblut als Verdünnungsmedium und fluidMAG-DX²⁰⁰ als Ferrofluid. Es bezeichnet K_T den angestrebten Verdünnungsfaktor.

7.2.3 Rheologische Charakterisierung

Ein weiteres wichtiges Kriterium ist die Veränderung der Fließeigenschaften des Schafblutes ohne den Einfluss externer magnetischer Felder durch die Zugabe von Ferrofluid. Um diesen Zusammenhang zu ermitteln wurden Experimente unter Verwendung des Ferrofluides fluidMAG- DX¹⁰⁰ durchgeführt, ein äquivalentes Verhalten konnte allerdings auch für andere wasserbasierte magnetische Flüssigkeiten niedriger Nanopartikelkonzentrationen nachgewiesen werden. Es wurde das Rotationsrheometer Anton-Paar MCR301 mit Kegel/Platte System eingesetzt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 7.8 aufgeführt.

Es wird ersichtlich, dass sich das Fließverhalten durch die Zugabe des Ferrofluides ändert. Die scherverdünnende Charakteristik des Schafblutes nimmt mit sinkendem Verdünnungsfaktor K_T , respektive einem höheren Anteil Ferrofluid, ab. Aufgrund des Newtonschen Fließverhaltens des Ferrofluides und des scherverdünnenden Verhaltens des Schafblutes entspricht dies der Erwartung und führt zu der Annahme keiner Wechselwirkungen der Ferrofluidpartikel mit den Bestandteilen des Blutes ohne den Einfluss eines externen magnetischen Feldes, welche die rheologischen Charakteristika beeinflussen könnte.

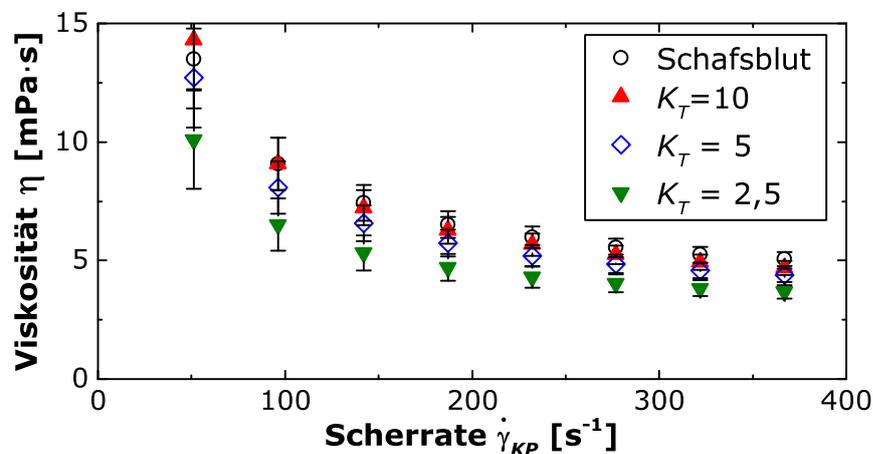


Abbildung 7.8: Dargestellt sind Messungen der Viskosität von Ferrofluid/Schafblut Mischungen unter Verwendung von fluidMAG- DX¹⁰⁰ für verschiedene angestrebte Verdünnungsfaktoren K_T .

7.3 Der magnetoviskose Effekt von Ferrofluid in Schafblut

Durch das im Rahmen der vorliegenden Arbeit entwickelte Kapillarviskosimeter werden Experimente unter Verwendung von Ferrofluid/Schafblut Mischungen mit einer anwendungsnahen Strömungssituation ermöglicht. Ein besonderer Vorteil liegt in der kontinuierlichen Durchmischung des zu messenden Fluides durch den bewegten Vorlagebehälter und somit einer Verhinderung der Sedimentation der im Blut suspendierten Bestandteile. Nachfolgend werden die Resultate der Untersuchungen vorgestellt und diskutiert sowie anschließend mit Daten der Rotationsrheometrie verglichen.

7.3.1 Verhalten im Kapillarviskosimeter

Wie bereits bei der Untersuchung reiner Ferrofluide wird auch im Folgenden die Diskussion und Auswertung separiert in Auswirkungen schwacher externer magnetischer Felder und starker externer magnetischer Felder auf die untersuchten Ferrofluid/Schafblut Gemische.

Einfluss schwacher magnetischer Felder

Zur Beurteilung des Einflusses der Verdünnung eines Ferrofluides mit Schafblut ist es von Interesse die Auswirkung vergleichsweise schwacher magnetischer Felder, äquivalent der Untersuchungen für reine Ferrofluide (Kapitel 6.1), zu bestimmen. Zu diesem Zweck wurden Experimente unter Verwendung des Ferrofluides fluidMAG-DX²⁰⁰ bei verschiedenen Verdünnungsfaktoren respektive unterschiedlichen Konzentrationen magnetischen Materials im Gemisch durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 7.9 für Verdünnungsfaktoren von $K_T = 2$ und $K_T = 4$ sowie alle drei im Fokus stehenden Kapillaren (A, B und C; Kapitel 4.3.2) dargestellt.

Es kann daraus geschlossen werden, dass ein Fließverhalten im Kapillarviskosimeter ähnlich dem des puren Ferrofluides hinsichtlich des qualitativen Verlaufes vorliegt. Der magnetoviskose Effekt R sinkt mit steigender Scherrate und ist unabhängig vom Kapillardurchmesser bei den verwendeten vergleichsweise schwachen magnetischen Feldern.

Demzufolge verändert die Anwesenheit der Blutpartikel den qualitativen Einfluss schwacher externer magnetischer Felder auf das rheologische Verhalten der Ferrofluid/Schafblut Gemische nicht signifikant. Auf die quantitativen Auswirkungen vor allem im Hinblick auf den Vergleich mit anderen Verdünnungsmedien wird zu einem späteren Zeitpunkt eingegangen.

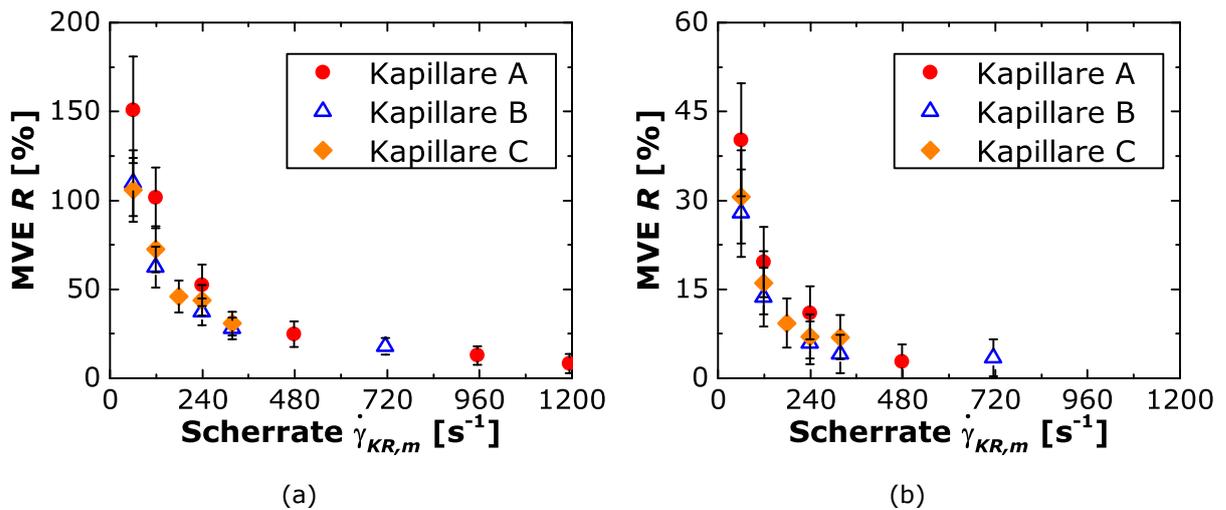


Abbildung 7.9: MVE R der Ferrofluid/Schafblut Gemische im Kapillarviskosimeter. Es zeigt (a) den Fall eines Verdünnungsfaktors von $K_T = 2$ bei einer externen magnetischen Feldstärke von $H_{Int} = 30$ kA/m und (b) von $K_T = 4$ bei $H_{Int} = 40$ kA/m. Verwendet wurde das Ferrofluid fluidMAG- DX²⁰⁰.

Einfluss starker magnetischer Felder

Auch hinsichtlich der Auswirkungen starker externer magnetischer Felder in einem Bereich bis zu $H_{Int} = 400$ kA/m wurde ein Verhalten gefunden, welches qualitativ dem des reinen Ferrofluides ähnelt (Abbildung 7.10). Einsatz fand der vorgestellte Hochfeldmagnet der Fa. Bruker zur Erzeugung des Magnetfeldes um die hohen Magnetfeldstärken zu ermöglichen. Weiterhin kamen abermals alle drei vorhandenen Kapillaren zum Einsatz sowie das Ferrofluid fluidMAG- DX²⁰⁰ in mehreren Verdünnungen. Als Verdünnungsmedium wurde Schafblut verwendet.

Es ist wird deutlich, dass auch das bereits bei den reinen Ferrofluiden festgestellte Verhalten des ansteigenden MVE mit ansteigender externer magnetischer Feldstärke gemessen werden konnte. Eine weitere Auffälligkeit, welche ebenfalls als vergleichbar mit den reinen magnetischen Flüssigkeiten bewertet werden kann, ist das Ansteigen des MVE nach einer Sättigung bei ca. $H_{Int} = 200$ kA/m. Signifikant ist dieses allerdings nur bei der Kapillare mit dem geringsten Durchmesser von 0,46 mm (A) und einer vergleichsweise geringen Verdünnung von $K_T = 2$ wie in Abbildung 7.10 (a) ersichtlich. Bei Verwendung höherer Verdünnungsfaktoren, wie in Abbildung 7.10 (b) dargestellt, ist eine Beurteilung aufgrund des vergleichsweise hohen relativen Fehlers nicht möglich.

Nach den Betrachtungen kann aufgrund den vergleichbaren Charakteristika vermu-

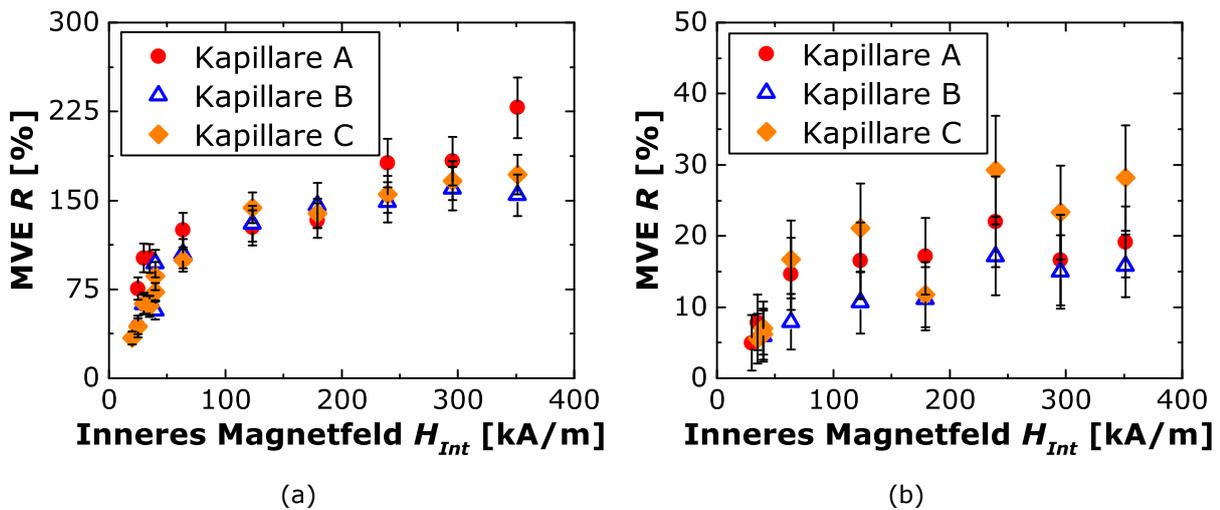


Abbildung 7.10: Abhängigkeit des MVE von der magnetischen Feldstärke H_{Int} bei starken magnetischen Feldern. Für beide Messungen wurde fluidMAG-DX²⁰⁰ verwendet und mit Schafblut bei einem Verdünnungsfaktor von (a) $K_T = 2$ und (b) $K_T = 4$ versetzt. Die verwendete Scherrate liegt in beiden Fällen bei $\dot{\gamma}_{KR,m} = 120 \text{ s}^{-1}$.

tet werden, dass auch bei Verwendung des Schafblutes als Verdünnungsmedium das gleiche Prinzip ursächlich für die Viskositätserhöhungen unter dem Einfluss eines magnetischen Feldes ist. Dieses ist die Bildung von kettenartigen Strukturen der magnetischen Nanopartikel des Ferrofluides, welche scheinbar ab einer bestimmten magnetischen Feldstärke große Ausmaße annehmen und so zu einer weiteren Viskositätserhöhung in dünnen Kapillaren aufgrund von Randeffekten führen können.

7.3.2 Einfluss des Verdünnungsmediums

Neben der Abhängigkeit des Verhaltens von Ferrofluiden bei Verdünnung von der Scherbeanspruchung und der Magnetfeldstärke ist es weiterhin wichtig verschiedene Verdünnungsmedien zu vergleichen. Im Folgenden werden Resultate, ermittelt unter Verwendung von Schafblut und Wasser als verdünnende Medien, verglichen. Ziel ist diesen Einfluss zu ermitteln und eventuelle Partikelinteraktionen zu untersuchen.

Die Ergebnisse mit fluidMAG-DX²⁰⁰ sind in Abbildung 7.11 für zwei verschiedene Kapillaren unterschiedlicher Durchmesser dargestellt. Es kann ein stärkerer MVE bei Verwendung des Schafblutes verglichen mit destilliertem Wasser bei gleichen Verdünnungsfaktoren K festgestellt werden. Dies gilt für verschiedene Scherraten und alle untersuchten Kapillaren. Die eingezeichneten Linien repräsentieren dabei Fits unter Verwendung des in Gleichung (5.3) eingeführten exponentiellen Zusammenhangs zwischen MVE R und Verdünnungsfaktor K . Die Formel konnte für eine gute Annäherung aller gefundenen Messdaten verwendet werden und repräsentiert

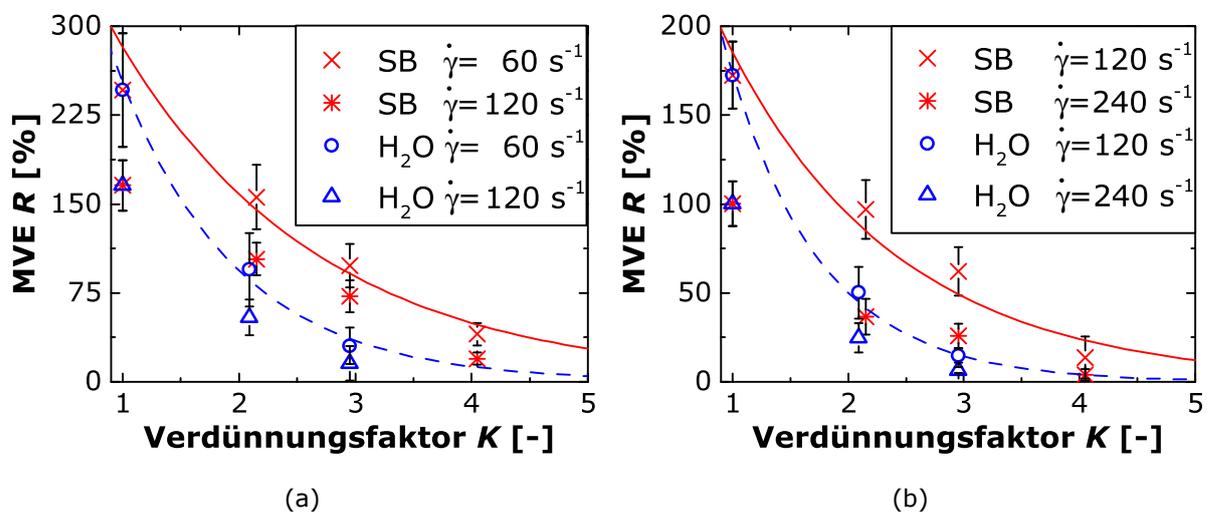


Abbildung 7.11: Abhängigkeit des MVE von der Verdünnung mit Schafblut (SB) und Wasser (H_2O) für verschiedene Scherraten $\dot{\gamma}_{KR,m}$. Es lag eine magnetische Feldstärke von $H_{Int} = 40 \text{ kA/m}$ vor und als Ferrofluid wurde fluidMAG-DX²⁰⁰ verwendet. Es repräsentiert (a) Ergebnisse ermittelt unter Verwendung von Kapillare A ($d_{KR} = 0,46 \text{ mm}$) und (b) Ergebnisse der Kapillare B ($d_{KR} = 1,02 \text{ mm}$). Die Linien repräsentieren Fits der jeweils niedrigeren Scherrate, wobei die Durchgezogenen für die Mischungen mit Schafblut und die Gestrichelten für die Mischungen mit Wasser errechnet wurden.

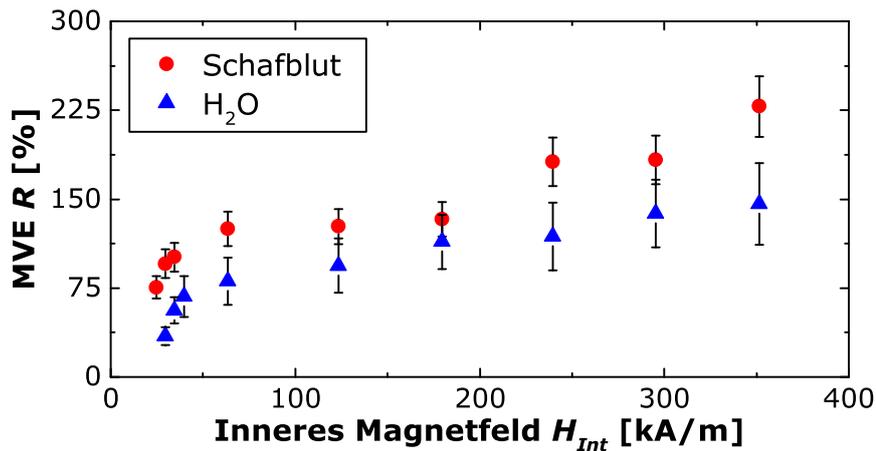


Abbildung 7.12: Abhängigkeit des MVE von der externen Magnetfeldstärke H_{Int} bei einer Scherrate von $\dot{\gamma}_{KR,m} = 120 \text{ s}^{-1}$ und einem Verdünnungsfaktor von $K_T = 2$ für Wasser und Schafblut als Verdünnungsmedien unter Verwendung von fluidMAG-DX²⁰⁰.

diese innerhalb der gegebenen Fehlertoleranzen. Es ist demzufolge davon auszugehen, dass dieser exponentielle Zusammenhang einerseits auch für die Ergebnisse des Kapillarviskosimeters Anwendung findet und andererseits ebenfalls die Abhängigkeit der Verdünnung bei Verwendung von Schafblut repräsentiert.

Weiterhin relevant ist der Vergleich der Verdünnungsmedien bei starken Magnetfeldern. Ergebnisse derartiger Experimente sind in Abbildung 7.12 aufgeführt. Trotz der vergleichsweise hohen relativen Fehler der Messdaten, resultierend aus dem geringeren MVE bei Verdünnung, kann der Trend beobachtet werden, dass auch bei hohen Magnetfeldstärken ein größerer MVE bei Verwendung von Schafblut und gleicher Verdünnung vorliegt. Ebenfalls scheint der Anstieg des Effektes nach der scheinbaren Sättigung bei ca. $H_{Int} = 200 \text{ kA/m}$ bei Verwendung des Schafblutes geringfügig höher.

Es kann aus diesen Messungen bei Verwendung von Schafblut und Wasser als Verdünnungsmedien geschlossen werden, dass der MVE signifikant durch das Schafblut beeinflusst wird. Es findet eine deutliche Erhöhung im Vergleich mit Wasser bei niedrigen und hohen magnetischen Feldstärken statt. Demzufolge scheint eine Interaktion der Blutzellen und der Strukturen magnetischer Nanopartikel unter dem Einfluss externer Magnetfelder vorzuliegen, welche zu einer signifikanten Erhöhung des MVE führt. Dieser wird in Kapitel 8 unter Verwendung optischer Methoden nachgegangen.

7.3.3 Vergleich mit Rotationsrheometrie

Eine Durchführung von Experimenten unter Verwendung von Schafblut/Ferrofluid Mischungen ist ebenfalls mittels Rotationsrheometrie möglich. Vorteile bestehen bei Einsatz des Kegel/Platte Systems in einer konstanten Scherrate und somit in einer vereinfachten theoretischen Interpretation der Werte, allerdings ist die Problematik der Sedimentation von Blutkörperchen kaum zu beherrschen oder während einer Messung zu evaluieren. Dennoch wurden Experimente unter Einsatz der Gemische durchgeführt. Die Ergebnisse werden im Folgenden diskutiert.

Abbildung 7.13 (a) zeigt die Abhängigkeit des MVE vom Verdünnungsfaktor K bei Verdünnung des Fluides fluidMAG- DX¹⁰⁰ mit Schafblut für drei Scherraten. Es wurde ein qualitativ ähnliches Verhalten im Vergleich mit der Kapillarviskosimetrie gefunden - ein stark abfallender MVE mit steigendem Verdünnungsfaktor. Allerdings kann kein Fit der Daten mit dem bereits vorgestellten Ansatz nach Gleichung (5.3) erfolgen. Um eine mathematische Beschreibung zu ermöglichen muss eine Erweiterung

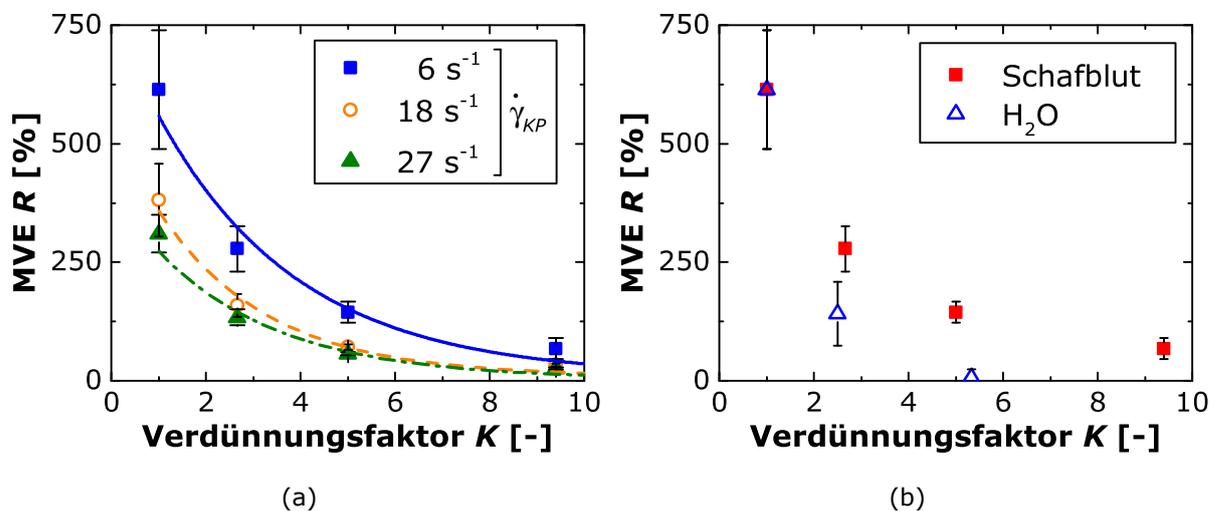


Abbildung 7.13: Messungen des Ferrofluides fluidMAG- DX¹⁰⁰ mit dem speziell entwickelten scherratengesteuerten Rheometer bei Verdünnung und einer magnetischen Feldstärke von $H_{Int} = 35 \text{ kA/m}$. In (a) wird Schafblut als Verdünnungsmedium verwendet. Es sind Messdaten für verschiedene Scherraten sowie die zugehörigen Fits unter Verwendung von Gleichung 7.1 abgebildet. (b) vergleicht Schafblut und Wasser als Verdünnungsmedien bei einer Scherrate von $\dot{\gamma}_{KP} = 6 \text{ s}^{-1}$.

der Gleichung um den MVE bei einer unendlichen Verdünnung R_{un} erfolgen [137]:

$$R = R_{un} + R_0 \cdot \exp\left(-\frac{K-1}{\rho}\right). \quad (7.1)$$

Die zugehörigen Fits sind ebenfalls in Abbildung 7.13 (a) dargestellt. Der Wert R_{un} kann mathematisch als MVE bei unendlicher Verdünnung des Ferrofluides, respektive reinem Schafblut, gedeutet werden. Messungen des reinen Schafblutes wiesen allerdings keinen Einfluss externer Magnetfelder auf das Fließverhalten auf. Eine physikalische Interpretation des Wertes ist demzufolge nicht zielführend. Es sind Randeffekte, verursacht zum Beispiel durch Konzentrationsgradienten von Ferrofluidpartikeln und Blutzellen innerhalb des Messvolumens bei hohen Verdünnungen, anzunehmen.

Dennoch können die gemessenen Daten und deren qualitativer Trend mit Werten bei Verwendung von Wasser als Verdünnungsmedium verglichen werden, wie in Abbildung 7.13 (b) dargestellt. Es resultiert abermals ein Zusammenhang, welcher bereits unter Verwendung der Kapillarviskosimetrie gefunden wurde: Die Verdünnung mit Schafblut führt zu einem signifikant höheren magnetoviskosen Effekt.

Ein direkter Vergleich der Daten beider rheologischer Verfahren bei Verdünnung mit Schafblut ist in Abbildung 7.14 unter Verwendung eines Verdünnungsfaktors von $K_T = 2$ aufgeführt. Es wird deutlich, dass ein signifikanter, quantitativer Unterschied der Ergebnisse vorliegt, während diese bei Verwendung reinen Ferrofluides ähnlich waren, wie in Kapitel 6.1.3 diskutiert.

Es kann zusammengefasst werden, dass zwar scheinbar eine qualitative Vergleich-

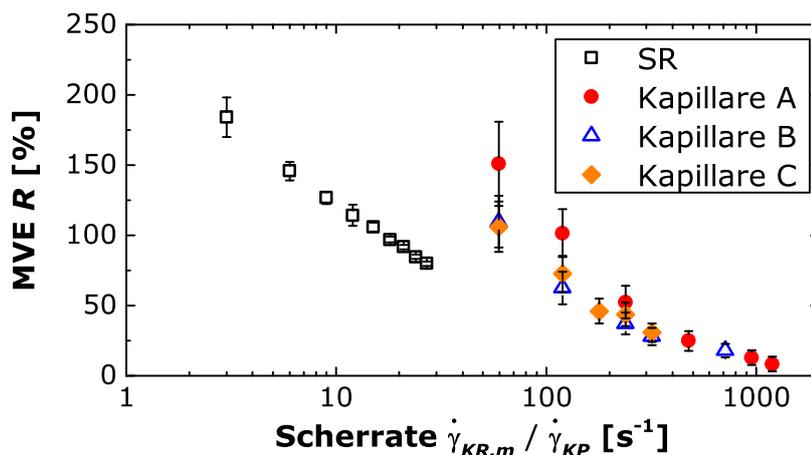


Abbildung 7.14: Vergleich der Daten des scherratengesteuerten Rheometers (SR) mit Daten des Kapillarviskosimeters (Kapillare A, B und C) bei einer magnetischen Feldstärke von $H_{Int} = 40$ kA/m. Verwendet wurde eine Mischung von fluidMAG-DX²⁰⁰ und Schafblut bei einem Verdünnungsfaktor von $K_T = 2$.

barkeit der Ergebnisse von Rotationsrheometrie und Kapillarviskosimetrie bei Messung von Ferrofluid mit Schafblut als Verdünnungsmedium vorliegt, ein quantitativer Vergleich der Werte allerdings nicht möglich ist. Aufgrund der diskutierten Problemstellungen der Sedimentation der Blutkörperchen und der mangelnden Durchmischung bei Verwendung der Rotationsrheometrie, zumindest bei großen Abmessungen der verwendeten Messgeometrien wie sie bei dem eingesetzten speziell entwickeltem scherratengesteuerten Rheometer vorliegen, sind diese Ergebnisse allerdings als kritisch zu betrachten. Es wird abermals die Eignung des Kapillarviskosimeters für die Untersuchungen der Ferrofluid/Schafblut Gemische deutlich.

7.4 Vermeidung des magnetoviskosen Effektes

Betrachtet man die biomedizinische Anwendung kann der MVE der verwendeten Ferrofluide, welcher trotz Verdünnung in Schafblut nachweisbar ist, zu einer Beeinflussung der Anwendung aufgrund der Änderung des Fließverhaltens führen. Es stellt sich demzufolge die Frage nach Vermeidung des MVE.

Im Rahmen einer Kooperation⁷ wurde das Ferrofluid SEON^{LA-BSA} hinsichtlich des Einflusses externer magnetischer Felder auf das Fließverhalten untersucht. Alle diskutierten Daten dieses Ferrofluides sind in Anhang B aufgeführt. Trotz einer ähnlichen Konzentration magnetischen Materials, einer Mehrkernteilchen-Struktur und eines Kerndurchmessers, welcher durchaus zu einem magnetoviskosen Effekt führen kann [136], konnte letzterer für dieses Ferrofluid nicht nachgewiesen werden, weder mittels Rotationsrheometrie noch mittels Kapillarviskosimetrie.

Die Besonderheit dieser magnetischen Flüssigkeit besteht in der Zugabe von Rinderalbumin (BSA) nach bereits erfolgter Beschichtung der Partikel mittels Laurinsäure. Es resultiert eine signifikant verbesserte kolloidale Stabilität der Fluide, auch bei Verdünnung in Schafblut und humanem Vollblut, und es konnte ein nicht toxisches Verhalten nachgewiesen werden [56]. Ein weiterer positiver Effekt ist die bereits angesprochene Resistenz der Fluide gegen eine Viskositätsveränderung durch externe magnetische Felder. Verursacht werden kann dies durch die zusätzliche BSA-Matrix, in welcher die Partikel eingebettet sind, wie in der TEM Aufnahme in Abbildung 7.15 dargestellt. Es resultiert eine Verhinderung der Partikelinteraktion und somit eine Vermeidung des MVE.

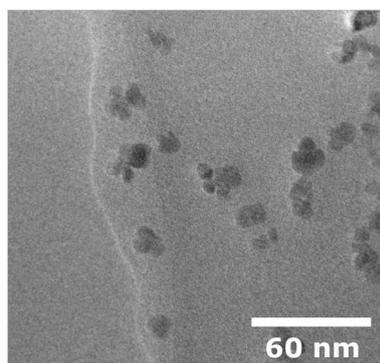


Abbildung 7.15: Transmissionselektronenmikroskopische Aufnahme des Fluides SEON^{LA-BSA}, bereitgestellt von der AG Alexiou⁷.

⁷HNO-Klinik Erlangen, SEON - Sektion für Experimentelle Onkologie und Nanomedizin, 91054 Erlangen

8 Mikrostrukturaufklärung unter Magnetfeld-einfluss

Der Ursprung der gefundenen starken magnetoviskosen Effekte der Ferrofluide ist wie in den vorhergehenden Kapiteln angedeutet scheinbar auf eine Strukturbildung der Ferrofluidpartikel zurückzuführen. Während eine Untersuchung bei konventionellen Ferrofluiden des technischen Bereiches aufgrund der geringen Kettenlängen lediglich mit Kleinwinkelneutronenstreuung durchgeführt werden kann [18] wurde für die biokompatiblen Ferrofluide mit Mehrkernteilchen eine andere Methodik unter Verwendung von Lichtmikroskopie, wie in Kapitel 4.4 dargestellt, verwendet. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Untersuchungen sowie Ansätze zur Quantifizierung der Beobachtungen detailliert beschrieben.

8.1 Reine Ferrofluide

Aufgrund der beschränkten Auflösung des verwendeten Setups können lediglich Strukturen im Bereich einiger Mikrometer detektiert werden. Eine erfolgreiche Vermessung setzt demzufolge die Bildung verhältnismäßig großer Strukturen durch den Einfluss eines externen magnetischen Feldes voraus.

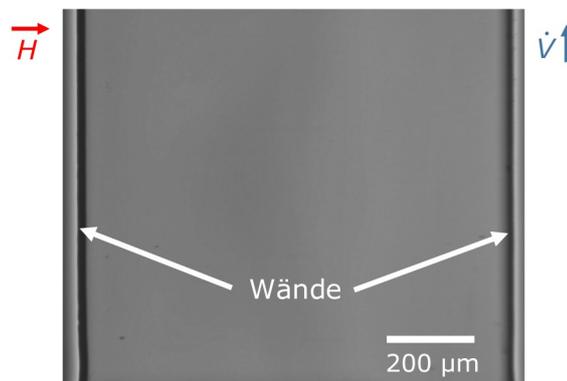


Abbildung 8.1: Lichtmikroskopische Aufnahmen des Ferrofluides fluidMAG- DX²⁰⁰ in dem rechteckigen mikrofluidischen Kanal ohne den Einfluss eines externen magnetischen Feldes und ohne eine Strömung. Es bezeichnet H die Orientierung, in welcher ein Magnetfeld appliziert werden kann, und \dot{V} die eines möglichen Volumenstromes.

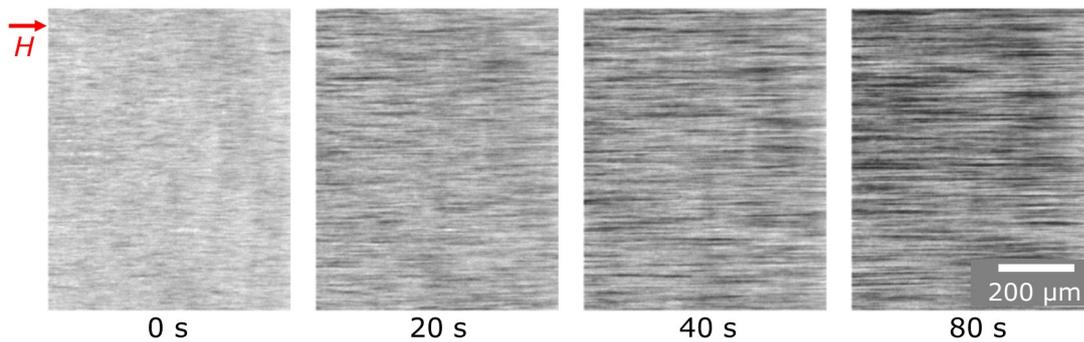


Abbildung 8.2: Lichtmikroskopische Aufnahmen des Ferrofluides fluidMAG-DX²⁰⁰ bei einer magnetischen Feldstärke von $H_{Ext} = 30 \text{ kA/m}$ zu verschiedenen Zeitpunkten zwischen 0 s und 80 s.

Eine Aufnahme, entstanden unter Verwendung des Ferrofluides fluidMAG-DX²⁰⁰, ist in Abbildung 8.1 dargestellt. Aufgenommen wurde diese und alle weiteren Bilder des Fluides in einer näherungsweise rechteckigen Kapillare, wie in Kapitel 4.4 beschrieben. In der Aufnahme in Abbildung 8.1 ist kein externes magnetisches Feld angelegt und es liegt keine Strömung vor. Es konnte keine Strukturbildung der Partikel beobachtet werden. Auch einzelne Partikel zu detektieren war nicht möglich.

Im Gegensatz dazu sind in Abbildung 8.2 Ausschnitte aus den inneren Bereichen des Kanals, die unter dem Einfluss eines externen magnetischen Feldes mit einer Magnetfeldstärke von $H_{Ext} = 30 \text{ kA/m}$ entstanden sind, gezeigt. Die Ausrichtung des Magnetfeldes ist entsprechend der Markierung waagrecht und es lag ebenfalls keine Strömung des Fluides vor. Es sind Aufnahmen zu verschiedenen Zeitpunkten nach Erreichen der Zielfeldstärke H_{Ext} zwischen $t = 0 \text{ s}$ und $t = 80 \text{ s}$ dargestellt. Es ist festzustellen, dass die Einstellung der Magnetfeldstärke des Hochfeldmagneten nicht unmittelbar erfolgt, sondern diese erst über einige Sekunden angefahren werden muss. Demzufolge liegt bei allen Proben eine Magnetisierung bereits zum Zeitpunkt von $t = 0 \text{ s}$ vor.

Während ohne den Einfluss eines externen magnetischen Feldes keinerlei Strukturen oder Objekte im mikrofluidischen Kanal sichtbar sind, kann unter dem Einfluss eines Magnetfeldes eine klare Strukturbildung der Fluide nachgewiesen werden, wie in Abbildung 8.2 für alle Zeitpunkte ersichtlich. Während zu Beginn lediglich kleinere Strukturen, besonders hinsichtlich ihrer Ausdehnung parallel zum Magnetfeld, vorliegen, wachsen diese mit der Zeit stark an. Zu einem Zeitpunkt von $t = 80 \text{ s}$ können kettenartige Strukturen mit scheinbaren Ausdehnungen parallel zum Magnetfeld von über $100 \mu\text{m}$ gefunden werden. Allerdings handelt es sich bei den vorliegenden Abbildungen um Momentaufnahmen mit bestimmten Belichtungszeiten. Eine

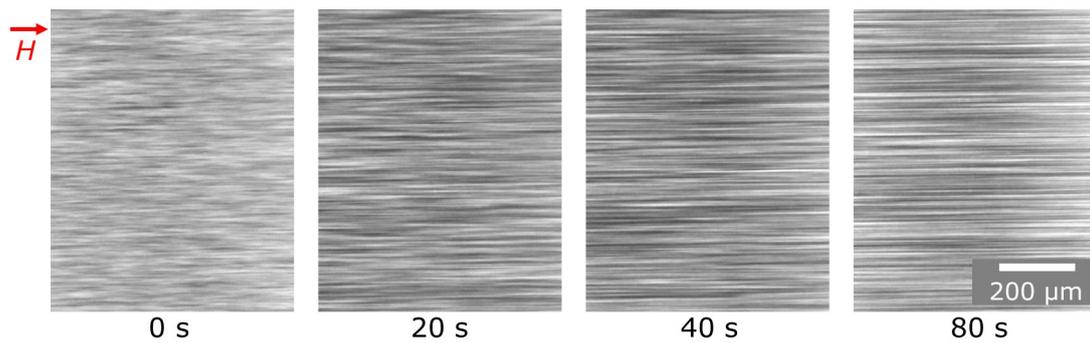


Abbildung 8.3: Lichtmikroskopische Aufnahmen des Ferrofluides fluidMAG-DX²⁰⁰ bei einer magnetischen Feldstärke von $H_{Ext} = 80 \text{ kA/m}$ zu verschiedenen Zeitpunkten zwischen 0 s und 80 s.

durchgehende Visualisierung der kettenartigen Strukturen führt zu dem Eindruck von nicht klar definierten oder abzugrenzenden Objekten, welche sich in kurzen Zeitskalen stark verändern. Nach Entfernung des Magnetfeldes verschwinden die gebildeten Strukturen komplett. Es handelt sich demzufolge um einen reversiblen Prozess der Strukturbildung unter Magnetfeldeinfluss.

Aufnahmen bei einer höheren magnetischen Feldstärke von $H_{Ext} = 80 \text{ kA/m}$ sind in Abbildung 8.3 dargestellt. Es wird eine ähnliche Charakteristik deutlich: Es sind stark anwachsende Strukturen mit zunehmender Wirkungsdauer des externen Magnetfeldes sichtbar. Weiterhin wird ersichtlich, dass diese Strukturbildung schneller voranschreitet bei Applikation des stärkeren Magnetfeldes und auch die maximale Ausdehnung parallel zum Magnetfeld zunimmt (vgl. Abbildung 8.2).

Die gefundene Strukturbildung weist nach Betrachtung der Resultate sowohl eine zeitliche Abhängigkeit als auch eine starke Beeinflussung durch die magnetische Feldstärke auf. Um die Ergebnisse vergleichen zu können wird im Folgenden ein Quantifizierungsverfahren vorgestellt und angewendet.

8.1.1 Quantifizierungsverfahren

Aufgrund der beschriebenen Charakteristika bei Beobachtung der Strukturen mittels Lichtmikroskopie erwies sich eine Quantifizierung der Qualität und der Quantität der Kettenbildung als schwierig.

Eine klare Segmentierung der Einzelbilder ist aufgrund der fließenden Übergänge zwischen den Strukturen der Ferrofluidpartikel und den fluiden Bereichen einerseits schwer möglich aufgrund einer subjektiven Schwellwertbildung und andererseits könnte, resultierend aus der beschriebenen starken Dynamik der Ketten, das Ergebnis überinterpretiert werden.

Ein anderes Verfahren zur Bewertung derartiger Muster ist die Berechnung der schnellen Fourier-Transformation (FFT) der 2D Bilder. Der relevante Parameter bei der Auswertung ist die Ausdehnung der Strukturen in horizontaler Richtung, parallel zum applizierten Magnetfeld. Die Auswertung dieses Parameters über die FFT ist zwar möglich, prinzipbedingt sind die einzelnen Schwingungen, in welche die Zerlegung erfolgt, allerdings sehr breit und aufgrund der logarithmischen Berechnung der FFT nicht ausreichend berücksichtigt. Resultierend ist ein Vergleich im relevanten Bereich kaum möglich und sehr fehleranfällig.

Die quantitative Auswertung erfolgt demzufolge mittels eines Verfahrens, welches sich als geeignet für die vorliegenden Bilder erwiesen hat. Es wird die Summe der Grauwerte (GW) über der horizontalen Achse, parallel zu den gebildeten Struktu-

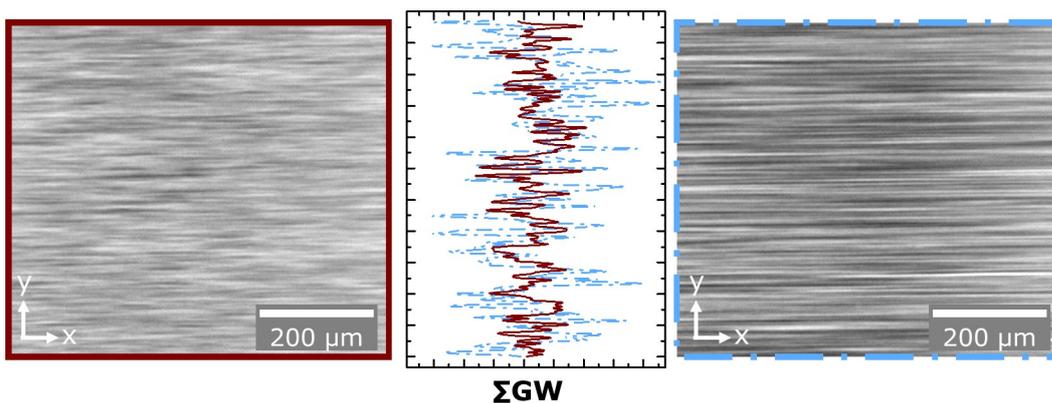


Abbildung 8.4: Darstellung des Quantifizierungsprinzips der Strukturbildung. Beide Bilder zeigen die Bildung kettenartiger Strukturen des Fluides fluidMAG-DX²⁰⁰ bei einer magnetischen Feldstärke von $H_{Ext} = 80\text{ kA/m}$ nach 0 s (links) und 40 s (rechts). Das mittlere Diagramm präsentiert die Summe der Grauwerte (GW) über der horizontalen Achse, jeweils des rechten bzw. linken Ausschnittes.

ren, berechnet. Handelt es sich um einzelne, kleine und zufällig verteilte Strukturen weist diese Summe eine geringe Standardabweichung σ_{GW} über der vertikalen Koordinate auf, verursacht durch den Mangel bilddominierender Elemente. Kommt es jedoch zur Ausbildung von Strukturen großer horizontaler Ausdehnung, ist der summierte Grauwert in bestimmten Bereichen signifikant höher als in anderen Bereichen, in denen fluide Anteile dominieren. Daraus resultiert eine wesentlich höhere Standardabweichung σ_{GW} . Das Prinzip ist mittels zweier exemplarischer Bilder in Abbildung 8.4 dargestellt.

Um den zeitlichen Verlauf und den Einfluss der Magnetfeldstärke quantifizieren zu können erfolgt die Normierung der Standardabweichung jeweils einer Messung zu $\sigma_{GW,norm}$ mittels Bezug auf die jeweils größte Standardabweichung $\sigma_{GW,max}$ in der Messkampagne:

$$\sigma_{GW,norm} = \frac{\sigma_{GW}}{\sigma_{GW,max}} . \quad (8.1)$$

Dabei umschließt eine Kampagne alle Messungen, die mit identischen Bedingungen bezüglich der Belichtung und Positionierung des Kanals durchgeführt wurden um eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Somit können die absoluten Werte der normierten Standardabweichung $\sigma_{GW,norm}$ im Rahmen einer Messkampagne verglichen werden. Eine Bewertung des zeitlichen Verlaufes der Strukturbildung der magnetischen Flüssigkeiten in Abhängigkeit der Magnetfeldstärke wird somit ermöglicht.

8.1.2 Dynamik der Strukturbildung

Entsprechend dem im vorhergehenden Kapitel vorgestellten Quantifizierungsverfahren wurden Auswertungen des Strukturbildungsprozesses des reinen Ferrofluides fluidMAG-DX²⁰⁰ vorgenommen. Die Ergebnisse sind in Abbildung 8.5 dargestellt. Die eingeführte normierte Standardabweichung $\sigma_{GW, norm}$ ist abgetragen gegenüber der Zeit nach Erreichen der jeweiligen magnetischen Feldstärke H_{Ext} .

Eine ansteigende normierte Standardabweichung mit zunehmender Zeit bedeutet, dass es zu einer deutlichen Veränderung der gebildeten Strukturen hin zu einer signifikanten Ausdehnung in Richtung parallel zum applizierten Magnetfeld kommt. Liegt keine Änderung der Standardabweichung mit der Zeit vor kann keine signifikante Veränderung der Strukturen beobachtet werden.

Alle dargestellten Messungen wurden unmittelbar aufeinanderfolgend vorgenommen um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten. Die Zeitskala ist dahingehend definiert, dass bei $t=0$ s die angegebene magnetische Feldstärke erreicht ist. Demzufolge gilt für die Ferrofluide bereits bei $t=0$ s eine unterschiedliche Ausgangssituation hinsichtlich dem bis zu diesem Zeitpunkt appliziertem Magnetfeld. Trotzdem wird hier eine Interpretation der Ergebnisse vorgenommen, welche allerdings unter diesem Aspekt kritisch zu betrachten ist.

Folgt man der Interpretation der aus den im vorhergehenden Kapitel dargestellten Abbildungen 8.2 und 8.3 kann der gewonnene Eindruck bestätigt werden: Mit steigender magnetischer Feldstärke beschleunigt sich die Strukturbildung über der Zeit-

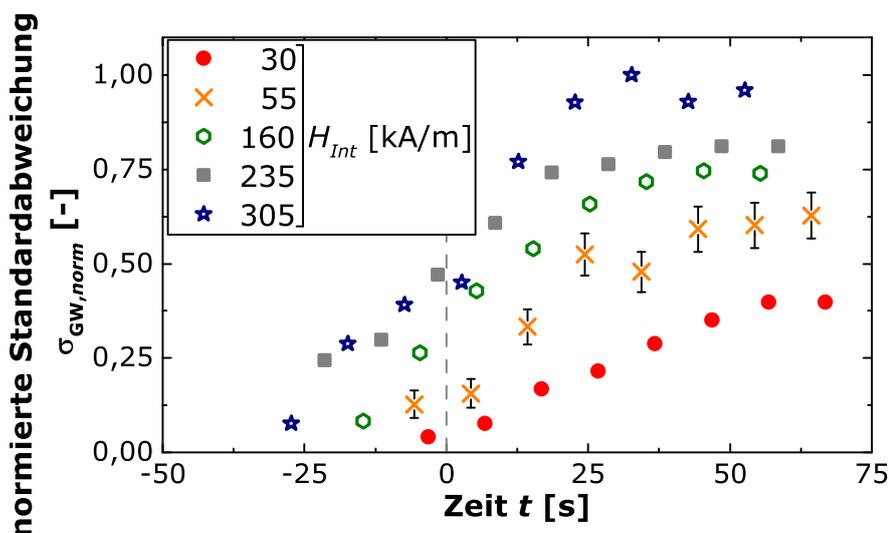


Abbildung 8.5: Abgetragen ist die normierte Standardabweichung $\sigma_{GW, norm}$ gegenüber der Zeit t nach Erreichen der jeweiligen magnetischen Feldstärke H_{Ext} . Als Ferrofluid wurde fluidMAG-DX²⁰⁰ verwendet.

skala signifikant. Während bei einer magnetischen Feldstärke von $H_{Ext} = 30$ kA/m ein deutlich geringerer Anstieg der normierten Standardabweichung $\sigma_{GW,norm}$ (vgl. Abbildung 8.5) beobachtet werden konnte, lagen bei stärkeren Magnetfeldern höhere Anstiege vor.

Auch der Zeitpunkt der Sättigung der Strukturbildung unterschied sich stark. Während bei niedrigen Magnetfeldstärken auch bei $t = 60$ s noch eine Veränderung der normierten Standardabweichung $\sigma_{GW,norm}$ vorlag schien diese bei höheren Magnetfeldstärken bereits deutlich eher gesättigt.

Des Weiteren kann eine Beurteilung des Absolutwertes der normierten Standardabweichung $\sigma_{GW,norm}$ im Rahmen der Messkampagne erfolgen. Gezeigt ist dies in Abbildung 8.6. Betrachtet wird die normierte Standardabweichung in Abhängigkeit des Magnetfeldes zu einem bestimmten Zeitpunkt nach Erreichen der jeweiligen Magnetfeldstärke. Es wird deutlich, dass der jeweilige Wert $\sigma_{GW,norm}$ mit steigender Magnetfeldstärke ebenfalls ansteigt. Demzufolge bilden sich mit steigendem Magnetfeld auch größere und bilddominierendere Strukturen aus. Dies ist eine mögliche Erklärung für den weiteren Anstieg des magnetoviskosen Effektes, welcher unter Verwendung des Kapillarviskosimeters bei hohen Magnetfeldern über $H_{Ext} = 200$ kA/m nachgewiesen werden konnte.

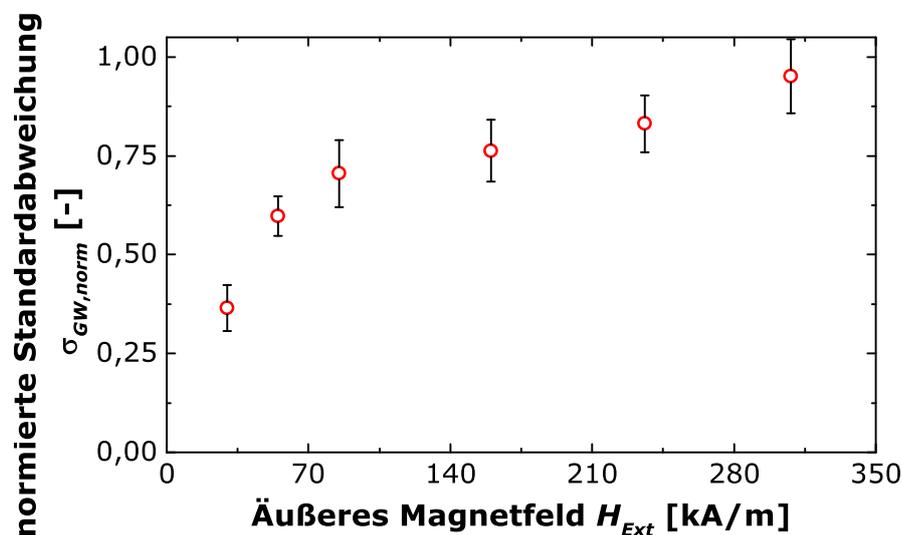


Abbildung 8.6: Dargestellt ist die Abhängigkeit der normierten Standardabweichung $\sigma_{GW,norm}$ von der magnetischen Feldstärke H_{Ext} bei einer Zeitdauer von $t = 50$ s nach Erreichen der jeweiligen Magnetfeldstärke. Verwendet wurde das Ferrofluid fluidMAG- DX²⁰⁰.

8.2 Ferrofluide verdünnt mit Schafblut

Ebenso wie die reinen Ferrofluide können die Flüssigkeiten auch bei Verdünnung in Schafblut unter Verwendung des vorgestellten Aufbaus untersucht werden. Durch den großen Anteil suspendierten Materials im Blut, primär den roten Blutkörperchen, gehen diese Untersuchungen allerdings mit einer starken Abnahme der Lichtstärke einher. Die Ursache liegt im verwendeten Durchlichtprinzip.

Exemplarische Ergebnisse, abermals unter Verwendung von fluidMAG-DX²⁰⁰, sind in Abbildung 8.7 dargestellt. Die Verdünnung erfolgte mit Schafblut bei einem Verdünnungsfaktor von $K_T = 2$. Alle Aufnahmen zeigen den Zustand der Strukturen unter Einfluss des jeweiligen magnetischen Feldes nach einer Zeitdauer von $t = 50$ s nach Erreichen der jeweiligen Magnetfeldstärke. Es kann festgestellt werden, dass in allen Aufnahmen eine klare Strukturbildung des Fluides trotz der Verdünnung mit Schafblut beobachtet werden kann.

Eine Auswertung unter Verwendung des im vorhergehenden Kapitel eingeführten Quantifizierungsverfahrens wurde ebenfalls vorgenommen und ist in Abbildung 8.8 dargestellt. Verglichen wird ebenfalls der Zustand der gebildeten Strukturen nach einer Zeitdauer von $t = 50$ s nach Erreichen der jeweiligen magnetischen Feldstärke H_{Ext} . Aufgrund der bereits angedeuteten schlechteren Bildqualität weisen die Ergebnisse einen deutlich höheren relativen Fehler auf. Der resultierende Trend der normierten Standardabweichung $\sigma_{GW,norm}$ ist dennoch äquivalent mit dem Verhalten reinen Ferrofluides: Es kann eine deutliche Zunahme der Ausdehnungen der

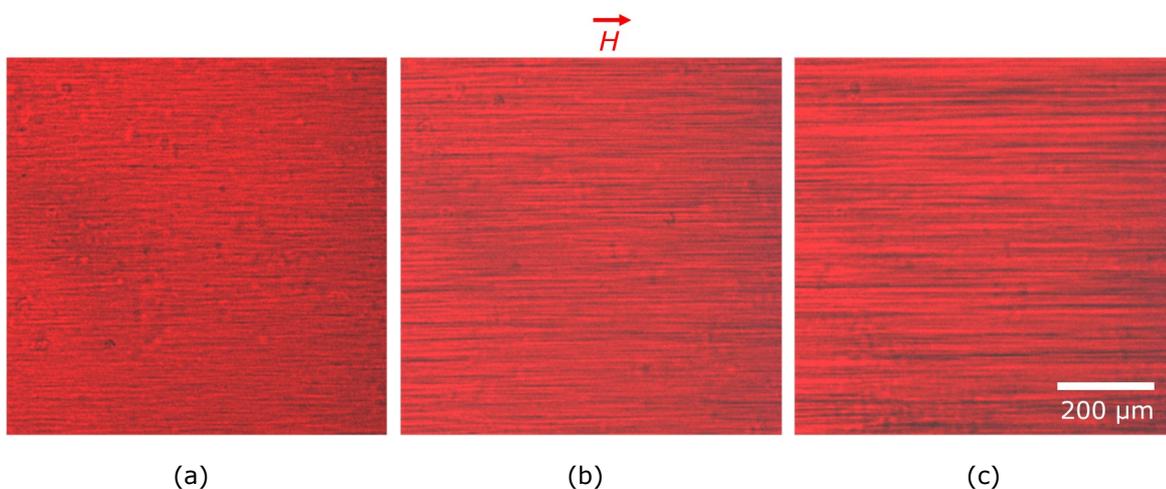


Abbildung 8.7: Aufnahmen des Ferrofluides fluidMAG-DX²⁰⁰ bei Verdünnung mit Schafblut mit $K_T = 2$ bei verschiedenen magnetischen Feldstärken: (a): $H_{Ext} = 22$ kA/m; (b): $H_{Ext} = 73$ kA/m; (c): $H_{Ext} = 210$ kA/m.

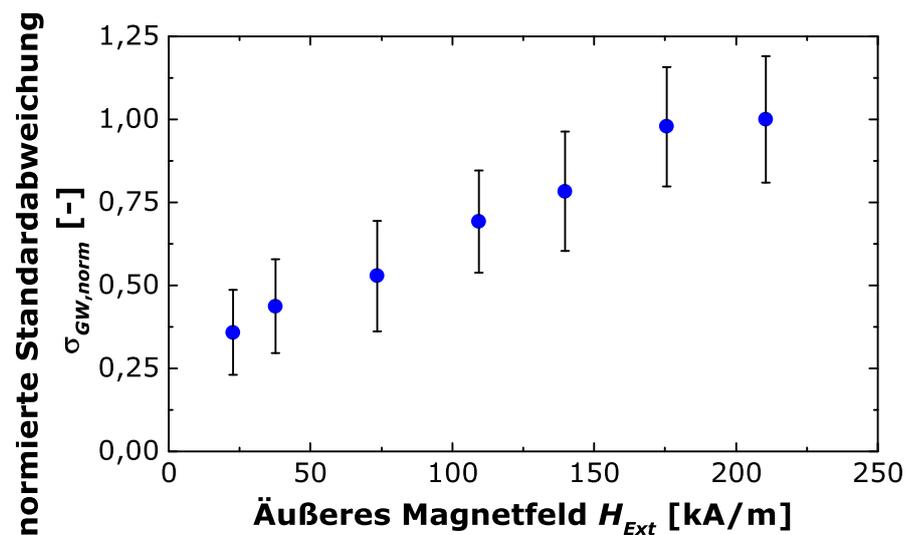


Abbildung 8.8: Quantifizierung der Strukturen mittels der normierten Standardabweichung $\sigma_{GW, norm}$ bei einer Zeitdauer von $t=50$ s nach Erreichen der jeweiligen Magnetfeldstärke H_{Ext} für das Fluid fluidMAG-DX²⁰⁰ verdünnt mit Schafblut zu $K_T=2$.

Strukturen mit steigender Magnetfeldstärke beobachtet werden.

Auch bei höherer Verdünnung der Ferrofluide mit Schafblut können Strukturen detektiert werden. In Abbildung 8.9 ist eine Aufnahme der magnetischen Flüssigkeit fluidMAG-DX²⁰⁰ bei Verdünnung mit Schafblut mit $K_T=5$ dargestellt. Die magnetische Feldstärke beträgt $H_{Ext}=80$ kA/m. Es können wenige Strukturen mit geringem Kontrast ausgemacht werden, welche allerdings nah an der Detektions-Grenze liegen und demzufolge nicht mit ausreichender Genauigkeit quantifiziert werden kön-

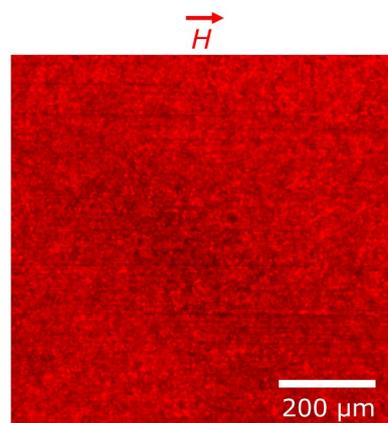


Abbildung 8.9: Aufnahmen des Ferrofluides fluidMAG-DX²⁰⁰ bei Verdünnung mit Schafblut und $K_T=5$ bei einer magnetischen Feldstärke von $H_{Ext}=80$ kA/m nach einer Zeitdauer von $t=50$ s nach Erreichen der Magnetfeldstärke.

nen.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass in allen Aufnahmen trotz der Zugabe des Schafblutes bei verschiedenen Verdünnungen klare Strukturen der magnetischen Partikel ausgemacht werden können mit einer Orientierung parallel zum applizierten Magnetfeld. Einer Quantifizierung der Strukturbildung wurde aufgrund der signifikant schlechteren Ausgangssituation hinsichtlich der Bildqualität nur bei niedrigen Verdünnungsfaktoren untersucht. Der resultierende Verlauf der Strukturbildung ist äquivalent dem reinen Ferrofluides und zeichnet sich durch größere Strukturen magnetischer Nanopartikel mit steigendem Magnetfeld aus.

Partikelinteraktion unter Strömung

Eine weitere Möglichkeit des Setups ist eine kontinuierliche Betrachtung der Strukturen bei Applikation eines Volumenstromes \dot{V} . Diese Betrachtung führt bei Verdünnung der Ferrofluide mit Schafblut zu der Annahme, dass eine Interaktion der Blutzellen und der Nanopartikel-Strukturen vorliegt. Durch den Volumenstrom scheint eine gemeinsame Bewegung von Strukturen und Blutkörperchen bei Existenz eines externen Magnetfeldes vorzuliegen.

Exemplarisch sind Ausschnitte eines Videos bei einem durchgängigen Volumenstrom von $\dot{V} = 0,3 \text{ ml/h}$ in Abbildung 8.10 dargestellt. Die Markierungen verdeutlichen die Bewegung der einzelnen Blutkörperchen. Anhand der Abbildungen wird ersichtlich, dass die Auswertung nahe der Auflösungsgrenze des verwendeten Setups erfolgt und demzufolge als kritisch zu betrachten ist. Eine Weitere Problematik ist die Beobachtung lediglich eines zweidimensionalen, fokussierten, Bereiches. Zur Untersuchung der Wechselwirkung würde ein Verfahren benötigt, welches eine dreidimensionale Betrachtung der Interaktion ermöglicht.

Trotz dieser Problematik kann das beobachtete Verhalten eine Erklärung des stärkeren magnetoviskosen Effektes bei Verwendung von Schafblut als Verdünnungsmedium im Vergleich zu Wasser sein. Die Interaktion der Strukturen magnetischer Nanopartikel mit Blutkörperchen resultiert in virtuellen, noch größeren Strukturen unter dem Einfluss eines Magnetfeldes, die wiederum die weitere Erhöhung des MVE hervorrufen.

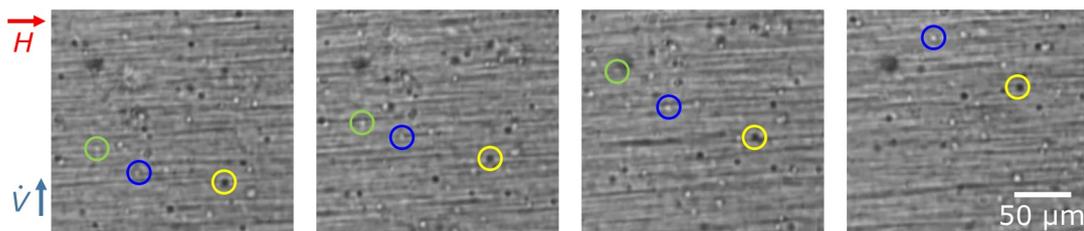


Abbildung 8.10: In Graustufen umgewandelte Aufnahmen zu aufeinanderfolgenden Zeitpunkten ($\Delta t = 0,2 \text{ s}$) während des Fließens der Probe in der Kapillare mit einem Volumenstrom von $\dot{V} = 0,3 \text{ ml/h}$. Es wurde fluidMAG- DX²⁰⁰ bei einer Verdünnung mit Schafblut und $K_T = 4$ verwendet. Die Markierungen verdeutlichen die Bewegung einiger Blutkörperchen. Der Volumenstrom verläuft wie eingezeichnet vertikal und das applizierte externe Magnetfeld horizontal.

8.3 Auswirkungen auf das rheologische Verhalten

Ein wichtiger Aspekt der vorliegenden Arbeit ist es die gewonnenen Erkenntnisse der mikrostrukturellen Untersuchungen auf die gefundenen rheologischen Eigenschaften der magnetischen Flüssigkeiten zu beziehen. Zur Verdeutlichung ist in Abbildung 8.11 der MVE des Ferrofluides fluidMAG-DX²⁰⁰ dargestellt. Die Messung erfolgte mit dem speziell entwickelten Kapillarviskosimeter (Kapitel 6.2). Zusätzlich sind mikroskopische Aufnahmen nach einer Zeitdauer von $t=10$ s nach Erreichen der jeweiligen magnetischen Feldstärke sowie die berechnete normierte Standardabweichung $\sigma_{GW,norm}$ dargestellt.

Es wird abermals das Verhalten stark ansteigender Strukturdimensionen mit ansteigender Magnetfeldstärke deutlich. Weiterhin korreliert der Trend der Messun-

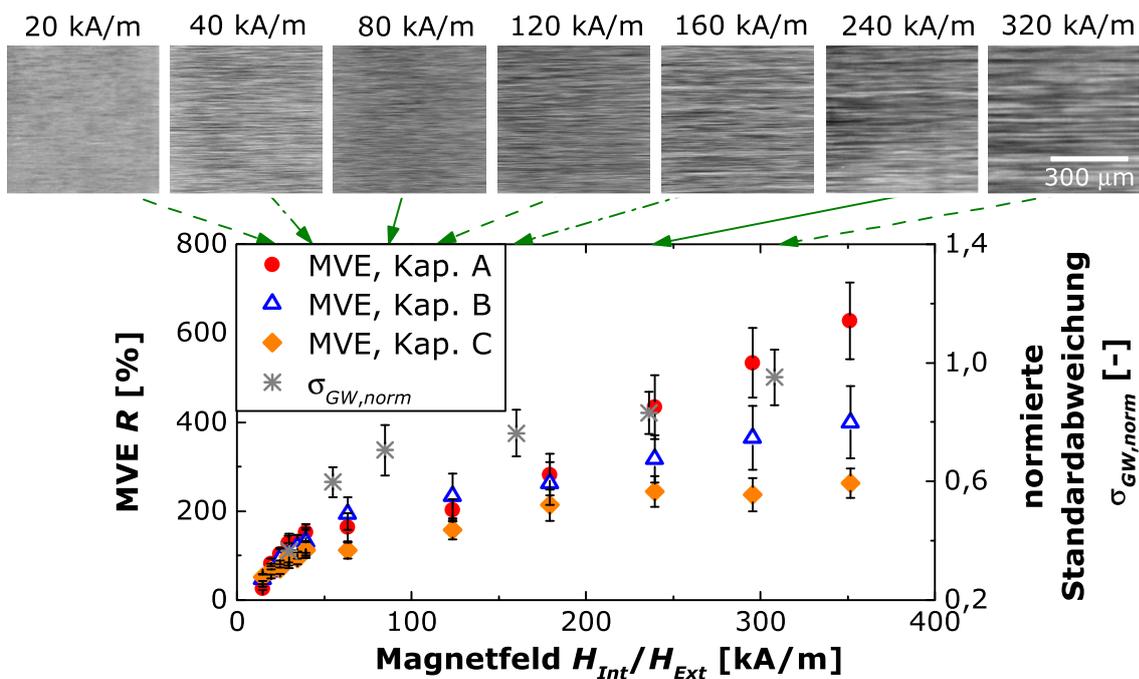


Abbildung 8.11: Dargestellt ist der MVE R des Ferrofluides fluidMAG-DX²⁰⁰ in Abhängigkeit des inneren Magnetfeldes H_{Int} , gemessen mittels des Kapillarviskosimeters (Vgl. Abbildung 6.3). Auf der zweiten vertikalen Achse ist gleichzeitig die für die jeweilige Magnetfeldstärke berechnete normierte Standardabweichung $\sigma_{GW,norm}$ aufgetragen in Abhängigkeit des äußeren Magnetfeldes H_{Ext} (Vgl. Abbildung 8.6). Zusätzlich sind im oberen Bereich mikroskopische Aufnahmen der Strukturen bei den jeweiligen magnetischen Feldstärken abgebildet bei einer Zeitdauer von $t=10$ s nach Erreichen der jeweiligen Magnetfeldstärke.

gen des MVE R sowie der normierten Standardabweichung $\sigma_{GW,norm}$ deutlich. Betrachtet man die Skalen der mikrostrukturellen Aufnahmen und vergleicht diese mit den Kapillardurchmessern (A: 0,46 mm; B: 1,02 mm; C: 1,35 mm) kann die vorgestellte Erklärung des ansteigenden MVEs nach einer scheinbaren Sättigung bei $H_{Int} = 200$ kA/m als zutreffend bewertet werden. Ab einer kritischen Magnetfeldstärke werden Ausdehnungen der kettenartigen Strukturen erreicht, die sich an den Kapillardurchmesser annähern. Es kommt zu Randeffekten durch Interaktionen der Nanopartikel mit den Wänden der Kapillaren (Kapitel 6.2).

Die in Kapitel 6.2 ebenfalls dargelegte Unabhängigkeit der kritischen Magnetfeldstärke, ab welcher diese Randeffekte detektiert werden, von der Scherrate ist ebenfalls in Betracht zu ziehen. Die Wirkung der mechanischen Kräfte auf die gebildeten Strukturen scheinen im untersuchten Bereich nicht ausreichend zu sein um zu einer Zerstörung der kettenartigen Formen zu führen und somit diese kritische Magnetfeldstärke zu beeinflussen. Dies weist abermals auf die starken Interaktionen der Mehrkernteilchen unter dem Einfluss externer magnetischer Felder hin, welche unterstützt wird von den Erkenntnissen eines steigenden MVEs bei Schafblut als Verdünnungsmedium im Vergleich zu Wasser. Läge eine geringe Wechselwirkung vor, könnten die interagierenden Mehrkernteilchen durch die Blutkörperchen einfacher auseinander gerissen werden und die vermutete mechanische Wechselwirkung hinsichtlich der Ketten und der Blutpartikel, welche zu dem erhöhtem MVE führt, fände nicht statt.

Es ist demzufolge bei den untersuchten biokompatiblen Ferrofluiden mit Mehrkern-
teilchen auf starke Wechselwirkungen durch den Einfluss externer magnetischer Fel-
der zu schließen. Die gefundenen Erkenntnisse ermöglichen einerseits eine theoretische Interpretation und Evaluation des Verhaltens und zeigen andererseits durchaus das Potential die biomedizinische Anwendung der Flüssigkeiten zu beeinflussen und gegebenenfalls deren Herstellungsprozesse hinsichtlich des Fließverhaltens unter dem Einfluss externer magnetischer Felder zu optimieren.

9 Zusammenfassung und Ausblick

Der Ausgangspunkt der vorliegenden Arbeit war die Zielstellung einer detaillierten Charakterisierung biokompatibler Ferrofluide hinsichtlich ihres Fließverhaltens unter dem Einfluss eines externen magnetischen Feldes. Inwiefern dies erreicht werden konnte wird im Folgenden diskutiert. Des Weiteren werden Anhaltspunkte für weitere Untersuchungen dargestellt, um einen tieferen Einblick in die wirkenden Mechanismen zu ermöglichen.

9.1 Zusammenfassung

Magnetische Flüssigkeiten des technischen Bereiches wurden hinsichtlich ihres rheologischen Verhaltens unter dem Einfluss externer magnetischer Felder bereits umfangreich charakterisiert (u. a. [3, 6, 44]). Ein starker Effekt der Magnetfelder auf die Viskosität durch die Bildung kettenartiger Strukturen [21] konnte nachgewiesen werden.

Im medizinischen Bereich besteht seit einigen Jahren ein gesteigertes Interesse an den magnetischen Flüssigkeiten [2, 26]. Die Ferrofluide besitzen unter anderem das Potenzial in der Krebstherapie mittels des magnetischen Drug Targetings oder der magnetischen Hyperthermie eingesetzt zu werden. Hinsichtlich des Fließverhaltens unter dem Einfluss externer magnetischer Felder wurden diese Fluide mit differenzierten Kompositionen im Vergleich zu Flüssigkeiten des technischen Bereiches [84] bisher allerdings kaum charakterisiert. Eine detaillierte Untersuchung war das Ziel der vorliegenden Arbeit.

Hinsichtlich des rheologischen Verhaltens unverdünnter biokompatibler Ferrofluide wurden umfangreiche Untersuchungen zu den beeinflussenden Parametern vorgenommen. Die Flüssigkeiten wurden unter Verwendung von Transmissionselektronenmikroskopie hinsichtlich ihres Kernaufbaus charakterisiert. Somit konnten die Kernstrukturen bestätigt und eine klare Trennung in Ferrofluide mit Einkernteilchen und Mehrkernteilchen vorgenommen werden. Hinsichtlich der magnetischen Eigenschaften wurden wichtige Kenndaten wie die jeweiligen Sättigungsmagnetisierungen und die daraus folgenden Konzentrationen magnetischen Materials bestimmt. Unter Verwendung der Magnetorelaxometrie konnte weiterhin das Relaxationsverhalten der magnetischen Momente detailliert charakterisiert werden und es wurden auch hier Unterschiede zwischen den beiden bereits angesprochenen Kernstruktu-

ren deutlich: Während die Einkernteilchen noch zu einem geringen Anteil der Néel-schen Relaxation unterlagen konnte diese für die Mehrkernteilchen nicht detektiert werden. Die Relaxation letzterer im Magnetfeld geschieht demzufolge ausschließlich durch eine Ausrichtung des gesamten Partikels.

Unter Kenntnis dieser Daten erfolgte die Vermessung und Bewertung der rheologischen Eigenschaften der Ferrofluide unter dem Einfluss externer magnetischer Felder. Es konnte festgestellt werden, dass starke magnetoviskose Effekte (MVE) - Viskositätserhöhungen unter dem Einfluss externer magnetischer Felder - für Fluide mit Mehrkernteilchen vorliegen, während bei identischen Zusammensetzungen und Konzentrationen für Einkernteilchen kein derartiger Effekt nachgewiesen werden konnte. Die Kernstruktur der Mehrkernteilchen hat demzufolge einen signifikanten Einfluss auf die Rheologie der Fluide, wodurch ebenfalls die Frage nach dem Einfluss des hydrodynamischen Durchmessers aufgeworfen wird. Untersuchungen unter Verwendung von Rotationsrheometrie zeigten einen starken Einfluss des Durchmessers auf den MVE auf, dahingehend, dass bei einer Verdopplung des hydrodynamischen Durchmessers ein bis zu dreimal größerer Effekt nachgewiesen werden konnte.

Weitere Untersuchungen mittels Rotationsrheometrie umfassten den Einfluss der magnetischen Konzentration der in den Fluiden suspendierten Partikel sowie den Einfluss starker magnetischer Felder. Erstere resultierten in der Einführung eines mathematischen Modells auf Basis eines exponentiellen Abfalls zur Beschreibung der Abhängigkeit des MVE von der Verdünnung der Ferrofluide mit Wasser. Rotationsrheometrische Messungen unter dem Einfluss sehr starker magnetischer Felder bis zu $H_{Int} = 400 \text{ kA/m}$ zeigten ein Sättigen des MVE der Fluide ab einer magnetischen Feldstärke von ca. $H_{Int} = 200 \text{ kA/m}$.

Um eine umfassende Charakterisierung der Fluide zu gewährleisten ist ebenfalls eine Untersuchung bei Verdünnung mit Blut, wie im Anwendungsfall vorliegend, von zentralem Interesse. Das Prinzip der Rotationsrheometrie ist aufgrund der hohen Anfälligkeit gegen Sedimentation der zu vermessenden Flüssigkeit an dieser Stelle nur eingeschränkt zur Bewertung des Magnetfeldeinflusses auf das rheologische Verhalten geeignet. Um derartige Messungen trotzdem durchführen zu können erfolgte im Rahmen der Arbeit die Entwicklung eines speziellen Kapillarviskosimeters. Die Auslegung hinsichtlich der zentralen rheologischen Parameter wie dem Scherratenbereich oder den Kapillardurchmessern geschah unter Verwendung der im menschlichen Organismus typischen Werte dieser Parameter.

Anschließend erfolgte eine umfangreiche Evaluation der jeweiligen, speziell gefertigten Kapillaren mittels Mikro-Computertomographie. Die Applikation magnetischer Felder erfolgt bei dem speziell entwickelten Kapillarviskosimeter durch zwei ver-

schiedene Spulensysteme, wodurch einerseits theoretisch relevante Messungen bei geringen magnetischen Feldstärken und andererseits hinsichtlich einer potentiellen biomedizinischen Applikation der Fluide praxisnahe Messungen unter dem Einfluss sehr starker Magnetfelder ermöglicht werden.

Bezüglich des mit diesem Viskosimeter bestimmten MVE von bereits mittels Rotationsrheometrie vermessenen Ferrofluiden konnte eine Übereinstimmung der Resultate bis zu einer Magnetfeldstärke von ca. $H_{Int} = 200 \text{ kA/m}$ ermittelt werden. Zur Realisierung dieses Vergleiches wurde eine mittlere Scherrate der Kapillaren eingeführt, welche unter Betrachtung der gefundenen Resultate als zielführend zu betrachten ist.

Bei Magnetfeldstärken über $H_{Int} = 200 \text{ kA/m}$ wurde ein abweichendes Verhalten der Ferrofluide im Kapillarviskosimeter festgestellt: Bei Verwendung von Kapillaren mit geringem Durchmesser stieg der MVE abermals mit steigender Magnetfeldstärke an, statt eine Sättigung aufzuweisen. Eine Abhängigkeit dieser Besonderheit vom Kapillardurchmesser konnte nachgewiesen werden und ist dahingehend charakterisiert, dass sie ab einem bestimmten Durchmesser nicht mehr auftritt. Die Vermutung einer Interaktion mit den Wänden der Kapillare wird anschließend detailliert diskutiert und mit mikroskopischen Betrachtungen unter dem Einfluss eines Magnetfeldes der Ferrofluide kombiniert.

Wie bereits angesprochen ist ein Alleinstellungsmerkmal des speziell entwickelten Kapillarviskosimeters die Möglichkeit der Untersuchung von Ferrofluid/Blut Mischungen, welche durch eine bewegte Fluidvorlage und demzufolge eine Verhinderung von Sedimentation bewerkstelligt werden kann. Um diese im Fokus der vorliegenden Arbeit stehenden Messungen durchführen zu können mussten allerdings umfassende Stabilitätsbetrachtungen vorgeschaltet werden. Dies ermöglicht einen Vergleich der Ergebnisse und schloss ungewollte Effekte wie eine Agglomeration von Ferrofluidpartikeln aus. Zur Realisierung von Laborexperimenten und um eine als hinreichend konstant zu betrachtende Ausgangssituation zu ermöglichen wurde Schafblut statt menschlichem Blut für die Versuche verwendet. Die Evaluierung der Stabilität der Ferrofluid/Schafblut Mischungen geschah mittels optischer, rheologischer und magnetischer Charakterisierungen. Es konnten eindeutige Merkmale von kolloidal instabilen Gemischen bei einigen Ferrofluiden gefunden werden, welche demzufolge für das weitere experimentelle Vorgehen nicht verwendet wurden.

Die Charakterisierung des MVE bei Verdünnung der Ferrofluide mit Schafblut resultierte in mit reinem Ferrofluid qualitativ vergleichbaren Ergebnissen hinsichtlich der Abhängigkeit von Scherrate und Magnetfeldstärke. Das besondere Verhalten bei sehr starken magnetischen Feldern über ca. $H_{Int} = 200 \text{ kA/m}$, ein ansteigender MVE nach einer scheinbaren Sättigung bei geringen Kapillardurchmessern, konnte eben-

falls für die Mischungen mit Schafblut nachgewiesen werden. Ein Vergleich des MVE bei Verdünnung der magnetischen Flüssigkeiten mit Schafblut und bei Verdünnung mit Wasser zeigte einen deutlich höheren Effekt externer magnetischer Felder bei Verwendung des Tierblutes auf. Ein Zusammenhang mit im Ferrofluid gebildeten Strukturen wird im folgenden Absatz diskutiert. Eine mathematische Beschreibung des Verhaltens konnte mit dem bereits für wasserverdünnte Fluide eingeführtem exponentiellen Zusammenhang realisiert werden.

Ein quantitativer und qualitativer Vergleich der Daten, ermittelt mit dem speziell entwickeltem Kapillarviskosimeter, mit Daten der Rotationsrheometrie bei Vermessung von Schafblut/Ferrofluid Mischungen resultierte in Ähnlichkeiten, deutet allerdings auf die bereits vermutete Sedimentation von Blutbestandteilen bei Verwendung der Rotationsrheometrie hin und unterstreicht die Eignung des eingeführten Kapillarviskosimeters für Untersuchungen mit Blut als Verdünnungsmedium.

Wie bereits angedeutet könnten mehrere der gefundenen Effekte auf eine starke Strukturbildung der in den Ferrofluiden suspendierten Nanopartikel zurückgeführt werden. Eine derartige Kettenbildung konnte bereits für Fluide mit Einkernteilchen erfolgreich nachgewiesen werden [18]. Für biokompatible Mehrkernteilchen stand dieser Nachweis allerdings aus. Untersuchungen wurden durchgeführt unter Verwendung von Lichtmikroskopie bei Einfluss magnetischer Felder. Trotz einer begrenzten Auflösung des Aufbaus konnten deutliche Strukturen, reversibel gebildet unter dem Einfluss eines externen magnetischen Feldes, nachgewiesen werden. Diese Strukturen wiesen sehr große Ausdehnungen in der Orientierung parallel zum Magnetfeld und senkrecht zur Kapillare auf, einer Orientierung, wie sie auch für das Kapillarviskosimeter verwendet wird. Eine Quantifizierung der zeitlichen Abhängigkeit der Strukturbildung resultierte in einer stark zunehmenden Geschwindigkeit der Zusammenfindung der Partikel zu kettenähnlichen Gebilden mit zunehmender Magnetfeldstärke. Diese Beobachtungen können als Ansatz für die Erklärung des Verhaltens der Ferrofluide bei magnetischen Feldstärken über ca. $H_{Int} = 200 \text{ kA/m}$ betrachtet werden: Trotz der wirkenden Scherkräfte ist die Interaktion der Mehrkernteilchen, welche mit steigender Magnetfeldstärke zunimmt, groß genug um die geometrischen Abmaße der Kapillare im Durchmesser zu überwinden. Eine Wechselwirkung mit den Randbereichen der Kapillare, in welchen demzufolge ein abweichendes Strömungsprofil vorliegt, verursacht wahrscheinlich den gemessenen, weiter ansteigenden MVE der Fluide.

Neben dieser Erkenntnis konnte unter Verwendung des mikroskopischen Setups auch eine Kettenbildung trotz Verdünnung der Ferrofluide in Schafblut nachgewiesen werden. Eine kontinuierliche Betrachtung des Fließverhaltens bei niedrigen Volumenströmungen innerhalb der betrachteten Kapillare vermittelt den Eindruck,

dass die Strukturen magnetischer Nanopartikel mit den roten Blutkörperchen wechselwirken. Es resultieren größere Einheiten aus den kettenartigen Ansammlungen magnetischer Nanopartikel und roten Blutkörperchen, welche einen höheren MVE hervorrufen können und so einen Erklärungsansatz für die stärkere Viskositätsveränderung der Fluide bei Verwendung von Schafblut gegenüber Wasser darstellen.

Zusammenfassend ermöglicht die vorliegende Arbeit eine umfassende Bewertung des rheologischen Verhaltens biokompatibler Ferrofluide unter dem Einfluss externer magnetischer Felder bei biomedizinisch relevanten Parametern. Die diskutierten Einflussfaktoren ermöglichen die Anpassung der Synthese der magnetischen Flüssigkeiten hinsichtlich ihres rheologischen Verhaltens. Bei potentiellen biomedizinischen Anwendungen sind die nachgewiesenen Änderungen der Viskosität bei Applikation eines Magnetfeldes zu berücksichtigen. Es ist bekannt, dass die Viskosität des Blutes durchaus medizinisch relevante Einflüsse haben kann [138, 139]. Demzufolge hat der Einfluss externer Magnetfelder das Potenzial einerseits die Sicherheit der potentiellen Anwendungen biokompatibler Ferrofluide zu beeinflussen und andererseits auch die Effektivität des magnetischen Drug Targetings zu verändern.

9.2 Ausblick

Während die gefundenen Erkenntnisse über das Verhalten biokompatibler Ferrofluide in externen Magnetfeldern einen tiefgreifenden Einblick in die wirkenden Mechanismen und physikalischen Prinzipien ermöglichen, gibt es hinsichtlich zukünftiger Forschungsschwerpunkte Ansätze, um die experimentellen Untersuchungen zu vertiefen und ein weitreichenderes Verständnis zu erlangen.

Die grundlegende Ermittlung der Auswirkungen externer magnetischer Felder erfolgte im Rahmen dieser Arbeit unter Einsatz verschiedener Ferrofluide. Die Betrachtungen des Einflusses von Schafblut wurden allerdings lediglich für ein Ferrofluid durchgeführt. Es wäre von großem Interesse an dieser Stelle auch andere Fluide und die Wechselwirkungen der Partikel mit den Blutzellen zu untersuchen und gegebenenfalls auch andere Oberflächenbeschichtungen als das eingesetzte Dextran zu verwenden.

Weiterhin ist die Erforschung der Wirkmechanismen anderer Verdünnungsmedien von Interesse. Wie dargestellt besitzt das Schafblut rote Blutkörperchen einer Größe, die unter der menschlicher Blutkörperchen liegt. Unter Einsatz anderen Tierblutes könnte eine Auswirkung dieses Parameters auf den MVE experimentell charakterisiert werden. In diesem Zusammenhang ist ebenfalls die Verwendung von humanem Blut interessant, um eine weiter Annäherung an eventuelle klinische Bedingungen zu ermöglichen. Probleme der Abnahme und von stark differenzierenden Bluteigenschaften müssten kontrolliert und angepasst werden.

Betrachtet man diese variablen Eigenschaften der Verdünnungsmedien ist eine weitere Möglichkeit Ersatzstoffe für eine Verdünnung zu verwenden. Diese müssen ebenfalls kolloidalen Charakter aufweisen und hätten den Vorteil klar einstell- und veränderbarer Parameter, wodurch eine theoretische Interpretation und Auswertung vereinfacht wird. In diesem Zusammenhang sei auf eine Arbeit verwiesen, welche den MVE von mit Mizellen versetzten Ferrofluiden untersucht [140]. Die Eigenschaften der in dieser Arbeit verwendeten Mizellen sind allerdings weit von einem Modellsystem entfernt, welches die Eigenschaften der Blutbestandteile abbilden könnte.

Apparative Verbesserungen am vorhandenen Kapillarviskosimeter könnten dahingehend vorgenommen werden, dass Kapillaren in einem breiteren Durchmesserbereich Anwendung finden. Besteht die Möglichkeit der Verwendung noch geringerer Kapillardurchmesser könnte der Effekt eines ansteigenden MVE bei magnetischen Feldstärken über ca. $H_{Int} = 200 \text{ kA/m}$ detaillierter untersucht werden. Interessant wäre in diesem Zusammenhang auch, ob ein Grenzdurchmesser vorliegt, welcher

zu einer Verhinderung des Flusses führen kann. Derartige Betrachtungen könnten erweitert werden auf die Targeting Effizienz, den Anteil abgeleiteten Ferrofluides bei Verdünnung in einem Trägermedium [79,80], der Ferrofluide mit Mehrkernteilchen und deren Abhängigkeit vom hydrodynamischen Durchmesser.

Bezüglich der mikroskopischen Untersuchung der Flüssigkeiten unter dem Einfluss eines magnetischen Feldes stellen sowohl die Auflösung als auch die Lichtstärke derzeit begrenzende Faktoren dar. Bei einer Verbesserung dieser Parameter könnten die Strukturen detaillierter in einer kürzeren Zeitspanne aufgenommen werden. Dies resultiert in einer vereinfachten Quantifizierung und gegebenenfalls einer Auswertung mittels Schwellwertbildung, woraus sich weitere Kennwerte wie z. B. Kettenlänge und Durchmesser bestimmen lassen. An dieser Stelle wäre auch die Kombination mit dreidimensionalen Bildgebungsverfahren vielversprechend. Die Ausmaße der Strukturen sind beispielsweise ausreichend für eine Erfassung unter Verwendung der Mikro-Computertomographie [120]. Allerdings ergeben sich auch hier Probleme aus der Dynamik der kettenartigen Strukturen in kurzen Zeitskalen. Eine Einfrierung der Strukturen sollte eine erfolgreiche Bildgebung ermöglichen.

Betrachtet man die dargestellte scheinbare Wechselwirkung der gebildeten großen magnetischen Strukturen mit den Blutkörperchen wäre eine weitere Vertiefung der experimentellen Untersuchungen interessant. Es stellt sich die Frage, ob wirkliche chemische Wechselwirkungen mit den Dextran-stabilisierten Fluidpartikeln bestehen oder ob es sich um eine rein mechanische Wechselwirkung handelt.

Weiterhin bieten die dargestellten Erkenntnisse über den Aufbau und das Verhalten der magnetischen Nanopartikel bei Verdünnung in Wasser sowie in Schafblut die Basis für Vergleiche mit Daten, die aus Simulationen gewonnen werden können.

Die in dieser Arbeit vorgestellten experimentellen Untersuchungen der Auswirkung magnetischer Felder auf das Fließverhalten biokompatibler Ferrofluide erhöhen das Verständnis über die dominierenden Einflussfaktoren und Mechanismen. Es konnte eine interessante Wechselwirkung hinsichtlich der Verdünnung mit Schafblut gefunden werden unter Verwendung eines speziell entwickelten Kapillarviskosimeters. Der Einfluss von humanem Blut, welches abweichende Parameter im Vergleich mit tierischem Blut aufweist, ist nach wie vor eine offene Frage, allerdings kann anhand der mittels tierischem Blut gefundenen Zusammenhänge eine Tendenz bezüglich der Auswirkung externer Magnetfelder abgeleitet werden. Des Weiteren werden Ansätze für eine weitere Vertiefung des Verständnisses gegeben, woraus sich interessante Forschungsaufgaben zur weiteren Bearbeitung der Thematik ableiten lassen.

Literaturverzeichnis

- [1] C. Alexiou, R. Tietze, E. Schreiber, R. Jurgons, H. Richter, L. Trahms, H. Rahn, S. Odenbach, und S. Lyer. Cancer therapy with drug loaded magnetic nanoparticles - magnetic drug targeting. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 323(10):1404-1407, 2011.
- [2] S. Dürr, C. Janko, S. Lyer, P. Tripal, M. Schwarz, J. Zaloga, R. Tietze, und C. Alexiou. Magnetic nanoparticles for cancer therapy. *Nanotechnology Reviews*, 2(4):395-409, 2013.
- [3] R. E. Rosensweig. *Ferrohydrodynamics*. Cambridge monographs on mechanics and applied mathematics. Cambridge University Press, Cambridge and New York, 1985.
- [4] S. Papell. Low viscosity magnetic fluid obtained by the colloidal suspension of magnetic particles. *United States Patent 3215572*, 1965.
- [5] L. Vékás, M. V. Avdeev, und D. Bica. Magnetic Nanofluids: Synthesis and Structure. In *NanoScience in Biomedicine*, S. 650-728. Springer, Berlin, Heidelberg, 2009.
- [6] S. Odenbach. *Magnetoviscous effects in ferrofluids*, Ausg. 71 von LNP. Springer, Berlin/Heidelberg, 2002.
- [7] K. Raj, B. Moskowitz, und R. Casciari. Advances in ferrofluid technology. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 149(1-2):174-180, 1995.
- [8] R. Tietze, S. Lyer, S. Dürr, und C. Alexiou. Nanoparticles for cancer therapy using magnetic forces. *Nanomedicine*, 7:447-457, 2012.
- [9] C. Albornoz und S. E. Jacobo. Preparation of a biocompatible magnetic film from an aqueous ferrofluid. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 305(1):12-15, 2006.
- [10] S. Dutz. *Nanopartikel in der Medizin: Magnetische Eisenoxid-Nanopartikel für intrakorporale Erwärmungsanwendungen*. Schriftenreihe naturwissenschaftliche Forschungsergebnisse. Kovač, 2008.

- [11] R. Weissleder, D. Stark, B. Engelstad, B. Bacon, C. Compton, D. White, P. Jacobs, und J. Lewis. Superparamagnetic iron oxide: pharmacokinetics and toxicity. *American Journal of Roentgenology*, 152(1):167-173, 1989.
- [12] Q. A. Pankhurst, J. Connolly, S. K. Jones, und J. Dobson. Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine. *Journal of Physics D: Applied Physics*, 36(13):R167-R181, 2003.
- [13] R. Tietze, S. Lyer, S. Dürr, T. Struffert, T. Engelhorn, M. Schwarz, E. Eckert, T. Göen, S. Vasylyev, W. Peukert, F. Wiekhorst, L. Trahms, A. Dörfler, und C. Alexiou. Efficient drug-delivery using magnetic nanoparticles — biodistribution and therapeutic effects in tumour bearing rabbits. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 9(7):961-971, 2013.
- [14] R. K. Gilchrist, R. Medal, W. D. Shorey, R. C. Hanselman, J. C. Parrott, und C. B. Taylor. Selective inductive heating of lymph nodes. *Annals of surgery*, 146(4):596-606, 1957.
- [15] P. Wust, B. Rau, und P. Schlag. Prinzipien der Hyperthermie in Kombination mit Strahlentherapie und Chemotherapie. *Praxis der Viszeralchirurgie*, 2006.
- [16] S. Odenbach und H. Störk. Shear dependence of field-induced contributions to the viscosity of magnetic fluids at low shear rates. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 183(1-2):188-194, 1998.
- [17] S. Thurm und S. Odenbach. Particle size distribution as key parameter for the flow behavior of ferrofluids. *Physics of Fluids*, 15(6):1658, 2003.
- [18] L. M. Pop und S. Odenbach. Investigation of the microscopic reason for the magnetoviscous effect in ferrofluids studied by small angle neutron scattering. *Journal of Physics: Condensed Matter*, 18(38):S2785-S2802, 2006.
- [19] J. Nowak und S. Odenbach. Magnetoviscous Effect in a Biocompatible Ferrofluid. *IEEE Transactions on Magnetics*, 49(1):208-212, 2013.
- [20] A. Grants, A. Irbitis, G. Kronkalns, und M. Maiorov. Rheological properties of magnetite magnetic fluid. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 85(1-3):129-132, 1990.
- [21] L. M. Pop und S. Odenbach. Capillary viscosimetry on ferrofluids. *Journal of Physics: Condensed Matter*, 20(20):204139, 2008.
- [22] M. Gerth-Noritzsch, D. Yu Borin, und S. Odenbach. Anisotropy of the magnetoviscous effect in ferrofluids containing nanoparticles exhibiting magnetic dipole interaction. *Journal of Physics: Condensed Matter*, 23(34):346002, 2011.

- [23] J. M. Linke und S. Odenbach. Anisotropy of the magnetoviscous effect in a ferrofluid with weakly interacting magnetite nanoparticles. *Journal of Physics: Condensed Matter*, 27(17):176001, 2015.
- [24] J. Popplewell, A. Al-Qenaie, S. W. Charles, R. Moskowitz, und K. Raj. Thermal conductivity measurements on ferrofluids. *Colloid & Polymer Science*, 260(3):333-338, 1982.
- [25] M. Krichler und S. Odenbach. Thermal conductivity measurements on ferrofluids with special reference to measuring arrangement. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 326:85-90, 2013.
- [26] C. Scherer und A. M. Figueiredo Neto. Ferrofluids: properties and applications. *Brazilian Journal of Physics*, 35:718-727, 2005.
- [27] I. Torres-Díaz und C. Rinaldi. Recent progress in ferrofluids research: novel applications of magnetically controllable and tunable fluids. *Soft Matter*, 10(43):8584-8602, 2014.
- [28] S. Neveu, A. Bee, M. Robineau, und D. Talbot. Size-Selective Chemical Synthesis of Tartrate Stabilized Cobalt Ferrite Ionic Magnetic Fluid. *Journal of Colloid and Interface Science*, 255(2):293-298, 2002.
- [29] N. Jain, X. Zhang, B. S. Hawkett, und G. G. Warr. Stable and Water-Tolerant Ionic Liquid Ferrofluids. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 3(3):662-667, 2011.
- [30] S. Dutz, J. H. Clement, D. Eberbeck, T. Gelbrich, R. Hergt, R. Müller, J. Wotschadlo, und M. Zeisberger. Ferrofluids of magnetic multicore nanoparticles for biomedical applications. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 321(10):1501-1504, 2009.
- [31] S. Dutz, M. Kettering, I. Hilger, R. Müller, und M. Zeisberger. Magnetic multicore nanoparticles for hyperthermia-influence of particle immobilization in tumour tissue on magnetic properties. *Nanotechnology*, 22(26):265102, 2011.
- [32] M. Meza. Application of magnetic particles in immunoassays. *Scientific and clinical applications of magnetic carriers*. Plenum Press, New York, S. 303-309, 1997.
- [33] E. Kneller, A. Seeger, und H. Kronmüller. *Ferromagnetismus*. Nr. 1. Springer, Berlin, Heidelberg, 1962.

- [34] L. Lartigue, P. Hugounenq, D. Alloyeau, S. P. Clarke, M. Lévy, J.-C. Bacri, R. Bazzi, D. F. Brougham, C. Wilhelm, und F. Gazeau. Cooperative Organization in Iron Oxide Multi-Core Nanoparticles Potentiates Their Efficiency as Heating Mediators and MRI Contrast Agents. *ACS Nano*, 6(12):10935-10949, 2012.
- [35] R. Chantrell, J. Popplewell, und S. Charles. Measurements of particle size distribution parameters in ferrofluids. *IEEE Transactions on Magnetism*, 14(5):975-977, 1978.
- [36] J. Osborn. Demagnetizing Factors of the General Ellipsoid. *Physical Review*, 67(8):351, 1945.
- [37] J. Svoboda. *Magnetic methods for the treatment of minerals*. Developments in mineral processing. Elsevier, 1987.
- [38] D. X. Chen, J. a. Brug, und R. B. Goldfarb. Demagnetizing factors for cylinders. *IEEE Transactions on Magnetism*, 27(4):3601-3619, 1991.
- [39] L. Néel. Théorie du traînage magnétique des ferromagnétiques en grains fins avec applications aux terres cuites. *Ann. Géophys*, S. 99-136, 1949.
- [40] W. J. Brown. Thermal fluctuations of a single-domain particle. *Physical Review*, 34(1951), 1963.
- [41] R. Rosensweig. Heating magnetic fluid with alternating magnetic field. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 252:370-374, 2002.
- [42] F. Ludwig. Magnetorelaxometrie magnetischer Nanoteilchen für die quantitative und spezifische Analyse von Biomolekülen (Magnetorelaxometry of Magnetic Nanoparticles for the Quantitative and Specific Analysis of Biomolecules). *tm - Technisches Messen*, 73(4/2006):217-222, 2006.
- [43] M. I. Shliomis. Effective Viscosity of Magnetic Suspensions. *Soviet Journal of Experimental and Theoretical Physics*, 34:1291, 1972.
- [44] O. Ambacher, S. Odenbach, und K. Stierstadt. Rotational viscosity in ferrofluids. *Zeitschrift für Physik B Condensed Matter*, 86(1):29-32, 1992.
- [45] J. P. McTague. Magnetoviscosity of Magnetic Colloids. *The Journal of Chemical Physics*, 51(1):133, 1969.
- [46] S. Odenbach und K. Raj. The influence of large particles and agglomerates on the magnetoviscous effect in ferrofluids. *Magneto hydrodynamics*, 36(4):379-386, 2000.

- [47] G. Bossis, O. Volkova, S. Laciš, und A. Meunier. Magnetorheology: Fluids, Structures and Rheology. In S. Odenbach, editor, *Ferrofluids*, Ausg. 594 von *LNP*, S. 202-230. Springer, Berlin/Heidelberg, 2003.
- [48] A. Ito, M. Shinkai, H. Honda, und T. Kobayashi. Medical application of functionalized magnetic nanoparticles. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 100(1):1-11, 2005.
- [49] K. Raj und R. Moskowitz. A review of damping applications of ferrofluids. *IEEE Transactions on Magnetics*, 16(2):358-363, 1980.
- [50] S. Odenbach. Ferrofluids - magnetically controlled suspensions. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 217(1-3):171-178, 2003.
- [51] W. Bottenberg, L. Melillo, und K. Raj. The Dependence of Loudspeaker Design Parameters on the Properties of Magnetic Fluids. *Journal of the Audio Engineering Society*, 28(1/2):17-25, 1980.
- [52] K. Raj und R. Moskowitz. Commercial applications of ferrofluids. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 85(1-3):233-245, 1990.
- [53] P. Reimer und T. Balzer. Ferucarbotran (Resovist): a new clinically approved RES-specific contrast agent for contrast-enhanced MRI of the liver: properties, clinical development, and applications. *European Radiology*, 13(6):1266-1276, 2003.
- [54] R. Weissleder, G. Elizondo, J. Wittenberg, C. A. Rabito, H. H. Bengel, und L. Josephson. Ultrasmall superparamagnetic iron oxide: characterization of a new class of contrast agents for MR imaging. *Radiology*, 175(2):489-493, 1990.
- [55] R. M. Ferguson, K. R. Minard, und K. M. Krishnan. Optimization of nanoparticle core size for magnetic particle imaging. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 321(10):1548-1551, 2009.
- [56] J. Zaloga, C. Janko, J. Nowak, J. Matuszak, S. Knaup, D. Eberbeck, R. Tietze, H. Unterweger, R. P. Friedrich, R. Heimke-Brinck, E. Baum, I. Cicha, F. Dorje, S. Odenbach, S. Lyer, G. Lee, C. Alexiou, und S. Duerr. Development of a lauric acid/albumin hybrid iron oxide nanoparticle system with improved biocompatibility. *International Journal of Nanomedicine*, S. 4847, 2014.
- [57] R. H. Thiele, D. A. Colquhoun, G. T. Gillies, und M. Tiouririne. Manipulation of hyperbaric lidocaine using a weak magnetic field: a pilot study. *Anesthesia and Analgesia*, 114(6):1365-1367, 2012.

- [58] E. I. Paschalis, J. Chodosh, R. A. Sperling, B. Salvador-Culla, and C. Dohleman. A Novel Implantable Glaucoma Valve Using Ferrofluid. *PLoS ONE*, 8(6):e67404, 2013.
- [59] A. Nethe, T. Schöppe, and H.-d. Stahlmann. Ferrofluid driven actuator for a left ventricular assist device. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 201(1-3):423-426, 1999.
- [60] S. Laurent, S. Dutz, U. O. Häfeli, and M. Mahmoudi. Magnetic fluid hyperthermia: focus on superparamagnetic iron oxide nanoparticles. *Advances in Colloid and Interface Science*, 166(1-2):8-23, 2011.
- [61] W. J. Atkinson, I. A. Brezovich, and D. P. Chakraborty. Usable frequencies in hyperthermia with thermal seeds. *IEEE Transactions on Bio-medical Engineering*, 31(1):70-75, 1984.
- [62] I. Hilger, A. Rapp, K.-O. Greulich, and W. A. Kaiser. Assessment of DNA Damage in Target Tumor Cells after Thermoablation in Mice 1. *Radiology*, 237(2):500-506, 2005.
- [63] P. B. Shete, R. M. Patil, R. S. Ningthoujam, S. J. Ghosh, and S. H. Pawar. Magnetic core - shell structures for magnetic fluid hyperthermia therapy application. *New Journal of Chemistry*, 37(11):3784, 2013.
- [64] D. Eberbeck, C. L. Dennis, N. F. Huls, K. L. Krycka, C. Gruttner, and F. Westphal. Multicore Magnetic Nanoparticles for Magnetic Particle Imaging. *IEEE Transactions on Magnetics*, 49(1):269-274, 2013.
- [65] P. de la Presa, Y. Luengo, M. Multigner, R. Costo, M. P. Morales, G. Rivero, and A. Hernando. Study of Heating Efficiency as a Function of Concentration, Size, and Applied Field in γ -Fe₂O₃ Nanoparticles. *The Journal of Physical Chemistry C*, 116(48):25602-25610, 2012.
- [66] A. E. Deatsch und B. a. Evans. Heating efficiency in magnetic nanoparticle hyperthermia. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 354:163-172, 2014.
- [67] H. Rahn, S. Schenk, H. Engler, und S. Odenbach. Tissue Model for the Study of Heat Transition During Magnetic Heating Treatment. *Magnetics, IEEE Transactions on*, 49(1):244-249, 2013.
- [68] F. Henrich, H. Rahn, und S. Odenbach. Heat transition during magnetic heating treatment: Study with tissue models and simulation. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 380:353-359, 2015.

- [69] I. Rabias, D. Tsitrouli, E. Karakosta, T. Kehagias, G. Diamantopoulos, M. Fardis, D. Stamopoulos, T. G. Maris, P. Falaras, N. Zouridakis, N. Diamantis, G. Panayotou, D. a. Verganelakis, G. I. Drossopoulou, E. C. Tsilibari, and G. Papavassiliou. Rapid magnetic heating treatment by highly charged maghemite nanoparticles on Wistar rats exocranial glioma tumors at microliter volume. *Biomicrofluidics*, 4(2):024111, 2010.
- [70] P. Bruners, T. Braunschweig, M. Hodenius, H. Pietsch, T. Penzkofer, M. Baumann, R. W. Günther, T. Schmitz-Rode, and A. H. Mahnken. Thermoablation of malignant kidney tumors using magnetic nanoparticles: An in vivo feasibility study in a rabbit model. *CardioVascular and Interventional Radiology*, 33:127-134, 2010.
- [71] A. Attaluri, R. Ma, Y. Qiu, W. Li, and L. Zhu. Nanoparticle distribution and temperature elevations in prostatic tumours in mice during magnetic nanoparticle hyperthermia. *International Journal of Hyperthermia*, 27(5):491-502, 2011.
- [72] M. Johannsen, U. Gneveckow, B. Thiesen, K. Taymoorian, C. H. Cho, N. Waldöfner, R. Scholz, A. Jordan, S. a. Loening, and P. Wust. Thermotherapy of prostate cancer using magnetic nanoparticles: feasibility, imaging, and three-dimensional temperature distribution. *European Urology*, 52(6):1653-1661, 2007.
- [73] K. Maier-Hauff, F. Ulrich, D. Nestler, H. Niehoff, P. Wust, B. Thiesen, H. Orawa, V. Budach, and A. Jordan. Efficacy and safety of intratumoral thermotherapy using magnetic iron-oxide nanoparticles combined with external beam radiotherapy on patients with recurrent glioblastoma multiforme. *Journal of Neuro-Oncology*, 103(2):317-324, 2011.
- [74] A. Senyei, K. Widder, and G. Czerlinski. Magnetic guidance of drug-carrying microspheres. *Journal of Applied Physics*, 49(6):3578, 1978.
- [75] J. Zaloga, M. Pöttler, G. Leitinger, R. P. Friedrich, G. Almer, S. Lyer, E. Baum, R. Tietze, R. Heimke-Brinck, H. Mangge, F. Dörje, G. Lee, and C. Alexiou. Pharmaceutical formulation of HSA hybrid coated iron oxide nanoparticles for magnetic drug targeting. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2016.
- [76] A. Lübbe, C. Bergemann, and H. Riess. Clinical experiences with magnetic drug targeting: a phase I study with 4'-epidoxorubicin in 14 patients with advanced solid tumors. *Cancer research*, 1996.
- [77] M. Krukemeyer, W. Wagner, M. Jakobs, and V. Krenn. Tumor regression by means of magnetic drug targeting. *Nanomedicine*, 4(8):875-882, 2009.

- [78] A. S. Lübbe, C. Alexiou, und C. Bergemann. Clinical applications of magnetic drug targeting. *The Journal of surgical research*, 95(2):200-206, 2001.
- [79] K. Gitter und S. Odenbach. Quantitative targeting maps based on experimental investigations for a branched tube model in magnetic drug targeting. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 323(23):3038-3042, 2011.
- [80] K. Gitter und S. Odenbach. Investigations on a Branched Tube Model in Magnetic Drug Targeting—Systematic Measurements and Simulation. *IEEE Transactions on Magnetics*, 49(1):343-348, 2013.
- [81] K. Bayer, H. Eckert, F. Wiekhorst, L. Trahms, M. Krause, und S. Odenbach. Magnetic nanoparticles in tumor xenografts detected and quantified by micro-computer tomography. *Biomedical Physics & Engineering Express*, 1(3):035002, 2015.
- [82] K. Gitter. Simulation of magnetic drug targeting for a branched artery-model with non-Newtonian flow behaviour of blood. *Magnetohydrodynamics*, 40(1), 2013.
- [83] J. Giri, P. Pradhan, V. Somani, H. Chelawat, S. Chhatre, R. Banerjee, und D. Bahadur. Synthesis and characterizations of water-based ferrofluids of substituted ferrites [$\text{Fe}_{1-x}\text{B}_x\text{Fe}_2\text{O}_4$, B=Mn, Co ($x=0-1$)] for biomedical applications. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 320(5):724-730, 2008.
- [84] L. Trahms. Biomedical Applications of Magnetic Nanoparticles. In S. Odenbach, editor, *Colloidal Magnetic Fluids*, Ausg. 763 von *Lecture Notes in Physics*, S. 1-32. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2009.
- [85] C. Sestier, Z. Lacava, L. Lacava, M. Da Silva, R. Azevedo, N. Buske, C. Gansau, P. Morais, O. Silva, F. Pelegrini, und D. Sabolovic. In vitro toxicity of magnetic fluids evaluated for macrophage cell lines. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 252:403-405, 2002.
- [86] R. Hong, B. Feng, L. Chen, G. Liu, H. Li, Y. Zheng, und D. Wei. Synthesis, characterization and MRI application of dextran-coated Fe_3O_4 magnetic nanoparticles. *Biochemical Engineering Journal*, 42(3):290-300, 2008.
- [87] A. Lübbe, C. Bergemann, W. Huhnt, und T. Fricke. Preclinical experiences with magnetic drug targeting: tolerance and efficacy. *Cancer Research*, 1996.

- [88] C. Alexiou, R. Jurgons, R. J. Schmid, C. Bergemann, J. Henke, W. Erhardt, E. Huenges, und F. Parak. Magnetic drug targeting-biodistribution of the magnetic carrier and the chemotherapeutic agent mitoxantrone after locoregional cancer treatment. *Journal of drug targeting*, 11(3):139-149, 2003.
- [89] A. S. Karakoti, S. Das, S. Thevuthasan, und S. Seal. PEGylated inorganic nanoparticles. *Angewandte Chemie - International Edition*, 50(9):1980-1994, 2011.
- [90] W. Brullot, N. K. Reddy, J. Wouters, V. K. Valev, B. Goderis, J. Vermant, und T. Verbiest. Versatile ferrofluids based on polyethylene glycol coated iron oxide nanoparticles. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 324(11):1919-1925, 2012.
- [91] H. Barnes, J. Hutton, und K. Walters. *An introduction to rheology*. Elsevier Science, 1 Edition, 1989.
- [92] A. Shenoy und D. R. Saini. *Thermoplastic Melt Rheology and Processing*. Books in Soils, Plants, and the Environment. Taylor & Francis, 1996.
- [93] G. Tabilo-Munizaga und G. V. Barbosa-Cánovas. Rheology for the food industry. *Journal of Food Engineering*, 67(1-2):147-156, 2005.
- [94] J. M. Dealy und J. Wang. *Melt Rheology and its Applications in the Plastics Industry*. Engineering Materials and Processes. Springer Netherlands, Dordrecht, 2013.
- [95] C. Rainer, D. T. Kawanishi, P. A. Chandraratna, R. M. Bauersachs, C. L. Reid, S. H. Rahimtoola, und H. J. Meiselman. Changes in blood rheology in patients with stable angina pectoris as a result of coronary artery disease. *Circulation*, 76(1):15-20, 1987.
- [96] Lowe, Rumley, Norrie, Ford, Shepherd, Cobbe, Macfarlane, und Packard. Blood rheology, cardiovascular risk factors, and cardiovascular disease: the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Thrombosis and haemostasis*, 84(4):553-558, 2000.
- [97] H. Giesekus. *Phänomenologische Rheologie*. Springer, Berlin, Heidelberg, 1994.
- [98] G. Schramm. *Einführung in Rheologie und Rheometrie*. Gebrüder HAAKE GmbH, 2 Edition, 2000.
- [99] H. Watter. *Hydraulik und Pneumatik*. Springer Fachmedien, Wiesbaden, 4 Edition, 2015.

- [100] R. I. Tanner. *Engineering Rheology*. OUP Oxford, 2000.
- [101] W. H. Herschel und R. Bulkley. Konsistenzmessungen von Gummi-Benzollösungen. *Kolloid-Zeitschrift*, 39(4):291-300, 1926.
- [102] H. A. Barnes. Shear Thickening ("Dilatancy") in Suspensions of Nonaggregating Solid Particles Dispersed in Newtonian Liquids. *Journal of Rheology*, 33(2), 1989.
- [103] D. Quemada. Rheology of concentrated disperse systems II. A model for non-newtonian shear viscosity in steady flows. *Rheologica Acta*, 17(6):632-642, 1978.
- [104] A. Marcinkowska-Gapińska, J. Gapinski, W. Elikowski, F. Jaroszyk, und L. Kubisz. Comparison of three rheological models of shear flow behavior studied on blood samples from post-infarction patients. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 45(9):837-844, 2007.
- [105] T. Ree und H. Eyring. Theory of Non-Newtonian Flow. I. Solid Plastic System. *Journal of Applied Physics*, 26(7):793, 1955.
- [106] S. Chien und K. Jan. Ultrastructural basis of the mechanism of rouleaux formation. *Microvascular Research*, 5(2):155-66, 1973.
- [107] W. Jelkmann. Blut. In R. F. Schmidt, F. Lang, und M. Heckmann, editors, *Physiologie des Menschen*, S. 477-502. Springer, Berlin, Heidelberg, 2010.
- [108] J. Priewe und D. Tümmlers. *Kompendium Vorklinik - GK1*. Springer-Lehrbuch. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2007.
- [109] D. E. Ullrey, E. R. Miller, C. H. Long, und B. H. Vincent. Sheep Hematology from Birth to Maturity I. Erythrocyte Population, Size and Hemoglobin Concentration. *Journal of Animal Science*, 24:141-144, 1965.
- [110] J. E. Smith, N. Mohandas, und S. B. Shoet. Variability in erythrocyte deformability among various mammals. *The American journal of physiology*, 236(5):H725-30, 1979.
- [111] A. Laurent, J. J. Durussel, J. Dufaux, L. Penhouët, A. L. Bailly, M. Bonneau, und J. J. Merland. Effects of contrast media on blood rheology: Comparison in humans, pigs, and sheep. *CardioVascular and Interventional Radiology*, 22(1):62-66, 1999.
- [112] K. Dörner. *Klinische Chemie und Hämatologie*. Thieme, 2006.

- [113] M. M. Alves, C. Rocha, und M. P. Gonçalves. Study of the rheological behaviour of human blood using a controlled stress rheometer. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, 53(4):369-86, 2013.
- [114] E. Merrill. Rheology of blood. *Physiological Reviews*, 49(4), 1969.
- [115] O. K. Baskurt und H. J. Meiselman. Blood Rheology and Hemodynamics. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 29(5):435-450, 2003.
- [116] ThermoScientific. Modulare Rheometerplattform für individuelle Ansprüche, Prospekt, 2014.
- [117] H. E. Knoepfel. *Magnetic Fields: A Comprehensive Theoretical Treatise for Practical Use*. Wiley, 2008.
- [118] S. Odenbach, T. Rylewicz, und M. Heyen. A rheometer dedicated for the investigation of viscoelastic effects in commercial magnetic fluids. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 201(1-3):155-158, 1999.
- [119] J. Nowak und S. Odenbach. A capillary viscometer designed for the characterization of biocompatible ferrofluids. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 411:49-54, 2016.
- [120] D. Günther, D. Y. Borin, S. Günther, und S. Odenbach. X-ray microtomographic characterization of field-structured magnetorheological elastomers. *Smart Materials and Structures*, 21(1):15005, 2012.
- [121] R. Stokholm, S. Oyre, S. Ringgaard, H. Flaagoy, W. Paaske, und E. E. Pedersen. Determination of wall shear rate in the human carotid artery by magnetic resonance techniques. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 20:427-433, 2000.
- [122] P. V. Stroeve, P. R. Hoskins, und W. J. Easson. Distribution of wall shear rate throughout the arterial tree: A case study. *Atherosclerosis*, 191:276-280, 2007.
- [123] R. Thomé. Arterien Durchmesser und Organgewicht. *Pflüger, Archiv für die Gesamte Physiologie des Menschen und der Thiere*, 82(9-10):474-504, 1900.
- [124] J. T. Dodge, B. G. Brown, E. L. Bolson, und H. T. Dodge. Lumen diameter of normal human coronary arteries. Influence of age, sex, anatomic variation, and left ventricular hypertrophy or dilation. *Circulation*, 86(1):232-246, 1992.

- [125] T. Sandgren, B. Sonesson, A. R. Ahlgren, und T. Länne. The diameter of the common femoral artery in healthy human: Influence of sex, age, and body size. *Journal of Vascular Surgery*, 29(3):503-510, 1999.
- [126] A. R. Pries, D. Neuhaus, und P. Gaehtgens. Blood viscosity in tube flow: dependence on diameter and hematocrit. *The American Journal of Physiology*, 263(6 Pt 2):H1770-H1778, 1992.
- [127] J. Stigler. Analytical Velocity Profile. *Engineering MECHANICS*, 21(6):371-379, 2014.
- [128] R. K. Cacak. Magnetic Field Uniformity around Near-Helmholtz Coil Configurations. *Review of Scientific Instruments*, 40(11):1468, 1969.
- [129] Chemicell GmbH. Material Safety Data Sheet: fluidMAG-D; MSDS 4101, 2008.
- [130] Chemicell GmbH. Material Safety Data Sheet: fluidMAG-DX; MSDS 4104, 2008.
- [131] D. Eberbeck, M. Kettering, C. Bergemann, P. Zirpel, I. Hilger, und L. Trahms. Quantification of the aggregation of magnetic nanoparticles with different polymeric coatings in cell culture medium. *Journal of Physics D: Applied Physics*, 43(40):405002, 2010.
- [132] M. Kettering, J. Winter, M. Zeisberger, S. Bremer-Streck, H. Oehring, C. Bergemann, C. Alexiou, R. Hergt, K. J. Halbhuber, W. A. Kaiser, und I. Hilger. Magnetic nanoparticles as bimodal tools in magnetically induced labelling and magnetic heating of tumour cells: an in vitro study. *Nanotechnology*, 18(17):175101, 2007.
- [133] J. Nowak, F. Wiekhorst, L. Trahms, und S. Odenbach. The influence of hydrodynamic diameter and core composition on the magnetoviscous effect of biocompatible ferrofluids. *Journal of Physics: Condensed Matter*, 26(17):176004, 2014.
- [134] B. J. Berne und R. Pecora. *Dynamic Light Scattering: With Applications to Chemistry, Biology, and Physics*. Dover Books on Physics. Dover Publications, 2013.
- [135] F. Wiekhorst, U. Steinhoff, D. Eberbeck, und L. Trahms. Magnetorelaxometry assisting biomedical applications of magnetic nanoparticles. *Pharmaceutical Research*, 29(5):1189-1202, 2012.

- [136] J. Nowak, D. Wolf, und S. Odenbach. A rheological and microscopical characterization of biocompatible ferrofluids. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 354:98-104, 2014.
- [137] J. Nowak, C. Nowak, und S. Odenbach. Consequences of sheep blood used as diluting agent for the magnetoviscous effect in biocompatible ferrofluids. *Applied Rheology*, 25(5):53250, 2015.
- [138] H. C. Kwaan und A. Bongu. The hyperviscosity syndromes. *Seminars in thrombosis and hemostasis*, 25(2):199-208, 1999.
- [139] M. J. Stone und S. A. Bogen. Evidence-based focused review of management of hyperviscosity syndrome. *Blood*, 119(10):2205-8, 2012.
- [140] F. R. Arantes und S. Odenbach. The magnetoviscous effect of micellar solutions doped with water based ferrofluids. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 390:91-95, 2015.
- [141] H. M. Shapiro. *Practical Flow Cytometry*. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, 2003.
- [142] A. Kroll, M. H. Pillukat, D. Hahn, und J. Schnekenburger. Interference of engineered nanoparticles with in vitro toxicity assays. *Archives of Toxicology*, 86(7):1123-1136, 2012.
- [143] L. E. Munoz, C. Maueröder, R. Chaurio, C. Berens, M. Herrmann, und C. Janko. Colourful death: Six-parameter classification of cell death by flow cytometry—Dead cells tell tales. *Autoimmunity*, 46(5):336-341, 2013.
- [144] N. Singh, G. J. S. Jenkins, R. Asadi, und S. H. Doak. Potential toxicity of superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPION). *Nano Reviews*, 1(0):1-15, 2010.
- [145] R. P. Friedrich, C. Janko, M. Pöttler, P. Tripal, J. Zaloga, I. Cicha, S. Dürr, J. Nowak, S. Odenbach, I. Slabu, M. Liebl, L. Trahms, M. Stapf, I. Hilger, S. Lyer, und C. Alexiou. Flow cytometry for intracellular SPION quantification: specificity and sensitivity in comparison with spectroscopic methods. *International Journal of Nanomedicine*, 10:4185, 2015.

Abbildungsverzeichnis

2.1	Aufbau eines Ferrofluides	5
2.2	Einteilung der Ferrofluide nach Beschaffenheit des Kerns	6
2.3	Magnetisierungskurve eines Ferrofluides	7
2.4	Annäherungsfälle des Demagnetisierungsfaktors	8
2.5	Relaxationsverhalten von Ferrofluiden	10
2.6	Skizze der Rotationsviskosität	10
2.7	Skizze der Kettenbildung	12
2.8	Ferrofluide zur Kühlung von Lautsprechern	13
2.9	Ferrofluide zur Dichtung rotierender Wellen	14
2.10	Prinzip der magnetischen Hyperthermie	16
2.11	Prinzip des magnetischen Drug Targetings	17
3.1	Newtonsches Gedankenexperiment	20
3.2	Schematische Darstellung der Deformation	21
3.3	Herschel-Bulkley Parametereinfluss	21
3.4	Skizze Platte/Platte System	23
3.5	Skizze Kegel/Platte System	24
3.6	Skizze Searle-System	26
4.1	Schnittbild der Magnetmesszelle	31
4.2	Simulation der Magnetmesszelle	32
4.3	Detaillierte Ergebnisse der Magnetfeldsimulation	33
4.4	Rendering des scherratengesteuerten Rheometer	34
4.5	Prinzip des Kapillarviskosimeter	36
4.6	Foto des Kapillarviskosimeter	37
4.7	Rendering des Kapillarviskosimeter	37
4.8	Radiographie der verwendeten Kapillaren	38
4.9	Simulation des Magnetfeldes des Helmholtz-Spulensystems	40
4.10	Vergleich von Magnetfeldstärken ermittelt aus Simulation zu experimentell ermittelten Daten des Helmholtz-Spulensystems	41
4.11	Homogenität des Magnetfeldes des Bruker Hochfeldmagneten	42
4.12	Prinzipskizze des mikrofluidischen Kanals	43
4.13	Foto des Mikroskopie Aufbaus	44
5.1	TEM Aufnahmen von Einkern- und Mehrkernteilchen	46
5.2	DLS Messungen verwendeter Ferrofluide	47
5.3	Magnetisierungskurven fluidMAG-D	48

5.4	MVE fluidMAG- D ²⁰⁰	51
5.5	Einfluss des hydrodynamischen Durchmessers auf den MVE	53
5.6	MVE gemessen mittels der MARS III Magnetmesszelle	54
5.7	Der MVE in Abhängigkeit von der Verdünnung	56
6.1	Abhängigkeit des MVE von der Scherrate für Kapillare A und C	60
6.2	Abhängigkeit des MVE von der Magnetfeldstärke für Kapillare B und C .	61
6.3	Vergleich verschiedener Kapillaren	62
6.4	Vergleich des Kapillarviskosimeters mit rotationsrheometrischen Mes- sungen	63
6.5	Einfluss des hydrodynamischen Durchmessers im Kapillarviskosimeter .	64
6.6	Charakterisierung fluidMAG- DX ²⁰⁰ bei starken Magnetfeldern	65
7.1	Rheologie von Schafblutes im Vergleich zu Mensch und Schwein	67
7.2	Viskositätskurven des verwendeten Schafblutes	68
7.3	Alterung des Schafblutes	69
7.4	Viskosität verschiedener Chargen des Schafblutes	70
7.5	Mikroskopische und makroskopische Stabilität der Gemische	72
7.6	Magnetische Stabilität der Gemische	73
7.7	Magnetisierungskurven der Ferrofluid/Schafblut Gemische	74
7.8	Einfluss des Verdünnungsfaktors auf die Viskosität	75
7.9	MVE der Mischungen im Kapillarviskosimeter bei schwachen magnetisch- en Feldern	77
7.10	MVE gemessen mit dem Kapillarviskosimeter der Mischungen in Abhän- gigkeit starker externer magnetischer Felder	78
7.11	Einfluss des Verdünnungsmediums auf den MVE bei $H_{Int} = 40$ kA/m . . .	79
7.12	Einfluss des Verdünnungsmediums auf den MVE bei starken magnetisch- en Feldern	80
7.13	Einfluss des Verdünnungsmediums bei Verwendung von Rotationsrheo- metrie	81
7.14	Vergleich von Rotationsrheometrie und Kapillarviskosimetrie bei Verdün- nung mit Schafblut	82
7.15	TEM Aufnahme SEON ^{LA-BSA}	84
8.1	Mikroskopische Aufnahme ohne Magnetfeldeinfluss	85
8.2	Strukturbildung fluidMAG- DX ²⁰⁰ bei 30 kA/m	86
8.3	Strukturbildung fluidMAG- DX ²⁰⁰ bei 80 kA/m	87
8.4	Prinzip der Quantifizierung der Strukturen	88
8.5	Quantifizierung der Kettenbildung von fluidMAG- DX ²⁰⁰	90
8.6	Abhängigkeit der normierten Standardabweichung von der magnetisch- en Feldstärke	91

8.7	Strukturbildung von fluidMAG- DX ²⁰⁰ bei Verdünnung mit Schafblut und $K_T=2$	92
8.8	Quantifizierung der Strukturen bei Verdünnung mit Schafblut	93
8.9	Strukturbildung von fluidMAG- DX ²⁰⁰ bei Verdünnung mit Schafblut und $K_T=5$	93
8.10	Auswirkung eines Volumenstroms auf die Strukturen	95
8.11	Vergleich der Mikrostruktur und des MVE	96
A.1	Zellkompatibilität von fluidMAG- DX ²⁰⁰ untersucht unter Betrachtung lebensfähiger Zellzahlen	128
A.2	Zellkompatibilität von fluidMAG- DX ²⁰⁰ untersucht unter Verwendung der Durchflusszytometrie	129
C.1	DLS-Resultate aller verwendeten fluidMAG Ferrofluide	132

Tabellenverzeichnis

4.1	Übersicht verwendeter Ferrofluide fluidMAG-Reihe	45
5.1	Magnetische Kenngrößen der Ferrofluide	49
5.2	fluidMAG-D Magnetorelaxometrie	50
5.3	Parameter der Verdünnungs-Fits	57
B.1	Übersicht von Daten verwendeter Ferrofluide	131

Anhang

A Zellkompatibilität fluidMAG-DX

Die dargestellten Messungen bezüglich der Zellkompatibilität des verwendeten Ferrofluides fluidMAG-DX²⁰⁰ wurden durch die AG Alexiou⁸, im speziellen Jan Zaloga, durchgeführt.

Methoden

Die Zellkompatibilität des Ferrofluides fluidMAG-DX²⁰⁰ wurde per Durchflusszytometrie unter Verwendung humaner T-Lymphomzellen untersucht. Dieses Messverfahren erlaubt die Bestimmung der Eigenschaften einzelner Zellen, indem diese an einem Lichtstrahl vorbei geleitet werden und emittierte, gestreute oder absorbierte Signale gemessen werden [141]. Die Durchflusszytometrie weist besondere Eignung zur Bestimmung der Zellkompatibilität magnetischer Nanopartikel aufgrund möglicher Interferenzen herkömmlicher Toxizitätsassays mit den eingesetzten Partikeln auf [142]. Aufbauend auf einer speziellen Methode [143] werden neben der Zellproliferation auch zellmorphologische Aspekte sowie Fluoreszenzmarkierung spezifischer biochemischer Marker zur Analyse der Zellviabilität herangezogen.

Vor diesen Messungen erfolgt eine Bestimmung von Zellzahl und Viabilität durch einen MUSE Cell Analyzer (Merck Millipore, Billerica, USA) mit anschließender Einstellung der Zellzahl pro ml des Zellkulturmediums. Daraufhin erfolgt eine Zugabe der Partikel in einer definierten Konzentration und eine Aussäuhung der Proben. Eine erneute Zellzählung nach 24 h bzw. 48 h Inkubation bei 37 °C unter 5%-CO₂-Atmosphäre erfolgt ebenfalls mit dem MUSE Cell Analyzer, begleitet von den durchflusszytometrischen Messungen nach 48 h unter Verwendung eines GalliosTM Durchflusszytometers (Beckman Coulter Inc, Brea, USA).

⁸HNO-Klinik Erlangen, SEON - Sektion für Experimentelle Onkologie und Nanomedizin, 91054 Erlangen

Ergebnisse

Im Ergebnis der Untersuchungen können verschiedene Faktoren betrachtet werden. Das Seitwärtsstreulicht (SSC) bei Verwendung der Durchflusszytometrie, welches zur Bestimmung der Granularität der vitalen Zellen im Vergleich zu einer Kontrolle verwendet wird, weist keine Abweichungen nach 48 h in Abhängigkeit von der Nanopartikel-Konzentration auf (Abbildung A.2). Es liegt demzufolge keine Aufnahme der Partikel in die Zellen vor, die in vielen Fällen als notwendige Bedingung für eine Toxizität der Eisenoxidpartikel betrachtet werden kann [144, 145].

Unter Einsatz von Fluoreszenzmarkerfärbungen konnten weitere spezielle Zellparameter bestimmt werden. Der kationische Farbstoff DilC1 (Dil) lagert sich an den intakten, polarisierten Membranen der Mitochondrien ein, eine Abweichung in Abhängigkeit der Partikelkonzentration würde auf einen veränderten Zellmetabolismus deuten. Dies ist allerdings wie in Abbildung A.2 dargestellt nicht der Fall. Die Annexin/PI (AX/PI) Färbung erlaubt eine Differenzierung der Zellen in vitale (Annexin und PI negativ), apoptotische (Annexin positiv, PI negativ) und nekrotische (sowohl Annexin als auch PI positiv) Zellen. Im Ergebnis (Abbildung A.2) kann auch hier kein Einfluss der Partikelkonzentration auf die jeweiligen Zellanteile festgestellt werden. Es kann demzufolge für das vorhandene Ferrofluid fluidMAG-DX²⁰⁰ von einer Zellkompatibilität unter den untersuchten Bedingungen im getesteten Konzentrationsbereich ausgegangen werden. Es erfolgt keine Aufnahme der Partikel und die charakterisierten Eigenschaften der Zellen werden nicht signifikant verändert.

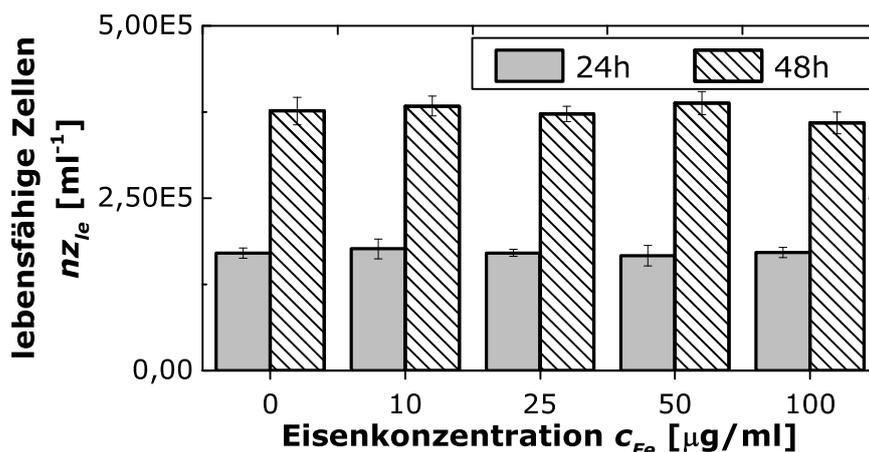


Abbildung A.1: Anzahl lebensfähiger Zellen ermittelt mit dem MUSE Cell Analyzer nach 24 h bzw. 48 h. Die Unabhängigkeit des Wertes von der Eisenkonzentration deutet auf eine Zellkompatibilität des untersuchten Ferrofluides.

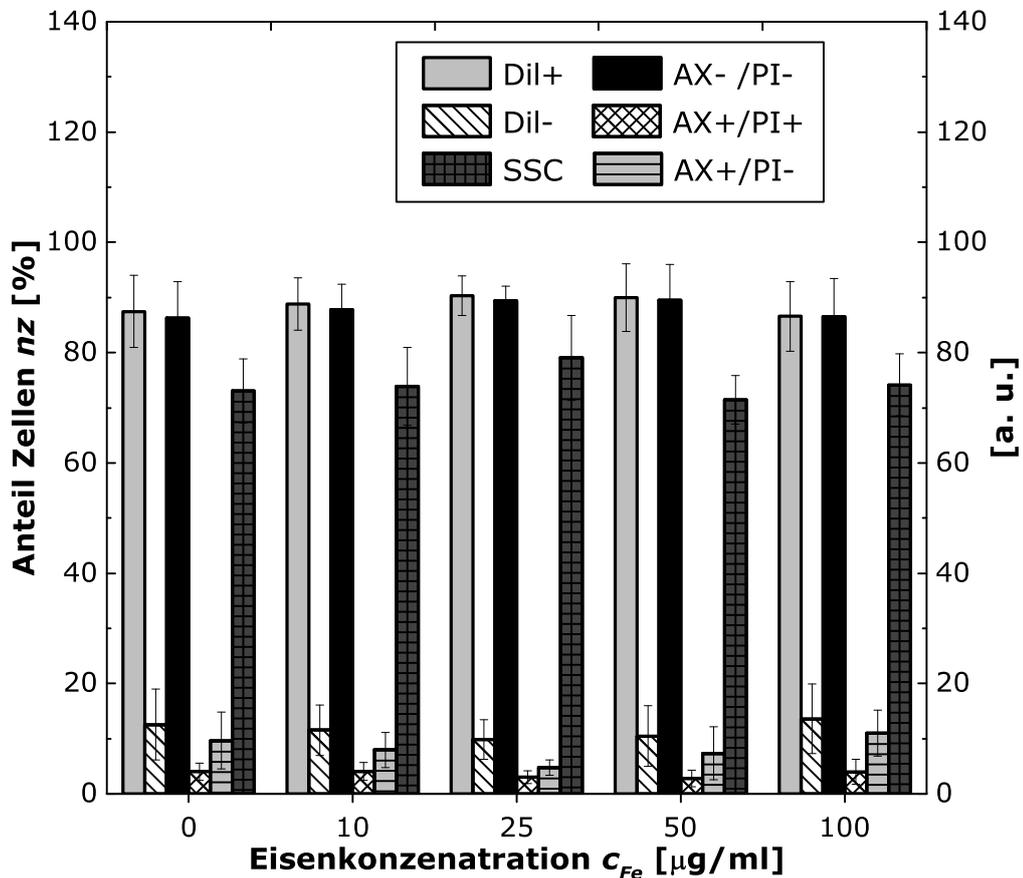


Abbildung A.2: Resultate der Messungen unter Verwendung eines Durchflusszytometers in Abhängigkeit der Eisenkonzentration. Dil bezeichnet die Ergebnisse unter Verwendung des kationischen Farbstoffs DilC1 in prozentualer Angabe, AX/PI die Annexin/PI-Färbung in den jeweiligen Kombinationen von positiven und negativen Resultaten in prozentualer Angabe und SSC den Anteil des Seitwärtsstreulichts in willkürlichen Einheiten (arbitrary units, „a.u.“). Es liegen bei allen untersuchten Eigenschaften kaum Veränderungen in Abhängigkeit der Eisenkonzentration vor, es kann von einer Zellkompatibilität des untersuchten Fluides unter den vorliegenden Bedingungen ausgegangen werden.

B Ferrofluiddaten

Tabelle B.1: Übersicht der ermittelten Kenndaten untersuchter Ferrofluide. Für die Bezeichnung der Kernstruktur sind Abkürzungen verwendet: EK (Einkernteilchen) und MK (Mehrkernteilchen). Es bezeichnet $d_{hyd,DLS}$ den mittels dynamischer Lichtstreuung gemessenen hydrodynamischen Durchmesser und σ_{DLS} die jeweilige Standardabweichung. Analog sind $d_{hyd,MRX}$ und σ_{MRX} aufgeführt, die mittels Magnetorelaxometrie gemessen wurden. M_S bezeichnet die Sättigungsmagnetisierung, ϕ_{Mag} die Konzentration magnetischen Materials und χ_{In} die initiale Suszeptibilität.

Fluid	Kernmaterial	Beschichtung	Struktur	$d_{hyd,DLS}$ [nm]	σ_{DLS}	$d_{hyd,MRX}$ [nm]	σ_{MRX}	M_S [kA/m]	ϕ_{Mag} [%]	χ_{In}
fluidMAG-D ⁵⁰	Fe ₃ O ₄ , γ -Fe ₂ O ₃	Stärke	EK	55±1	0,39±0,01	55±13	0,36±0,03	0,784	0,172	0,053
fluidMAG-D ¹⁰⁰	Fe ₃ O ₄ , γ -Fe ₂ O ₃	Stärke	MK	114±1	0,35±0,01	80±1	0,45±0,02	1,028	0,217	0,099
fluidMAG-D ²⁰⁰	Fe ₃ O ₄ , γ -Fe ₂ O ₃	Stärke	MK	178±2	0,29±0,01	181±7	0,49±0,02	1,321	0,293	0,105
fluidMAG-DX ¹⁰⁰	Fe ₃ O ₄ , γ -Fe ₂ O ₃	Dextran	MK	114±1	0,33±0,01	-	-	1,274	0,285	0,057
fluidMAG-DX ²⁰⁰	Fe ₃ O ₄ , γ -Fe ₂ O ₃	Dextran	MK	188±1	0,34±0,01	-	-	1,136	0,253	0,101
SEON ^{LA}	Fe ₃ O ₄ , γ -Fe ₂ O ₃	Laurinsäure	MK	-	-	-	-	0,520	0,116	0,041
SEON ^{LA} -BSA	Fe ₃ O ₄ , γ -Fe ₂ O ₃	Laurinsäure, BSA	MK	60,8	-	-	-	1,05	0,23	0,052

C DLS-Daten

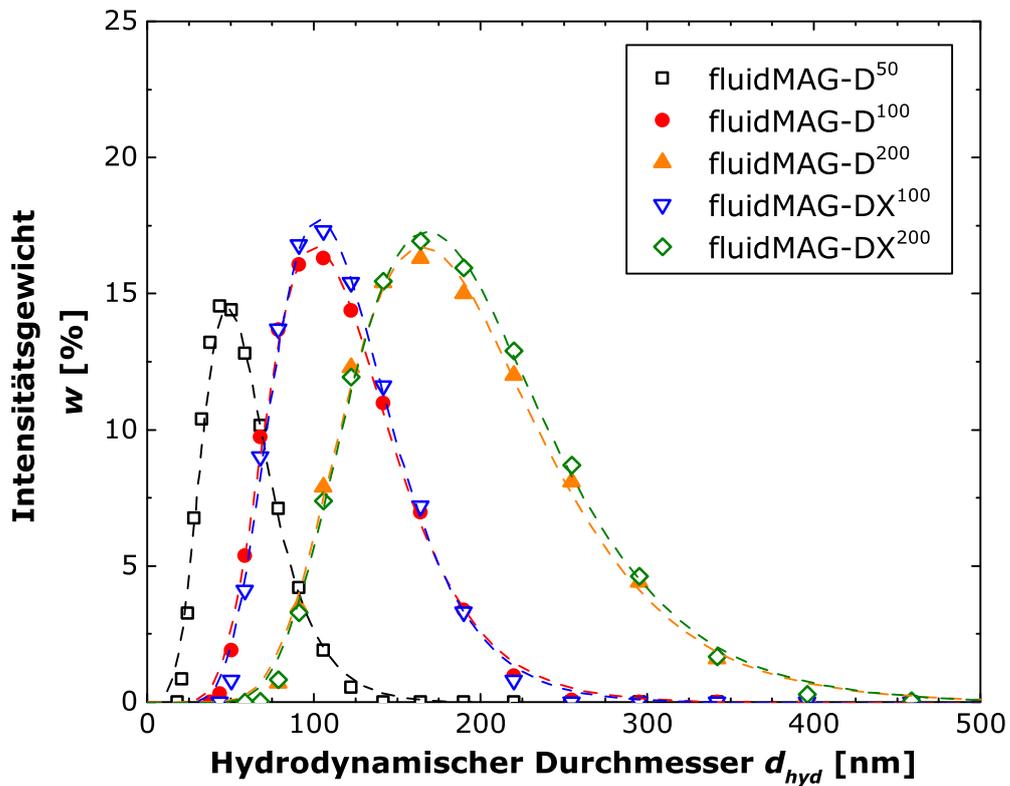


Abbildung C.1: Resultate von Messungen unter Verwendung der dynamischen Lichtstreuung aller Ferrofluide der fluidMAG Reihe, die innerhalb der vorliegenden Arbeit Einsatz finden. Die Linien stellen Fits mittels der logarithmischen Normalverteilung dar.