PTB bericht
Wissenschaftliche Veröffentlichungen
CP-11
November 2017

Dissertation

Norbert Löwa

Entwicklung neuer Kopplungsverfahren zur Charakterisierung von magnetischen Nanopartikeln basierend auf der Messung der nichtlinearen magnetischen Wechselfeld-Suszeptibilität

ISSN 1614-953X
ISBN 978-3-95606-377-0

Physikalisch-Technische Bundesanstalt ■ Braunschweig und Berlin Nationales Metrologieinstitut

Physikalisch-Technische Bundesanstalt

Chemische Physik
PTB-CP-11
Braunschweig, November 2017

Norbert Löwa

Entwicklung neuer Kopplungsverfahren zur Charakterisierung von magnetischen Nanopartikeln basierend auf der Messung der nichtlinearen magnetischen Wechselfeld-Suszeptibilität

von der Fakultät V – Verkehrs- und Maschinensysteme der Technischen Universität Berlin zur Erlangung des Grades Doktor der Ingenieurwissenschaften (Dr.-Ing.) genehmigte Dissertation

ISSN 1614-953X
ISBN 978-3-95606-377-0
https://doi.org/10.7795/110.20250911

Herausgeber:
Physikalisch-Technische Bundesanstalt
ISNI: 0000 0001 2186 1887

Presse und Öffentlichkeitsarbeit

Bundesallee 100
38116 Braunschweig

Telefon: (05 31) 592-93 21
Telefax: (05 31) 592-92 92
www.ptb.de

https://doi.org/10.7795/110.20250911

Entwicklung neuer Kopplungsverfahren zur Charakterisierung von magnetischen Nanopartikeln basierend auf der Messung der nichtlinearen magnetischen Wechselfeld-Suszeptibilität

vorgelegt von
Dipl.-Ing. Norbert Löwa
geb. in Berlin

von der Fakultät V - Verkehrs- und Maschinensysteme
der Technischen Universität Berlin
zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Ingenieurwissenschaften
- Dr.-Ing.-

genehmigte Dissertation

Promotionsausschuss:

Vorsitzender: Prof. Dr.-Ing. Dietmar Göhlich
Gutachter: Prof. Dr.-Ing. Marc Kraft
Gutachter: Prof. Dr.-Ing. Silvio Dutz

Tag der wissenschaftlichen Aussprache: 08.09.2017

Berlin 2017

https://doi.org/10.7795/110.20250911

https://doi.org/10.7795/110.20250911

Ich will nicht alles wissen, ich möchte.
(Emilius Löwa)

https://doi.org/10.7795/110.20250911

https://doi.org/10.7795/110.20250911

Vorwort

Die vorliegende Arbeit entstand parallel zu meiner Tätigkeit als wissenschaftlicher Mitarbeiter an der *Physikalisch-Technischen Bundesanstalt* (*PTB*) und wurde 2017 vom *Institut für Konstruktion, Mikro- und Medizintechnik* der *TU Berlin* als Dissertation angenommen. Die intensive wissenschaftliche Auseinandersetzung mit der Untersuchung von magnetischen Nanopartikeln für biomedizinische Anwendungen hat mich von Anfang an begeistert und doch gleichzeitig vor viele Herausforderungen gestellt. Daher bestand mein Interesse darin, ein Verfahren zu entwickeln, das die Untersuchung von magnetischen Nanopartikeln grundlegend verbessern kann. Dazu hatte ich die Idee eine hochempfindliche magnetische Messtechnik mit der chromatographischen Partikeltrennung zu kombinieren. Ich konnte mich aus diesem Grund leicht mit der Aufgabe identifizieren.

Der Entstehungsprozess einer solchen Arbeit ist dem Anschein nach - einem sportlichen Wettkampf gleich - nur mit Ausdauer und Leidensfähigkeit zu bewältigen. Tatsächlich sind es hauptsächlich die allgemeinen Rahmenbedingungen und die Unterstützung von anderen, die zum sichtbaren Erfolg führen. Daher möchte ich mich im Folgenden bei allen Personen bedanken, die auf unterschiedliche Weise zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein aufrichtiger Dank gilt zunächst Herrn *Prof. Marc Kraft*, dem Leiter des Fachgebiets *Medizintechnik* der *TU Berlin*, für das entgegengebrachte Vertrauen und die Freiheit, eigene Ideen voranzutreiben und umzusetzen.

Mein Dank richtet sich weiterhin an den gesamten Fachbereich 8.2 der *PTB*, in dem ich seit meinem Praktikum im Jahre 2010 fast ununterbro hen tätig sein durfte. Es war mir möglich, kontinuierlich im Bereich der magnetischen Nanopartikel und magnetischen Messtechnik zu arbeiten und ein fundiertes Wissen aufzubauen; nicht zuletzt aufgrund der erfolgreichen Einwerbung von Drittmitteln, die der konstanten überzeugenden Leistung des gesamten Fachbereichs zu verdanken ist. Mein ganz besonderer Dank gilt vor allem *Dr. Frank Wiekhorst* aufgrund der bedingungslosen Hilfe auf allen Ebenen während dieser Jahre. Das Verfahren der analytischen Trennung, das mich so begeistert und motiviert hat, konnte nur durch sein Vertrauen und seine Unterstützung zum Thema meiner Dissertation werden und einen verdienten Platz in der Arbeitsgruppe einnehmen. Weiterhin danke ich *Dirk Gutkelch* für seine Bereitschaft sich intensiv mit konstruktiven Herausforderungen zu beschäftigen. Viele seiner Entwicklungen im Fachbereich bilden die Basis für eine fundierte wissenschaftliche Arbeit. *Ernst-Albrecht Welge* und *Dr. Olaf Kosch* waren an der technischen Umsetzung des magnetischen Trennmoduls beteiligt. Für die stets freundliche und hilfsbereite Zusammenarbeit möchte ich ihnen danken. Ferner gilt mein Dank *Dr. Dietmar Eberbeck*, der seit meiner Diplomarbeit stets für wissenschaftliche Diskussionen offen war.

Ein besonderer Dank geht an die Kooperationspartner des Verbundprojektes *MAPIT* für die großartige Zusammenarbeit im Bereich der Magnetpartikelbildgebung. Der intensive Austausch, die Hinweise und Fragen der beteiligten Wissenschaftler des Projektes sind auf vielfältige Weise in diese Arbeit eingeflossen. Vor allem danke ich *Dr. Bernhard Gleich* für die offenen Gespräche und Diskussionen. Es war für mich eine besondere Aufgabe seine Idee der dynamisch-magnetischen Trennung umzusetzen. Vor allem möchte ich aber *Dr. Andreas Ide* für die freundschaftliche Zusammenarbeit danken. Seine zielbewusste und kreative Arbeitsweise habe ich mir zum Vorbild genommen. Darüber hinaus hat seine Erfahrung im Bereich der chromatographischen Trennung erheblich zum Gelingen der Experimente dieser Arbeit beigetragen. Ich möchte weiterhin *Dr. Harald Kratz* danken, dessen Partikel die Validierung der dynamisch-magnetischen Trennung ermöglichten.

Von Herzen danke ich meinem engen Umfeld; meinen Freunden und meiner Familie. Die Zeit, in der diese Arbeit entstand, ist für uns leider perdu. Es ist mein Glück, dass Euch das nie dauerhaft verstimmt hat. Friede, Emilius und Finia, Euch ist diese Arbeit gewidmet.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

https://doi.org/10.7795/110.20250911

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis **vii**

Symbolverzeichnis **ix**

Kurzfassung/Abstract **xv**

1 Einleitung **1**
1.1 Stand der Technik . . . 1
1.2 Ziel dieser Arbeit . . . 5

2 Theoretische Grundlagen **7**
2.1 Magnetismus und magnetische Materialien . . . 7
2.2 Kolloidale Dispersionen magnetischer Nanopartikel . . . 12
2.2.1 Aufbau von magnetischen Nanopartikeln . . . 13
2.2.2 Magnetisches Moment eines Nanopartikels . . . 14
2.2.3 Quasistatisches Magnetisierungsverhalten eines MNP-Ensembles . . . 15
2.2.4 Richtungsabhängigkeit der Magnetisierung . . . 16
2.2.5 Magnetische Relaxation . . . 17
2.2.6 Dynamisches Magnetisierungsverhalten . . . 19
2.2.7 Wechselwirkung mit Licht . . . 21
2.2.8 Statische Lichtstreuung . . . 22
2.2.9 Dynamische Lichtstreuung . . . 23
2.2.10 Interpartikuläre Wechselwirkung . . . 24
2.3 Trennung von Nanopartikeln . . . 26
2.3.1 Gleichgewichtszustand und chemisches Potential . . . 27
2.3.2 Bewegungsgleichung der Partikel während der Trennung . . . 28
2.3.3 Dispersionseffekte bei der Trennung und Detektion . . . 30
2.3.4 Dispersionskorrektur . . . 32
2.4 Messunsicherheit . . . 33
2.4.1 Ablauf der Messunsicherheitsbetrachtung . . . 33
2.4.2 Lineare Messunsicherheitsfortpflanzung . . . 35
2.4.3 Monte-Carlo-Methode zur Unsicherheitsbestimmung . . . 36
2.4.4 Angabe des vollständigen Messergebnisses . . . 36
2.4.5 Bestimmung der Sensitivität . . . 36

3 Material und Methoden **39**
3.1 Verwendete magnetische Nanopartikel (MNP) . . . 39
3.1.1 Probenpräparation . . . 40

https://doi.org/10.7795/110.20250911

3.1.2 Partikelanzahl und Volumenanteil . . . 40
3.2 Größenbestimmung . . . 41
3.2.1 Statische Mehrwinkellichtstreuung . . . 41
3.2.2 Dynamische Lichtstreuung . . . 42
3.2.3 Transmissionselektronenmikroskopie . . . 43
3.3 Konzentrationsbestimmung mittels Spektrophotometrie . . . 44
3.4 Magnetische Charakterisierung . . . 45
3.4.1 Quasistatische Magnetisierungsmessung . . . 45
3.4.2 Magnetpartikelspektroskopie (MPS) . . . 47
3.5 Asymmetrische Flussfeld-Flussfraktionierung (AF^4) . . . 50
3.6 Stereolithografie . . . 53

4 Modellierung von Signalentstehung und Trennung 55
4.1 Physikalische Beschreibung der Magnetisierungsdynamik . . . 55
4.2 Dynamisch-magnetische Suszeptibilität von MNP . . . 56
4.2.1 Einfluss der Größe . . . 57
4.2.2 Einfluss von Formanisotropie und Sättigungsmagnetisierung . . . 58
4.2.3 Einfluss der Anregungsamplitude . . . 59
4.2.4 Modellierung der Sensitivität der MPS-Methode . . . 59
4.2.5 Schlussfolgerung für die MPS-AF^4-Kopplung . . . 61
4.3 Dynamisch-magnetische Trennung (DMT) von Nanopartikeln . . . 61
4.3.1 Grundkonzept der DMT-Methode . . . 61
4.3.2 Notwendige Prozessparameter für die DMT . . . 63
4.3.2.1 Magnetfeldgradient . . . 63
4.3.2.2 Magnetfeld an der Bead-Oberfläche . . . 64
4.3.2.3 Größe der magnetischen Beads . . . 65
4.3.2.4 Frequenz des Magnetfeldes . . . 65
4.3.3 Kapazität der DMT mit magnetischen Beads . . . 66

5 Entwicklung einer Flusszelle für den Online-MPS-Detektor 69
5.1 Anforderungsliste für die Flusszelle . . . 69
5.2 Designkonzept der Flusszelle . . . 70
5.3 Entwurf der Flusszelle . . . 70
5.3.1 Materialauswahl für die Flusszelle . . . 71
5.3.1.1 Magnetische Verunreinigungen in den Ausgangsmaterialien . . . 72
5.3.1.2 Adhäsion von MNP . . . 73
5.3.2 Sensitivitätsverteilung . . . 74
5.3.3 Dispersion . . . 75
5.4 Generative Fertigung der Kapillarenhalterung . . . 76

6 Charakterisierung des Online-MPS-Detektors 79
6.1 Messunsicherheitsanalyse für den Online-MPS-Detektor . . . 79
6.1.1 Identifizierung von Unsicherheitsquellen . . . 80
6.1.1.1 Systematische Messabweichungen . . . 82
6.1.1.2 Zeitliche Stabilität des MPS-Signals . . . 83
6.1.1.3 Anregungsamplitude . . . 86
6.1.1.4 Eisengehaltsbestimmung . . . 88
6.1.1.5 Temperatureinfluss . . . 88

https://doi.org/10.7795/110.20250911

6.1.1.6 Flussrate . . . 89
6.1.1.7 Positioniergenauigkeit . . . 91
6.1.1.8 Probengefäß und Kapillare . . . 91
6.1.1.9 Messprozedur . . . 92
6.1.2 Bewertung der Gesamtunsicherheit der Eingangsgrößen . . . 93
6.1.3 Fortpflanzung der Messunsicherheit . . . 94
6.2 Bestimmung der allgemeinen Detektorspezifikationen . . . 95
6.2.1 Allgemeine Klassifikation des Messprinzips . . . 96
6.2.2 Linearität . . . 97
6.2.3 Nachweisempfindlichkeit . . . 98
6.2.4 Linearer dynamischer Bereich . . . 99
6.2.5 Sensitivität . . . 100
6.2.6 Flusszellenvolumen/-länge . . . 101
6.2.7 Empfindlichkeit für hohe Anregungsamplituden . . . 102
6.2.8 Zusammenfassung der Detektorspezifikationen . . . 103

7 Weiterentwicklung eines chromatographischen Analysesystems 105
7.1 Allgemeiner Aufbau der chromatographischen Anlage . . . 105
7.2 Steuerung und Datenerfassung . . . 106
7.3 Bearbeitung der Messdaten . . . 106
7.3.1 Untergrundkorrektur . . . 106
7.3.2 Dispersionskorrektur . . . 107
7.3.3 Konzentrationsbestimmung . . . 108
7.3.4 Größenbestimmung . . . 109
7.4 Trennmodule . . . 110
7.4.1 AF^4-Modul . . . 110
7.4.2 DMT-Modul . . . 110
7.4.2.1 Feldgenerator . . . 111
7.4.2.2 Trennsäule . . . 112
7.4.2.3 Trägermedium . . . 114

8 Trennung und Charakterisierung von MNP 117
8.1 Offline-Charakterisierung der MNP . . . 117
8.2 AF^4-Methodenentwicklung mittels Online-MPS . . . 120
8.2.1 Zusammensetzung des Trägermediums . . . 121
8.2.1.1 Berechnung der Ionenkonzentration . . . 121
8.2.1.2 Aggregationsverhalten der MNP . . . 123
8.2.1.3 Einfluss des Trägermediums auf die Trennung . . . 124
8.2.2 Dauer der Fokussierung . . . 128
8.2.3 MNP-Konzentration . . . 128
8.2.4 Querflussrate . . . 130
8.2.5 Reproduzierbarkeit der AF^4-MPS-Kopplung . . . 131
8.3 Charakterisierung unterschiedlicher MNP-Systeme mittels AF^4 . . . 132
8.3.1 Online-Größenbestimmung während der AF^4 . . . 132
8.3.2 Online-MPS-Messung während der AF^4 . . . 135
8.3.3 Zusammenfassung der AF^4-MPS-Kopplung . . . 137
8.4 DMT-Methodenentwicklung mittels Online-MPS . . . 138

https://doi.org/10.7795/110.20250911

8.4.1 Charakterisierung der DMT-Säule . . . 139
8.4.2 Einfluss des Magnetfeldes . . . 140
8.4.2.1 Trennung mit statischem Magnetfeld . . . 140
8.4.2.2 Trennung mit dynamischem Magnetfeld . . . 141
8.4.3 Temperatureinfluss auf die Trennqualität . . . 142
8.4.4 Konzentrationseinfluss . . . 142
8.5 Dynamisch-magnetische Trennung von MNP . . . 143
8.5.1 Zusammenfassung der DMT-MPS-Kopplung . . . 144
8.6 Offline-Charakterisierung der Fraktionen aus den Trennungen . . . 144

9 Zusammenfassung und Ausblick 147

Abbildungsverzeichnis 154

Tabellenverzeichnis 155

Publikationsliste 157

Literaturverzeichnis 182

A Anhang 183
A.1 Verwendete MNP und magnetische Beads . . . 183
A.2 Anforderungsliste für eine Flusszelle . . . 186
A.3 Magnetismus von MNP . . . 187
A.3.1 Entmagnetisierungsfaktor . . . 187
A.3.2 Anisotropieenergie . . . 188
A.3.3 Magnetische Relaxation . . . 188
A.4 Wechselwirkung von MNP mit Licht . . . 189
A.4.1 *Mie*-Theorie zur Streuung an einer Kugel . . . 189
A.4.2 Kummulantenanalyse . . . 190
A.5 Interpartikuläre Wechselwirkung von MNP . . . 191
A.5.1 *Van-der-Waals*-Energie . . . 191
A.5.1.1 Hamaker-Konstante . . . 191
A.5.1.2 Wechselwirkungsenergie . . . 192
A.5.2 Elektrostatische Energie . . . 192
A.6 Einfluss der Hüllschichtdicke auf das MPS-Signal von MNP . . . 195
A.7 Messungen . . . 195
A.7.1 Materialien für die MPS-Flusszelle . . . 195
A.7.2 MPS-Signale von MNP . . . 196
A.7.3 Untersuchung von MNP in FL-70® . . . 201
A.7.4 Peakverbreiterung durch die DMT-Säule . . . 201
A.7.5 Bestimmung der Trennsäulentemperatur . . . 202
A.7.6 Statische magnetische Trennung von MNP . . . 203
A.8 Messunsicherheitsanalyse . . . 203
A.8.1 Angabe von Messunsicherheiten . . . 203
A.8.2 Pipettierunsicherheit . . . 204
A.8.3 Unsicherheit des UV/Vis-Detektors . . . 205
A.8.4 Rauschen . . . 206

https://doi.org/10.7795/110.20250911

A.8.5 Einfluss der Temperatur auf die Messunsicherheit 208
A.8.6 Einfluss der Flussrate auf die Messunsicherheit 209
A.9 Monte-Carlo-Methode zur Messunsicherheitsanalyse 210
A.10 Nachweis-, Erfassungs- und Bestimmungsgrenze des MPS-Detektors 211
A.11 Dispersionskorrektur der Detektorsignale 212
A.12 Datenprozessierung und -korrektur der Online-MPS-Messung 212

https://doi.org/10.7795/110.20250911

https://doi.org/10.7795/110.20250911

Abkürzungen

AF^4	asymmetrische Flussfeld-Flussfraktionierung
aq. dest.	destilliertes Wasser (lat. aqua destillata)
BG	Bestimmungsgrenze
BW	Blindwert
DD	Ferucarbotran bzw. DDM128N (MNP-System)
DLS	dynamische Lichtstreuung (engl. *dynamic light scattering*)
DLVO	*Derjaguin*, *Landau*, *Verwey* und *Overbeek* (Theorie zur Beschreibung der interpartikulären Wechselwirkung)
EG	Erfassungsgrenze
EM	Endorem® (MNP-System)
EMG	exponentiell-modifizierte *Gauss*-Funktion
F^3	Feldflussfraktionierung
FE	Feraheme® (MNP-System)
FM-D	FluidMAG-D (MNP-System)
GUM	*Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement*
HK	Partikelsystem der Charité, HK111F3 (MNP-System)
LLG	*Landau-Lifshitz-Gilbert*-Differentialgleichung
LMU	lineare Messunsicherheitsfortpflanzung
MATLAB	Matrix Laboratory (Programm)
MCS	Monte-Carlo-Simulation
MFPT	mittlere Zeit bis zum Erreichen einer Schwelle (engl. *mean first passage time*)
M-H	SQUID-Magnetometrie bzw. Messung der quasistatischen Magnetisierung
MNP	Magnetische Nanopartikel
MPI	Magnetpartikelbildgebung (engl. *magnetic particle imaging*)
MPS	Magnetpartikelspektroskopie (engl. *magnetic particle spectroscopy*)
MRT	Magnetresonanztomographie
NG	Nachweisgrenze
PDI	Polydispersitätsindex (engl. *polydispersity index*)
PTB	Physikalisch-Technische Bundesanstalt
RC	regenerierte Cellulose
RV	Resovist® (MNP-System)
SQUID	supraleitende Quanteninterferenzeinheit (engl. *superconducting quantum interference device*)
TEM	Transmissionselektronenmikroskopie (engl. *transmission electron microscopy*)

https://doi.org/10.7795/110.20250911

https://doi.org/10.7795/110.20250911

Verwendete Symbole

Lateinische Symbole:

a_i	Entwicklungskoeffizient des Streulichtamplitudenelements S
a_n	*Fourier*-Koeffizient (Realteil) des komplexen MPS-Amplitudenspektrums M_n
A_AW	Konstante der quantenmechanischen Austauschwechselwirkung
A_T	Querschnitt einer Trennsäule
A	Hamaker-Konstante (Indizes: KK $\hat{=}$ Wechselwirkung zwischen Partikelkernen (Vakuum); HH $\hat{=}$ Wechselwirkung zwischen Partikelhüllen (Vakuum); SS $\hat{=}$ Wechselwirkung zwischen Solvatisierungsschichten (Vakuum); KK $\hat{=}$ Wechselwirkungskonstante von Wasser (Vakuum); xy $\hat{=}$ Wechselwirkung zwischen den Medien x und y (Vakuum); xzy $\hat{=}$ Wechselwirkung zwischen den Medien x und y im Medium z)
A_n	Betrag des komplexen MPS-Amplitudenspektrums M_n
b_Fok	Breite der Fokussierungslinie bei der AF^4
b_Kan	Breite des AF^4-Trennkanals am Ort der Fokussierungslinie
b_i	Entwicklungskoeffizient des Streulichtamplitudenelements S
b_n	*Fourier*-Koeffizient (Imaginärteil) des komplexen MPS-Amplitudenspektrums M_n
B	magnetische Flussdichte
B_B	magnetische Flussdichte des magnetischen Beads
B_b	Basislinie bei der Autokorrelationsfunktion
B_p	Amplitudenwert des sinusoidalen Wechselfeldes
c	Konzentration (Indizes: I $\hat{=}$ Ionenkonzentration bzw. -stärke 0 $\hat{=}$ Konzentration im Standardpotential)
C	Konstante der Impulsantwortfunktion
d_hyd	hydrodynamischer Durchmesser eines magnetischen Partikels
d_Kap	Durchmesser einer Kapillare
d_K	Durchmesser einer Kugel und Partikelkerndurchmesser
$d_\mathrm{K,m}$	effektiver magnetischer Durchmesser einer äquivalenten Kugel aus M-H
$d_\mathrm{K,ED}$	Grenzdurchmesser für Eindomänenpartikel
$d_\mathrm{K,sp}$	Grenzdurchmesser für Superparamagnetismus
d_P	Partikeldurchmesser der stationären Phase einer Trennsäule
d_T	Durchmesser einer Trennsäule
d_TEM	Durchmesser aus der TEM-Messung
$d_\mathrm{z\text{-}Av}$	z-Average-Durchmesser der DLS

https://doi.org/10.7795/110.20250911

D_T	translatorischer Diffusionskoeffizient
D_R	Rotationsdiffusionskoeffizient
e	Elementarladung $\left(e = 1.602 \cdot 10^{-19}\ \mathrm{As}\right)$
$\boldsymbol{e}_M$	Einheitsvektor der lokalen Magnetisierungsrichtung
E	Energie
E_A	Anisotropieenergie
E_AW	Austauschwechselwirkungsenergie
E_d	Streufeldenergie
E_dd	dipolare Wechselwirkungsenergie
E_DW	Domänenwandenergie
E_el	elektrische Wechselwirkungsenergie
E_ela	Elastizitätsmodul
E_ges	zu einer Gesamtenergie zusammengefasste Energien
E_mag	*Zeeman*-Energie
E_st	sterische Wechselwirkungsenergie
E_th	thermische Energie
E_vdW	*Van-der-Waals*-Wechselwirkungsenergie
f	Frequenz
f_0	Frequenz der MPS-Anregung
f_filt	Grenzfrequenz eines Frequenzfilters
f_R	Rotationsreibungskoeffizient $(f_\mathrm{R} = 6\eta V_\mathrm{hyd})$
f_T	translatorischer Reibungskoeffizient $(f_\mathrm{R} = 6\pi\eta r_\mathrm{hyd})$
f_samp	Abtastrate
F	Kraft auf einen magnetischen Dipol im Gradientenfeld
F_D	Strömungswiderstandskraft (engl. *drag force*)
g	*Landé*-Faktor
g_1	Feld-Zeit-Autokorrelationsfunktion
g_2	Intensitäts-Zeit-Autokorrelationsfunktion
G_E	freie Enthalpie (oder *Gibbs*'sche Energie)
h	normiertes Entmagnetisierungsfeld
$\hbar$	*Planck*sches Wirkungsquantum $\left(\hbar = 6.626 \cdot 10^{-34}\ \mathrm{Js}\right)$
H	magnetische Feldstärke
H_d	Entmagnetisierungsfeld
H_E	Enthalpie
H_K	magnetisches Anisotropiefeld
H_mag	Magnetisierungsfeld
H_p	Amplitudenwert des sinusoidalen Wechselfeldes
H_S	magnetisches Streufeld
I_0	Intensität der einfallenden Primärstrahlung
I_S	Streulichtintensität
J_f	*Jacobi*-Matrix
k	Wellenvektor
k_E	Erweiterungsfaktor der Messunsicherheit U
k_B	*Boltzmann*-Konstante $\left(k_B = 1.3805 \cdot 10^{23}\ \mathrm{J/K}\right)$
K	Anisotropiekonstante
K_UV	Kalibrierfaktor zur Bestimmung der Eisenkonzentration aus dem UV/Vis-Detektorsignal

https://doi.org/10.7795/110.20250911

K_P	Anzahl der Simulationsschritte bei der MCS
l_{Kan}	Länge eines AF^4-Kanals oder einer Chromatographiesäule
l_{Kap}	Länge einer Kapillare
l_{S}	Länge einer Trennsäule
L	Drehimpuls
$\mathcal{L}$	*Langevin*-Funktion
m	Masse
m_{s}	relativer Brechungsindex
M	Magnetisierung
M_{mol}	molare Masse
M_{n}	komplexes Amplitudenspektrum
M_{S}	Sättigungsmagnetisierung
n_{i}	Anzahl der Gegenionen im Medium
n_{M}	Brechungsindex des Mediums
n_{P}	Brechungsindex des Partikels
n_∞	Ionenkonzentration einer Probe
N	skalarer Entmagnetisierungsfaktor
N_{A}	*Avogadro*-Konstante ($N_{\mathrm{A}} = 6.022140857 \cdot 10^{-23}$ mol^{-1})
N_{B}	Anzahl magnetischer Beads
N_{EK}	Anzahl der Einzelkerne in einem Multikern-Partikel
$\mathbf{N}_{\mathrm{d}}$	Entmagnetisierungstensor
p	Druck
p_{A}	Achsenverhältnis (Längsachse a zu Querachse b) eines Rotationsellipsoids
P	Vertrauensniveau der Messunsicherheit
P_{i}^1	eindimensionales *Legendre*-Polynom
P_{P}	Perioden der MPS-Anregungsfrequenz f_0
q	Betrag des Streulichtvektors
r_{B}	Radius des magnetischen Beads
r_{h}	hydraulischer Radius
r_{hyd}	hydrodynamischer Radius eines Partikels
r_{K}	Radius einer Kugel und Kernradius eines Partikels
r_{Kap}	Radius einer zylindrischen Kapillare
$R_{\theta_{\mathrm{S}}}$	Exzess-*Rayleigh*-Verhältnis
s	Abstand
S	Oberfläche
S_E	Entropie
S	Amplitudenmatrix des gestreuten Fernfeldes
t	Zeit
t_0	Totzeit bei der chromatographischen Trennung
t_{avg}	Mittelungszeit
t_{R}	Retentionszeit von Partikeln im Trennkanal
T	Temperatur
T_{rot}	Drehmoment
$u(x)$	Unsicherheit einer Größe x
U	erweiterte Unsicherheit
u_0	Geschwindigkeit von Partikeln in einem Feldgradienten
U_E	innere Energie

https://doi.org/10.7795/110.20250911

v_0	Strömungsgeschwindigkeit des Mediums
v_{el}	elektrophoretische Geschwindigkeit
$v_{\mathrm{Kap}}(x)$	Geschwindigkeitsverteilung in einer zylindrischen Kapillare
v_{P}	Strömungsgeschwindigkeit der Partikel
$v_{\mathrm{Rec}}(x)$	Geschwindigkeitsverteilung zwischen zwei parallelen Platten
V	Volumen
$\dot{V}$	Flussrate
V_0	Totvolumen bei der chromatographischen Trennung
V_{E}	Elutionsvolumen (Produkt aus Elutionszeit und Flussrate)
V_{EZ}	Einheitsvolumen einer Partikelkonzentration
$\dot{V}_{\mathrm{Kan}}$	Detektorflussrate
$\dot{V}_{\mathrm{Fok}}$	Fokusflussrate bei der AF^4
V_{hyd}	hydrodynamisches Volumen eines Partikels
V_{K}	Kugelvolumen und Kernvolumen eines Partikels
V_{Kan}	freies Volumen in einem Trennkanal
$\dot{V}_{\mathrm{Kan}}$	Kanalflussrate bei der AF^4
$V_{\mathrm{K,m}}$	effektives magnetisches Kernvolumen eines Partikels
V_{P}	Probenvolumen
V_{R}	Retentionsvolumen
V_{S}	freies Volumen in einer Kugelpackung (Trennsäule)
$\dot{V}_{\perp}$	Querflussrate bei der AF^4
w	Abstand zwischen zwei parallelen Platten; Kanalhöhe bei AF^4
$x(t)$	Detektorsignal
X	Eingangsgröße
$X(t-\tau_t)$	Verschmierungsfunktion
Y	Messgröße (meist eine Funktion der Eingangsgrößen X_{i})
y	Schätzwert einer Messgröße Y
$y(t)$	mit $X(t-\tau_t)$ verschmierte Funktion $x(t)$
z_{i}	Ladung der Gegenionen im Medium

Griechische Symbole:

α	Dämpfungsfaktor der magnetischen Relaxation
α_{P}	Polarisierbarkeit eines Materials
α_χ	Realteil des komplexen Gewichtungsfaktors für $M(t)$
β_χ	Imaginärteil des komplexen Gewichtungsfaktors für $M(t)$
β_{G}	Geräteparameter der Lichtstreuanlage
β_{m}	Volumenanteil einer Fraktion der M-H-Größenverteilung
γ	gyromagnetische Konstante
γ_D	Beweglichkeit bzw. inverser Reibungskoeffizient $\frac{1}{f_{\mathrm{R}}}$
γ_e	reduziertes Oberflächenpotential ($\gamma_e = \tanh\left({}^{ze\zeta}/_{4k_BT}\right)$)
γ_{Laby}	Labyrinthfaktor einer Kugelpackung
δ_{H}	Dicke der Hüll- oder Stabilisierungsschicht eines Partikels
δ_{S}	Dicke der Solvatisierungsschicht eines Partikels
δ_*	Dicke der *Stern*-Schicht eines Partikels
ε_0	elektrische Feldkonstante $\left(\varepsilon_0 = 8.850 \cdot 10^{-19}\ \mathrm{As/(Vm)}\right)$
ε_{P}	Zwischenkornporosität
ε_{r}	relative dielektrische Konstante

https://doi.org/10.7795/110.20250911

ζ	Zetapotential von Partikeln
ζ_i	*Riccati-Bessel*-Funktion
η	Viskosität
θ_μ	Winkel zwischen Magnetfeldrichtung $\mathbf{H}$ und Richtung des magnetischen Moments $\boldsymbol{\mu}$
$\theta_{\mu s}$	Winkel zwischen Richtung des magnetischen Moments $\boldsymbol{\mu}$ und Abstandsvektor $\mathbf{s}$ eines Dipols
θ_S	Winkel zwischen Streulicht- und Primärstrahlrichtung
κ	*Debye-Hückel*-Parameter
λ	Wellenlänge
λ_Br	von *Brown* abgeleitete Eigenfunktionen der *Landau-Lifshitz-Gilbert*-Differentialgleichung
λ_Pack	Packungskonstante einer Kugelpackung (gute Packung: 1; schlechte Packung: 10)
μ	magnetisches Dipolmoment
μ_EK	magnetisches Dipolmoment eines Einzelkernpartikels
μ_MK	magnetisches Dipolmoment eines Multikern-Partikels
μ_0	magnetische Feldkonstante $\left(\mu_0 = 4\pi \cdot 10^{-7}\ \mathrm{Vs/(Am)}\right)$
μ_c	chemisches Potential (Indizes: $0 \mathrel{\hat{=}}$ Standardpotential; ex $\mathrel{\hat{=}}$ Potential im externen Feld;
ξ_i	*Riccati-Bessel*-Funktion
ξ_m	Argument der *Langevin*-Funktion $\mathcal{L}$
π_i	winkelabhängige Funktion des eindimensionalen *Legendre*-Polynoms P_i^1
ρ	Dichte
$\rho\,(d)$	Größenverteilungsdichtefunktion der Durchmesser d
σ^2_gau	*Gauss*-förmige Volumendispersion
σ_m	normierte magnetische Anisotropieenergiebarriere
σ_K	Standardabweichung der logarithmischen volumengewichteten Kerngrößenverteilung
$\sigma_\mathrm{K,m}$	Standardabweichung der logarithmischen volumengewichteten magnetischen Kerngrößenverteilung aus der M-H-Messung
σ_TEM	Standardabweichung der logarithmischen volumengewichteten Kerngrößenverteilung aus der TEM
σ_V	Volumenvarianz/Dispersion
τ_0	Dämpfungszeit der magnetischen Ralaxation
τ_B	*Brownsche* Relaxationszeit
τ^2_exp	exponentielle Volumendispersion
τ_eff	effektive Relaxationszeit
τ_i	winkelabhängige Funktion des eindimensionalen *Legendre*-Polynoms P_i^1
τ_N	*Néelsche* Relaxationszeit
τ_Spin	Spinpräzessionszeit
Υ_n	Koeffizient der *Taylor*-Reihenentwicklung
φ_n	MPS-Phase des komplexen Amplitudenspektrums M_n
ϕ_H	Volumenanteil des Hüllmaterials in der Solvatisierungsschicht
ϕ_μ	Winkel zwischen leichter Achse und magnetischem Moment μ eines MNP
ϕ_V	magnetischer Feststoffanteil im Probenvolumen
Φ	Oberflächenpotential eines Partikels $(= {}^{ze\zeta}/_{k_B T})$
χ	magnetische Suszeptibilität
χ_0	magnetische Anfangssuszeptibilität

https://doi.org/10.7795/110.20250911

ω_0	Winkelfrequenz eines sinusoidalen Wechselfeldes

Weitere Symbole:

$\varnothing$	geometrischer Durchmesser
$\varnothing_S$	Durchmesser einer Trennsäule

https://doi.org/10.7795/110.20250911

Abstract

The unique magnetic properties of magnetic nanoparticles make them ideally suited to a broad spectrum of biomedical applications in the field of therapy and diagnostics. These applications place particular demands on the magnetic properties of the nanoparticles. For these reasons, research, production, and quality assurance of magnetic nanoparticles require powerful analytical techniques measuring all structural and magnetic properties relevant for the specific application. The coupling of chromatographic separation techniques with complementary detectors in a contained system allows for comprehensive, accurate and reproducible characterization of nanoparticles. Although various methods have already been combined for this approach, so far, no detector for real-time magnetic analysis (online-detection) has been demonstrated.

The objective of this thesis is to develop a magnetic online-detection procedure to measure magnetic nanoparticles during chromatographic separation. The procedure adopted here is based on the rapid and sensitive nonlinear magnetic susceptibility method, also known as magnetic particle spectroscopy. In a first step, the physical modelling of the magnetic signalling and separation is used for investigating detector characteristics, and to deduce design recommendations for a detector flow cell. This flow cell is designed and manufactured for a given magnetic particle spectrometer to enable a magnetic online-detection. The characterization and performance specification of the novel magnetic online-detector is performed with regard to a coupling with chromatographic separation devices. The combination of the magnetic online-detector with asymmetric flow field-flow-fractionation, and detectors for size determination, enables analysis of the link between particle size and magnetism. Additionally, the magnetic online detector is coupled with the novel dynamic magnetic separation. This separation procedure is exclusively designed to improve the magnetic properties of nanoparticles for magnetic particle imaging. Through this coupling the dynamic magnetic separation procedure is established and successfully implemented .

The achievements of this thesis underline the relevance of the magnetic online-detection for coupling techniques used for analytical and preparative purposes. The detailed provision of performance specifications for the magnetic online-detector and the proven practicability and reliability of the new method coupled to separation techniques forms the basis for a targeted development of coupling techniques in the area of magnetic nanoparticle analysis for biomedical applications.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

https://doi.org/10.7795/110.20250911

Kurzfassung

Magnetische Nanopartikel weisen besondere magnetische Eigenschaften auf, die in einer Vielzahl biomedizinischer Anwendungen zur Therapie und Diagnostik nutzbar gemacht werden. Diese Anwendungen stellen verfahrensbedingt hohe Anforderungen an die magnetischen Eigenschaften der Nanopartikel. Für die Forschung, Entwicklung und Qualitätssicherung von magnetischen Nanopartikeln werden daher leistungsfähige analytische Methoden benötigt, die relevante strukturelle und vor allem magnetische Parameter erfassen können. Durch die Kopplung von chromatographischen Trennverfahren mit komplementären Detektoren können in einem geschlossenen System umfassende und präzise Informationen über Nanopartikel reproduzierbar gewonnen werden. Obwohl bereits verschiedene Detektoren für diesen Zweck eingesetzt wurden, stand bisher kein Detektor zur magnetischen Online-Messung zur Verfügung.

Gegenstand dieser Arbeit ist daher die Entwicklung eines magnetischen Online-Verfahrens zur kontinuierlichen Messung von magnetischen Nanopartikeln während der chromatographischen Trennung. Das Messverfahren basiert auf der hochempfindlichen und schnellen Methode der nichtlinearen magnetischen Wechselfeld-Suszeptibilität; auch bekannt als Magnetpartikelspektroskopie. Zunächst wird durch die physikalische Modellierung der magnetischen Signalentstehung und Trennung eine Analyse der Detektorcharakteristik durchgeführt und Gestaltungsempfehlungen für eine Flusszelle abgeleitet. Diese Flusszelle wird im Anschluss für ein gegebenes Messgerät konstruiert und hergestellt. Danach erfolgt die Charakterisierung und Ermittlung von Leistungsspezifikationen des neuen magnetischen Online-Detektors im Hinblick auf die Kopplung mit chromatographischen Trennverfahren. Durch die Zusammenführung des neuen magnetischen Online-Verfahrens mit der asymmetrischen Fluss-Feldflussfraktionierung und Detektoren zur Partikel-Größenbestimmung ist es möglich, den Zusammenhang zwischen der Partikelgröße und dem magnetischen Verhalten zu untersuchen. In einer weiteren Kopplungsvariante wird der magnetische Online-Detektor mit der neuartigen dynamisch-magnetischen Trennung verbunden. Diese Trennung ist ausschließlich auf eine Verbesserung der Signaleigenschaften bei der Magnetpartikelbildgebung ausgerichtet. Durch die Kopplung ist es möglich, dieses neue magnetische Trennverfahren zu etablieren und erfolgreich einzusetzen.

Die in dieser Arbeit erzielten Ergebnisse unterstreichen die hervorragende Eignung der entwickelten magnetischen Online-Detektion für die Kopplung mit präparativen und analytischen Trennverfahren für magnetische Nanopartikel. Die umfassende Bestimmung von allgemeinen Leistungsspezifikationen der magnetischen Online-Detektion und der Nachweis der Praktikabilität und Zuverlässigkeit der Methode bei der Kopplung mit Trennverfahren bildet die Grundlage für die gezielte Weiterentwicklung von Kopplungsverfahren im Bereich der Analytik von magnetischen Nanopartikeln für biomedizinische Anwendungen.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

https://doi.org/10.7795/110.20250911

1 Einleitung

1.1 Stand der Technik

Die Nanotechnologie gilt als eine der derzeit meist beachteten internationalen Forschungs- und Technologiebereiche mit aussichtsreichem Innovationspotential in industriellen und medizinischen Anwendungsfeldern. Mit intensiver Forschung und effektiver Umsetzung der Forschungsergebnisse in neuartige Produkte verbindet sich die Hoffnung, die wirtschaftliche Entwicklung in verschiedenen Bereichen langfristig positiv zu beeinflussen; vor allem in den Bereichen Elektronik, Umwelt, Energie, Pharmazie, Medizin, Biotechnologie und moderne Werkstoffe [1, 2]. Triebfeder hierbei ist die Erkenntnis, dass Materialien im Übergangsbereich vom atomaren zum mesoskopischen[1] Größenbereich veränderte physikalisch-chemische Eigenschaften aufweisen. Diese Eigenschaften eröffnen gänzlich neuartige Möglichkeiten für die technologische Anwendung. Ein bedeutender Bereich der Nanotechnologie umfasst Nanopartikel. Dies sind üblicherweise isolierte Strukturen mit Abmessungen kleiner als 100 Nanometer, bei denen das große Oberflächen- zu Volumenverhältnis für nanotechnologische Anwendungen ausgenutzt wird.

Biomedizinische Anwendungen magnetischer Nanopartikel (MNP)

Eine eigene Klasse der Nanopartikel stellen die magnetischen Nanopartikel (MNP) dar, bei denen die besonderen magnetischen Eigenschaften im Vordergrund stehen. So spielen sie bei der Entwicklung neuartiger therapeutischer und diagnostischer Werkzeuge in der Medizin und Pharmazie eine zentrale Rolle [3]. Obwohl bereits 1957 die ersten in-vivo-Anwendungen am Menschen publiziert

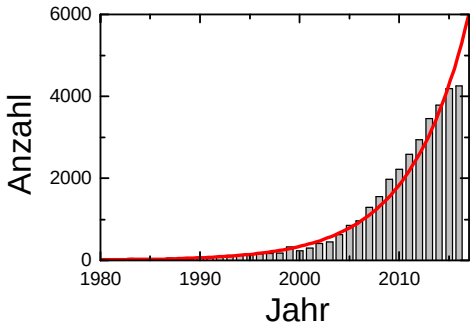


Abbildung 1.1: Die Anzahl der Publikationen zum Thema „magnetische Nanopartikel“ der Jahre 1980 bis 2016. Die Recherche ist mithilfe der *Web of Science* Datenbank erfolgt[2].

[1] Der mesoskopische Bereich gilt im Gebiet der Festkörperphysik und Chemie als der Übergangsbereich zwischen der mikroskopischen und makroskopischen Betrachtungsebene.

[2] Die Suche in der *Web of Science* Datenbank ist nach folgenden Begriffen erfolgt: „magnetic nanoparticles“, „iron oxide nanoparticles“, „single domain nanoparticles“, „superparamagnetic particles“, „ferromagnetic particles“, „superparamagnetic nanoparticles“, „iron oxide nanoparticles“, „fine ferroparticles“, „magnetic fluids“, „ferrofluids“, „single domain nanoparticles“, „maghemite nanoparticles“, „magnetite nanoparticles“, „iron oxide nanocrystals“ und

https://doi.org/10.7795/110.20250911

worden sind [4], ist das Interesse an MNP aufgrund der vielfältigen Einsatzmöglichkeiten kontinuierlich gestiegen, wie die exponentielle Zunahme wissenschaftlicher Publikationen in Abbildung 1.1 eindrucksvoll belegt[3]. Die Einzigartigkeit der MNP besteht im Wesentlichen darin, dass sie aufgrund ihrer magnetischen Eigenschaften berührungslos manipuliert und auch detektiert werden können. Ihr magnetischer Kern besteht häufig aus einem biokompatiblen Eisenoxid. Neben dem Kern stellt die Hülle einen zentralen Bestandteil der MNP dar. Sie erhöht nicht nur die Stabilität und Biokompatibilität der Partikel, sondern kann als Anknüpfungsstelle für Wirkstoffe oder Liganden zur spezifischen Bindung an Zellen und Gewebe dienen, woraus zahlreiche zusätzliche Anwendungsmöglichkeiten resultieren [7].
Verschiedene Konfigurationen von Kern-Hülle-Teilchen werden in innovativen biomedizinischen Forschungsbereichen und inzwischen auch in kommerziellen Anwendungen eingesetzt. Beim sog. *Magnetic Drug Targeting* werden die MNP als Transportvehikel für die Magnetfeld-geführte Anreicherung von Arzneistoffen im Körper verwendet [8]. Es besteht auch die Möglichkeit, die Partikel an ihrem Bestimmungsort im Körper zu erhitzen, indem sie magnetische Energie von außen aufnehmen und als Wärme an den Körper wieder abgeben. Diese als *Hyperthermie* bezeichnete Technik soll zur nicht-invasiven Zerstörung von Tumoren eingesetzt werden und befindet sich seit 2003 in der klinischen Erprobung [9–11]. In der in-vitro-Zellseparation werden MNP bereits kommerziell eingesetzt. Durch Kopplung mit bioaffinen Liganden können MNP mit bestimmten Zielmolekülen der Zelloberflächen reagieren und somit eine Bindung eingehen. Im Anschluss erfolgt eine Anreicherung der MNP-Zellkomplexe mit einem Magnetfeld. Im Vergleich zu üblichen mikrofluidischen Verfahren ist die magnetische Zellseparation schneller und daher für Hochdurchsatzanwendungen geeignet [12, 13].
Einen besonderen Stellenwert haben MNP in der diagnostischen Bildgebung bei der Früherkennung von Erkrankungen. Als Kontrastmittel bei der Magnetresonanztomographie (MRT) ermöglichen sie eine bessere Differenzierung von einzelnen Strukturen bzw. zwischen gesundem und krankem Gewebe [14–17]. In diesem Bereich sind einige MNP-Systeme für die klinische Anwendung bereits zugelassen worden [18, 19] (z.B. Endorem®, Feraheme®, Resovist®). Inzwischen ist es sogar gelungen, mittels MRT die Position und Bewegung einzelner Zellen zu erfassen, wenn diese zuvor mit MNP markiert wurden [20, 21]. Darüber hinaus steht mit der Magnetpartikelbildgebung (engl. *Magnetic Particle Imaging*, MPI) eine Methode zur Verfügung, bei der die MNP direkt als bildgebende Sonde eingesetzt werden [22–25]. Diese Technik besitzt das große Potential, quantitative dreidimensionale Bildinformationen mit hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung zu gewinnen. Dabei übernehmen die MNP eine Schlüsselfunktion, da das besondere magnetische Verhalten dieser Partikel in Magnetfeldern zur Lokalisation genutzt wird [26–29]. Aufgrund der hohen Anforderungen an die magnetischen Eigenschaften der MNP ist es bisher nicht möglich gewesen, ein maßgeschneidertes Partikelsystem mit hervorragenden Eigenschaften für diese Bildgebung herzustellen. Diese sowie weitere Fragestellungen können seit 2012 mit der Inbetriebnahme der ersten kommerziellen MPI-Kleintierscanner für die präklinische Forschung in Berlin und Hamburg bearbeitet werden[4] [30]. All dieses Beispiele verdeutlichen die rasanten und erfolgreichen Entwicklungen im Bereich der Nanotechnologie.

„biomedical“, „medical“, „medicine“.

[3] Die Zunahme an Publikationen in einem Forschungsbereich ist nicht direkt mit einem wachsenden Interesse verknüpft, da laut einiger Studien seit dem Zweiten Weltkrieg eine Verdopplung des publizierten Wissens etwa alle fünf bis zehn Jahre erfolgt (je nach Disziplin). Dies liegt an der zunehmenden Spezialisierung der einzelnen wissenschaftlichen Disziplinen [5, 6].

[4] Die Beschaffung der ersten kommerziellen MPI-Kleintierscanner wurde finanziert durch eine Großgeräteinitiative der *DFG* im Jahre 2012.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

Charakterisierung von MNP

Alle im vorangegangenen Abschnitt erwähnten Anwendungen stellen allerdings ganz spezielle – vor allem magnetische – Anforderungen an die Funktionalität der MNP. Ein gezieltes Materialdesign von MNP ist somit nur möglich, wenn die Zusammenhänge zwischen Magnetismus, Kristallstruktur, Morphologie (Größe, Größenverteilung, Form), Stabilisierung (Umhüllung, Ladung) sowie pharmakokinetischen Eigenschaften bekannt sind. Die Aufklärung dieser Struktur-Funktionsbeziehungen und die systematische Optimierung der Eigenschaften erfordern leistungsfähige analytische Methoden. Grundsätzlich existiert kein einzelnes Messverfahren oder Analysegerät, mit dem sich sämtliche strukturelle und magnetische Parameter ermitteln lassen, so dass eine Kombination unterschiedlicher Messverfahren nötig ist.
Durch ortsaufgelöste abbildende Verfahren, wie der Transmissionselektronenmikroskopie (TEM), können zwar Morphologie und Kristallstruktur der MNP hochaufgelöst dargestellt werden; jedoch kann in der Regel nicht gewährleistet werden, dass der gewählte Probenausschnitt repräsentativ für die gesamte Probe ist. Über einen großen Probenausschnitt können geometrische Informationen mit integralen Messverfahren wie der Dynamischen Lichtstreuung (DLS) oder der statischen Mehrwinkellichtstreuung (MALS) gewonnen werden. Hierbei wird die Analyse der gemessenen Daten durch die Verteilung der Größen in der Probe erschwert, da aus einer gemittelten Größe auf die zugrundeliegende Verteilung geschlossen werden muss. Dies führt in vielen Fällen zu ungenauen und z.T. fehlerhaften Ergebnissen [31]. Vor allem ist aber die dezidierte Bestimmung von magnetischen Eigenschaften von MNP unerlässlich. Die geometrische Größe ist zwar ein entscheidender Faktor für die magnetischen Eigenschaften der MNP; ein allgemeingültiger Rückschluss von der MNP-Größe auf die magnetische Funktionalität ist jedoch nicht zulässig [32].

Trennverfahren für MNP

Die Schwierigkeiten, die mit der Verteilung von Eigenschaften in einem Nanopartikel-Ensemble einhergehen, können durch die Anwendung von Trennverfahren (bzw. Fraktionierung) umgangen werden. Dabei wird eine MNP-Probe zunächst nach einer bestimmten Eigenschaft sortiert aufgetrennt, um aus dem Ensemble einzelne Fraktionen (quasi ohne Verteilung) zu gewinnen, die dann einer Analyse zugeführt werden [33]. Bei der Analyse wird unterschieden zwischen **Offline-Verfahren**, bei denen isolierte Fraktionen zunächst gesammelt und anschließend charakterisiert werden und **Online-Verfahren**, bei denen die Analyse direkt mit einem Trennverfahren verbunden ist und dadurch nahezu in Echtzeit erfolgt. Dazu wird das Trennmodul mit einem Online-Detektor verbunden. Dies wird allgemein als Kopplung bezeichnet[5]. Durch derartige Kopplungsverfahren können zuverlässige Informationen über Bestandteile einer Probe gesammelt werden, die über den Informationsgehalt der eigenständig angewandten Techniken deutlich hinausgehen [66].
Unter den etablierten Verfahren zur Trennung von Nanopartikeln gehört die Flussfraktionierung in einem Feld, die sog. Feld-Flussfraktionierung (F^3), zu den wohl anpassungsfähigsten analytischen Trennverfahren. Für die Fraktionierung nach hydrodynamischer Größe (AF^4), Dichte oder thermischer Diffusion sind bereits kommerzielle Anlagen[6] erhältlich. Diese verwenden einen offenen Trennkanal und verzichten auf eine stationäre Phase, so dass nur geringe Scherkräfte auf die Nanopartikel wirken und diese nicht durch die Fraktionierung geschädigt oder in ihren Eigenschaf-

[5] Genau genommen ist eine Kopplungstechnik auch durch das Hintereinanderschalten von analytischen Detektionsmethoden gegeben. Üblicherweise ist damit jedoch die Verbindung von Detektions- und chromatographischen Trennmethoden gemeint [66].
[6] Die Hersteller kommerzieller Anlagen sind: *Postnova Analytics GmbH*, *Wyatt Technology Corporation*, *ConSenxuS GmbH*.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

ten verändert werden [34–40]. F^3-Systeme, die nach magnetischen Größen trennen, sind bisher nur zu Forschungszwecken entwickelt worden [12, 41–44]. Eine kommerzielle Umsetzung ist trotz verschiedener Ansätze bisher noch nicht erfolgt[7]. Dagegen erfolgt die magnetische Trennung in starken magnetischen Gradientenfeldern (engl. *high gradient magnetic separation*, HGMS) üblicherweise unter Verwendung einer stationären Phase. Im großindustriellen Maßstab werden so magnetische Mineralien gewonnen. Im Laboralltag lassen sich auf diese Weise magnetisch-markierte Biomoleküle oder Zellen effektiv anreichern [49–52]. In der stationären Phase werden die erforderlichen hohen magnetischen Feldgradienten durch mikrometergroße magnetisierte Strukturen (Kugeln, Drahtmatrix) erzeugt. Trotz geringer Trennschärfe ist die HGMS auch als analytisches Werkzeug zur Charakterisierung von MNP oder zur Optimierung von Syntheseprodukten als präparatives Verfahren eingesetzt worden [53–59]. Insbesondere, wenn spezielle Anforderungen an die magnetischen Eigenschaften der MNP für die jeweilige Anwendung gestellt werden, hat sich die derartige Trennung der Partikel als hilfreich erwiesen [39, 60–62]. Bestimmen jedoch zusätzlich die dynamisch-magnetischen Eigenschaften das Verhalten der MNP in der jeweiligen Applikation (z.B. MPI, Hyperthermie), sind statische Gradientenfelder für eine erfolgreiche magnetische Trennung zu unspezifisch. Die Verwendung von oszillierenden Magnetfeldern verspricht hingegen, die Trennung sowohl nach dem magnetischen Moment, als auch nach der magnetischen Rotationsfrequenz der MNP durchführen zu können. Dieses Verfahren wird als dynamisch-magnetische Trennung (DMT) bezeichnet[8]. Wird die DMT erfolgreich umgesetzt, ist es z.B. möglich, anhand dieser das Vorhandensein jener MNP in einer Probe nachzuweisen, die für die MPI-Bildgebung besonders gut geeignet sind. Von besonderem Interesse ist auch die Herstellung von maßgeschneiderten MNP für die MPI-Bildgebung mithilfe der DMT. Bisher ist es nämlich nicht gelungen eine Synthese durchzuführen, aus der ausschließlich MNP mit optimalem MPI-Signalverhalten hervorgehen.
Bei allen analytischen Trennverfahren werden die Proben durch den Trennprozess stark verdünnt. Dies stellt für die nachfolgenden Detektoren eine große Herausforderung hinsichtlich der erforderlichen Empfindlichkeit dar. Die Anwendung von Online-Verfahren ist dabei immer dann von Vorteil, wenn die nachzuweisenden Partikel nicht stabil sind oder der Zeit- und Personalaufwand für Offline-Verfahren nicht toleriert werden kann. Durch die kurze Analysezeit der Online-Verfahren sind die Messergebnisse nahezu in Echtzeit verfügbar. Ein weiterer Vorteil ist die Vermeidung von Kontaminationen der Proben, da Trennung und Charakterisierung in einem geschlossenen System erfolgen. Aus diesem Grund versprechen die Online-Verfahren auch eine höhere Reproduzierbarkeit [66].

Magnetische Online-Detektion

Die Kopplung von Trennverfahren mit einem magnetischen Detektor ist unerlässlich, wenn zuverlässige Aussagen auch über das magnetische Leistungsvermögen der MNP-Fraktionen getroffen werden sollen. Für die magnetische Detektion von MNP in kontinuierlicher Strömung sind bereits einige Lösungen entwickelt worden [67]. Um einzelne Partikel nachweisen zu können, sind technisch aufwän-

[7] Problematisch bei der magnetischen F^3 sind der Probenverlust im Trennkanal und die zusätzliche exzessive Bandenverbreiterung [45]. Um dieser entgegen zu wirken, sind Varianten mit mechanischen Vibrationen [46], periodischen Unterbrechungen des Magnetfeldes [47], höheren Scherkräften im Trennkanal [41] oder Varianten nach dem Prinzip des Fangens und Wiederfreilassens entwickelt worden [48].
[8] Die Idee der dynamisch-magnetischen Trennung (DMT) ist in einigen Patenten der Firmen *Philips* und *Miltenyi* bereits adressiert worden [63–65].

https://doi.org/10.7795/110.20250911

dige Systeme aus SQUID[9]- (engl. *superconducting quantum interference device*), *Hall*[10]-, GMR[11]- (engl. *giant magnetoresistance*) oder neuerdings auch GMI-Sensoren[12] (engl. *giant magneto-impedance*) entstanden [68–76]. Eine erfolgreiche Kopplung mit chromatographischen Trennverfahren ist bisher noch nicht erfolgt.
Eine sehr robuste und schnelle Methode für den empfindlichen Nachweis von MNP beruht auf der Messung der nichtlinearen magnetischen Wechselfeld-Suszeptibilität mit konventionellen Induktionsspulen. Dabei werden die MNP einer periodischen – meist sinusförmig oszillierenden – magnetischen Anregung ausgesetzt. Die nichtlineare Magnetisierungsantwort der MNP wird durch Impendanzänderung der Anregungsspule oder durch Messung der induzierten Spannung in einer zweiten Spule erfasst. Materialien mit linearem Magnetisierungsverhalten (z.B. umgebendes Medium, Gewebe) liefern dabei keinen Signalbeitrag, wodurch die MNP spezifisch nachweisbar werden. Unter dem Namen Magnetpartikelspektroskopie (MPS) hat die nichtlineare magnetische Wechselfeld-Suszeptibilität als nulldimensionale Variante der neuartigen Magnetpartikelbildgebung (MPI) zur Eignungsprüfung von MNP Anwendung gefunden [27, 28, 77–79]. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass sich die MPS hervorragend zur Quantifizierung von MNP eignet [80, 81]. Im weiteren Verlauf dieser Arbeit wird die Bezeichnung MPS synonym für die nichtlineare magnetische Wechselfeld-Suszeptibilität verwendet.

Die Vorteile der MPS-Methode liegen sowohl in der hohen Messgeschwindigkeit als auch in der hohen Sensitivität; ideale Voraussetzungen also für eine Kopplung mit Trennverfahren. Eine derartige Zusammenführung bildet ein neues analytisches Werkzeug zur umfassenden Charakterisierung von MNP. Insbesondere für die Entwicklung, Charakterisierung und Qualitätssicherung von MNP in biomedizinischen Anwendungen ist diese Kopplung von großer Bedeutung.

1.2 Ziel dieser Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit besteht darin, durch das Zusammenführen von Trennverfahren mit einer magnetischen Messmethode eine verbesserte Analyse und Charakterisierung von Verteilungen magnetischer Nanopartikel zu etablieren. Darüber hinaus soll der Leistungsumfang von bestehenden Kopplungsverfahren dahingehend erweitert werden, dass präparative und analytische Trennungen mit einer magnetischen Online-Charakterisierung durchgeführt werden können.
Ein Detektor zur magnetischen Online-Messung für die genannten Trennverfahren ist nicht verfügbar, so dass ein Schwerpunkt dieser Arbeit in der Entwicklung und Charakterisierung eines MPS-basierten Messverfahrens zur kontinuierlichen Messung von MNP in einer Strömung liegt. Dazu gehört auch die Kopplung des Online-Detektors mit Trennverfahren und weiteren Detektoren.
Außerdem sollen Nutzen und Leistungsfähigkeit dieses neuen Online-MPS-Detektors für Kopplungs-

[9] Siehe dazu Abschnitt 3.4.1.
[10] *Hall*-Sensoren sind stromdurchflossene Leiter, die in einem senkrecht zur Stromrichtung verlaufenden Magnetfeld eine Ausgangsspannung liefern. Diese Spannung tritt senkrecht zur Stromfluss- sowie zur Magnetfeldrichtung auf und ist proportional zum Produkt aus magnetischer Flussdichte und Strom.
[11] Der Riesenmagnetowiderstand (GMR) tritt in Strukturen auf, die sich durch abwechselnde magnetische und nichtmagnetische Lagen mit einer Dicke von wenigen Nanometern auszeichnen. Die Orientierung der Magnetisierung in den benachbarten Schichten bestimmt den elektrischen Widerstand der Struktur. Bei einer antiparallelen Ausrichtung ist der Widerstand deutlich höher als bei einer parallelen Ausrichtung. Bereits kleine Änderungen des äußeren Feldes können die Orientierung der Magnetisierung ändern.
[12] Ein magnetisch induktiver Effekt (GMI) tritt bei weichmagnetischen Drähten auf. Dabei ändert sich der Wechselstromwiderstand (die Impedanz) des Drahtes unter Einfluss eines äußeren Magnetfeldes.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

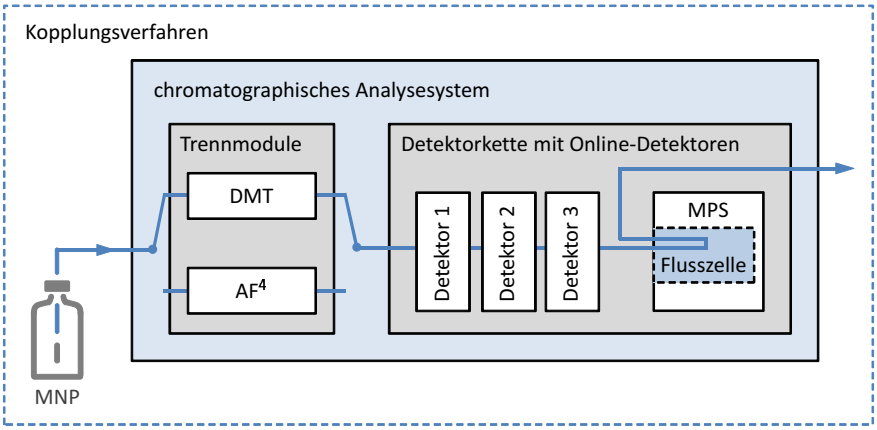


Abbildung 1.2: Prinzipieller Aufbau zur verbesserten Analyse und Charakterisierung von MNP durch Zusammenführen von Trennverfahren und Detektoren mit einem magnetischen Online-Detektor (neues Kopplungsverfahren).

verfahren anhand der Trennung von unterschiedlichen MNP-Systemen demonstriert werden. Im Mittelpunkt steht dabei der Zusammenhang zwischen Magnetismus und Größe der MNP. Darüber hinaus soll geklärt werden, ob eine Verbesserung der MPI-Signaleigenschaften von MNP durch Trennung nach hydrodynamischer Größe (etablierte AF^4) und insbesondere durch Trennung nach dynamisch-magnetischem Moment (DMT) zu erzielen ist. Dazu werden in dieser Arbeit zwei Kopplungsverfahren entwickelt, deren schematischer Aufbau in Abbildung 1.2 dargestellt ist.

In **Kapitel 2** werden die physikalischen Grundlagen zum Verständnis des Magnetismus von MNP vermittelt. Darüber hinaus werden die grundlegenden Prinzipien der verwendeten Verfahren zur messtechnischen Charakterisierung und Trennung von MNP vorgestellt. Weiterhin ist die Bestimmung der Messunsicherheit mit Bezug auf die Entwicklung des Online-MPS-Detektors Inhalt des ersten Kapitels.
Die MNP- und Messsysteme sowie das System zur AF^4, die in dieser Arbeit zum Einsatz kommen, werden in **Kapitel 3** beschrieben. Ebenso erfolgt an dieser Stelle die Vorstellung des verwendeten Fertigungsverfahrens für die Flusszelle des Online-MPS-Detektors.
Kapitel 4 beinhaltet die Ergebnisse der Modellierung des MPS-Signals in Abhängigkeit relevanter Struktureigenschaften, um experimentelle Ergebnisse interpretieren und bewerten zu können sowie Rückschlüsse auf die Sensitivität des Messverfahrens ziehen zu können, die für eine konstruktive Umsetzung der Online-Option der MPS-Messung von Bedeutung sind. Zusätzlich erfolgt die Modellierung der DMT mit dem Ziel geeignete Prozessparameter für diese Art der Trennung zu definieren.
Kapitel 5 beschreibt die Entwicklung einer Flusszelle für ein bestehendes MPS-Gerät, um Online-Messungen bei der Trennung zu ermöglichen.
In **Kapitel 6** werden die allgemeinen Leistungsmerkmale des Online-MPS-Detektors bestimmt. Aufgrund der hohen Verdünnung der Proben bei der Trennung wird für eine valide Interpretation der Messergebnisse eine Messunsicherheitsanalyse vorgenommen.
Das **Kapitel 7** beinhaltet die hardware- und softwaretechnische Integration des Online-MPS-Detektors in ein chromatographisches Analysesystem mit einer detaillierten Darstellung von Steuerung, Datenerfassung sowie Bearbeitung der Messdaten.
Die Demonstration der Leistungsfähigkeit des neuen Online-MPS-Detektors für die präparative und analytische Trennung erfolgt in **Kapitel 8** für fünf unterschiedliche MNP-Systeme.
Die Zusammenfassung der wesentlichen Erkenntnisse und ein Ausblick in **Kapitel 9** schließen die Arbeit ab.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

2 Theoretische Grundlagen

In diesem Kapitel werden zu Beginn die theoretischen Grundlagen für das Verständnis des Magnetismus der magnetischen Nanopartikel (MNP) vorgestellt. Im Hinblick auf die messtechnische Charakterisierung der MNP erfolgt im weiteren Verlauf die physikalische Beschreibung der verwendeten magnetischen und optischen Methoden. Zusätzlich werden eine allgemeine Beschreibung der Trennung von Nanopartikeln vorgestellt sowie Effekte erläutert, die das Trennergebnis zusätzlich beeinflussen können. Im letzten Abschnitt wird der Ablauf der Messunsicherheitsbetrachtung erklärt.
Da in einigen Primärquellen und Büchern andere Einheiten zu finden sind (wie z.B. aus dem *cgs*-System), sei gleich zu Beginn dieser Arbeit darauf hingewiesen, dass im Folgenden alle verwendeten Einheiten sowie Schreibweisen und Darstellungsformen nach dem internationalen Einheitensystem (SI) ausgeführt sind[13].

2.1 Magnetismus und magnetische Materialien

Magnetische Felder

Die Entstehung eines magnetischen Feldes wird allgemein auf die Bewegung von Ladungsträgern zurückgeführt. So können z.B. einige magnetische Erscheinungen mit der Rotationsbewegung von Elektronen auf atomarer Ebene erklärt werden[14]. Im Makroskopischen ist die Entstehung des Magnetfeldes unmittelbar mit dem erzeugenden Strom verknüpft. Das geschlossene Linienintegral der magnetischen Feldstärke $\mathbf{H}$ entspricht dabei genau dem Strom I, den es umfasst (*Ampéres*ches Gesetz):

$$\oint \mathbf{H}\,\mathrm{d}\mathbf{s} = I. \tag{2.1}$$

Die Einheit ist daher A/m. Um hohe Feldstärken zu erreichen, können stromdurchflossene Leiter zu einer langen Zylinderspule gewickelt werden. Die Feldstärke H im Inneren der Spule in Richtung der Spulenlängsachse kann mit Gleichung (2.1) näherungsweise berechnet werden:

$$H = \frac{N\,I}{l}. \tag{2.2}$$

[13] Das internationale Einheitensystem (SI) ist in der Normenreihe ISO/IEC 80000 veröffentlicht.
[14] Auf atomarer Ebene tragen hauptsächlich die Bewegungen der Elektronen zur Entstehung von magnetischen Feldern bei. Dabei handelt es sich zum einen um die Eigenrotation und zum anderen um die translatorische Bahnbewegung des Elektrons im Atom. Je nach Konfiguration der Elektronen im Atom können sich die erzeugten Felder nach außen komplett kompensieren [82].

https://doi.org/10.7795/110.20250911

Dabei ist N die Windungsanzahl und l die Länge der Zylinderspule. Bei genügend großem Abstand zur Spule entspricht das erzeugte Feldmuster außerhalb der Spule dem eines punktförmigen magnetischen Dipols. Das klassische Bild eines *Ampére*schen Kreisstroms I, der die Fläche A einschließt, wird demzufolge auch zur Erklärung für das Zustandekommen magnetischer Dipole verwendet. Die Stärke eines magnetischen Dipols, das magnetische Moment $\boldsymbol{\mu}$, hat die Einheit Am^2 und berechnet sich wie folgt:

$$\boldsymbol{\mu} = I\ \mathbf{A}. \tag{2.3}$$

Das magnetische Moment der Spule ist dann die Summe der magnetischen Momente der N Windungen.
Das sog. Streufeld H_S, das ein Punktdipol mit magnetischem Moment $\boldsymbol{\mu}$ an einem Ort mit Abstand s erzeugt, ist gegeben durch:

$$\mathbf{H}_\mathrm{S} = \frac{|\boldsymbol{\mu}|}{4\pi\,|\mathbf{s}|^3}\left[2\cos\left(\theta_{\mu s}\right)\mathbf{e}_s + \sin\left(\theta_{\mu s}\right)\mathbf{e}_{\theta_{\mu s}}\right]; \tag{2.4}$$

mit $\theta_{\mu s}$ als jenem Winkel zwischen den Vektoren $\boldsymbol{\mu}$ und $\mathbf{s}$. Es sei im Kontext dieser Arbeit angemerkt, dass die Gleichung (2.4) für eine magnetisierte Kugel mit dem Radius r_K für $s > r_\mathrm{K}$ ebenfalls gültig ist.
Da die erwähnten Ladungsbewegungen auf atomarer Ebene auch als klassische Kreisströme aufgefasst werden können, wird deutlich, weshalb auch Atome ein effektives magnetisches Moment $\boldsymbol{\mu}_\mathrm{a}$ aufweisen. Das magnetische Moment $\boldsymbol{\mu}$ eines makroskopischen Körpers ergibt sich dann aus der vektoriellen Summe aller enthaltenen atomaren magnetischen Momente $\sum\ \boldsymbol{\mu}_\mathrm{a}$. Diese erzeugen im Volumen des makroskopischen Körpers ein Magnetfeld. Die Größe dieses Magnetfeldes wird als magnetisches Moment pro Volumeneinheit definiert und erhält die Bezeichnung Magnetisierung $\mathbf{M}$ mit der Einheit A/m:

$$\mathbf{M} = \frac{1}{V}\sum_V \boldsymbol{\mu}_\mathrm{a}. \tag{2.5}$$

Im praktischen Anwendungsfall ist es häufig einfacher die Masse eines Körpers zu bestimmen und somit das magnetische Moment pro Masse bzw. die Massenmagnetisierung mit der Einheit $\mathrm{Am}^2/\mathrm{kg}$ zu ermitteln.
Bei einer zufälligen Orientierung der atomaren magnetischen Momente (Gleichverteilung) ist nach außen keine Magnetisierung feststellbar. In einem Feld der Stärke H können die atomaren magnetischen Momente jedoch ausgerichtet werden. Bei maximaler Ausrichtung aller atomaren magnetischen Momente ist die Sättigungsmagnetisierung M_S erreicht. Das induzierte magnetische Feld $\mathbf{B}$ (bzw. ugs. das Magnetfeld[15]) ist durch folgende Beziehung gegeben:

$$\mathbf{B} = \mu_0\left(\mathbf{H} + \mathbf{M}\right). \tag{2.6}$$

Dabei ist μ_0 die magnetische Feldkonstante, die sich aus der Definition der Stromstärke ergibt ($\mu_0 = 4\pi \cdot 10^{-7}$ Tm/A).
Im Experiment werden grundsätzlich Proben mit endlicher Ausdehnung untersucht. Daher müssen Randeffekte berücksichtigt werden, denn an der Oberfläche solcher Proben weist die Magnetisierung eine Diskontinuität auf. Diese entsteht, da die atomaren magnetischen Momente dort ungepaart

[15] Im weiteren Verlauf dieser Arbeit wird die magnetische Induktion B als Magnetfeld bezeichnet.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

auftreten. Das von den Polen ausgehende dipolare Feld wird Entmagnetisierungsfeld

$$\mathbf{H}_\mathrm{d} = -\mathbf{N}_\mathrm{d}\mathbf{M} \tag{2.7}$$

genannt. Dies wirkt dem angelegten Feld H entgegen [83]. Der Entmagnetisierungstensor $\mathbf{N}_\mathrm{d}$ ist abhängig von der jeweiligen Probenform. Bei paralleler Ausrichtung von $\mathbf{H}$ und $\mathbf{M}$ entspricht der Entmagnetisierungstensor $\mathbf{N}_\mathrm{d}$ einer skalaren Größe, deren Wert für Rotationsellipsoide entlang der Ellipsoidachsen berechnet werden kann (siehe Anhang A.3.1) [84] und für eine Kugel den Wert $N = 1/3$ annimt. Für die meisten einfachen Probenkörper kann ein numerischer Wert für $\mathbf{N}_\mathrm{d}$ tabelliert werden [85, 86]. Soll die Magnetisierung M einer Probe ermittelt werden, muss daher eine Entmagnetisierungskorrektur für das interne Feld $\mathbf{H}_\mathrm{i} = \mathbf{H} + \mathbf{H}_\mathrm{d}$ der Probe vorgenommen werden [87]. Allerdings ist nach Gleichung (2.7) die Korrektur nur für Proben mit hoher Magnetisierung erforderlich [88, 89].

Magnetische Kräfte

Sowohl im Makroskopischen, als auch im Mikroskopischen (auf atomarer Ebene) beruhen die meisten magnetischen Effekte auf der Wechselwirkung magnetischer Momente untereinander oder mit äußeren Feldern. Gelangt z.B. ein magnetisches Moment in ein inhomogenes äußeres Magnetfeld, so erfährt es die Kraft

$$\mathbf{F}_\mathrm{m} = -\left(\boldsymbol{\mu} \cdot \nabla\right)\mathbf{B}, \tag{2.8}$$

die versucht, das MNP in die Richtung des größten Gradienten zu bewegen. In einem homogenen statischen Magnetfeld ist daher die parallele Ausrichtung von $\boldsymbol{\mu}$ und $\mathbf{B}$ der energetisch günstigere Zustand. Liegt diese nicht vor, wirkt das Drehmoment

$$\mathbf{T}_\mathrm{rot} = \boldsymbol{\mu} \times \mathbf{B}, \tag{2.9}$$

das das magnetische Moment in Richtung des äußeren Feldes B (parallele Ausrichtung) zu drehen versucht[16]. Somit verändern äußere homogene Felder lediglich die Orientierung der Momente, wohingegen inhomogene Felder zu einer gerichteten Bewegung der Momente führen können.

Magnetische Materialien

Materialien verhalten sich in einem äußeren Magnetfeld dia-, para-, ferro-, ferri- bzw. antiferromagnetisch. Für die meisten Materialien wird ein linearer Zusammenhang zwischen der Feldstärke H und der induzierten Magnetisierung M gemessen.

$$\mathbf{M} = \chi\mathbf{H}. \tag{2.10}$$

Dieser Zusammenhang ist bei dia-[17] (antiparallele Ausrichtung; $\chi < 0$) und paramagnetischen Materialien[18] (parallele Ausrichtung der Momente; $\chi > 0$) zu beobachten. Beim Dia- und Para-

[16] Da die elementaren magnetischen Dipole an einen Drehimpuls $\mathbf{L}$ gekoppelt sind, bewirkt das Drehmoment $\mathbf{T}$ eine Präzession des Dipols um die Feldachse $\mathbf{B}$. Aus der Bewegungsgleichung des Kreisels ergibt sich die Präzession mit der charakteristischen Lamorfrequenz $\omega = 2\pi\, f = \gamma\, B$.

[17] Spin- und Bahnmomente kompensieren sich in Diamagneten komplett. In einem äußeren Magnetfeld wirkt nach Gleichung (2.9) ein Drehmoment auf das Bahnmoment, welches aufgrund seines Drehimpulses zu präzidieren beginnt. Diese Bewegung entspricht wiederum einem induzierten Strom, der nach der *Lenz*'schen Regel ein Magnetfeld erzeugt, das dem externen Feld entgegenwirkt.

[18] Paramagnetismus tritt auf, wenn Atome oder Ionen ungepaarte Elektronen und damit ein magnetisches Nettomoment besitzen. Die thermische Energie behindert die Ausrichtung in einem Magnetfeld, so dass erst bei sehr hohen Feldern eine magnetische Sättigung eintritt.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

magnetismus sind die beobachteten magnetischen Momente eine Folge des äußeren Magnetfeldes. Dagegen wird der Ferro-, Ferri- und Aniferromagnetimus durch zusätzliche kooperative Effekte[19] veruracht, da die atomaren magnetischen Momente über die sog. Austauschkopplung wechselwirken. Unterhalb der sog. *Curie*-Temperatur[20] bauen sich Bereiche mit einer permanenten spontanen Magnetisierung auf, die *Weiß*'sche Bezirke genannt werden [90]. Im entmagnetisierten Zustand ist nach außen jedoch keine Nettomagnetisierung messbar, da sich die einzelnen Domänen-Momente durch eine zufällige Anordnung aufheben.

Eine besondere Materialklasse bilden Ensemble von magnetischen Nanopartikeln (MNP), in denen jeder Partikel aus nur einer Domäne besteht und somit nach außen ein großes magnetisches Moment aufweist. Im Vergleich zu Paramagneten reichen schon sehr kleine externe Felder aus, um eine hohe Nettomagnetisierung des MNP-Ensembles zu erzeugen. Die thermische Energie der MNP wirkt dieser Ausrichtung durch das externe Magnetfeld entgegen, so dass keine remanente Magnetisierung[21] verbleibt. Darum wird dieses Verhalten Superparamagnetismus genannt.

Kollektiver Magnetismus

Für die thermodynamische Beschreibung von Systemen ist die freie Enthalpie[22] G_E sehr hilfreich. Sie dient als Maß für die Triebkraft von Reaktionen und Umbildungsprozessen und wird später auch bei der Beschreibung der Trennung von MNP verwendet. Bei konstantem Druck und gleichbleibender Temperatur beschreibt sie jenen Teil der Gesamtenergie, der Arbeit verrichten kann. Eine Zustandsänderung in einem geschlossenen System erfolgt demzufolge spontan, wenn daraus eine Abnahme der freien Enthalpie folgt; d.h. wenn gilt:

$$\mathrm{d}G_\mathrm{E} \leq 0. \tag{2.11}$$

Bei der Beschreibung magnetisch geordneter Materialien kann der betrachtete magnetische Körper des Volumens V als Kontinuum aufgefasst werden; d.h. es werden nicht die einzelnen elementaren magnetischen Momente betrachtet, sondern die über ein Volumenelement gemittelte Magnetisierung M. Die freie Enthalpie G_E setzt sich für ein MNP-System aus den folgenden Energiebeiträgen zusammen:

Austauschenergie

Die magnetische Austauschenergie resultiert aus der kurzreichweitigen quantenmechanischen Austauschwechselwirkung, die zu einer Kopplung benachbarter atomarer magnetischer Momente führt [91]. In ferro- und ferrimagnetischen Materialien hat dies eine parallele Ausrichtung der atomaren magnetischen Momente zur Folge, denn eine Abweichung von diesem homogenen Magnetisierungszustand ist mit einer Energieerhöhung um

$$E_\mathrm{AW} = A_\mathrm{AW} \int [\nabla \mathbf{e}_M]^2 \ \mathrm{d}V \tag{2.12}$$

[19] Bei einer ferromagnetischen Ordnung ist die Ausrichtung benachbarter Momente in einer Domäne parallel. Die antiferromagnetische Ordnung zeichnet eine paarweise antiparallele Ausrichtung der Momente aus, die sich somit kompensieren. Verbleibt trotz antiparalleler Ausrichtung benachbarter Momente noch eine von Null verschiedene spontane Magnetisierung der Domäne, spricht man vom Ferrimagnetismus.

[20] Die *Curie*-Temperatur ist eine materialspezifische Größe zur Beschreibung des reversiblen Phasenübergangs von ferro- und ferrimagnetischen Stoffen zum paramagnetischen Verhalten. Für Magnetit liegt die *Curie*-Temperatur bei 578°C und für Maghämit bei etwa 645°C.

[21] Dieser Zusammenhang gilt im Speziellen nur unterhalb der sog. *blocking*-Temperatur.

[22] In englischsprachiger Literatur wird die freie Enthalpie als *Gibbs*'sche freie Energie bezeichnet.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

verbunden. Dabei ist $\mathbf{e}_M = \mathbf{M}/M$ ein Einheitsvektor, der die lokale Magnetisierungsrichtung beschreibt und A_{AW} die Austauschkonstante, die die innere atomare Struktur des MNP widerspiegelt [82, 92]. In MNP resultiert aus dieser Kopplung das große magnetische Moment.

Zeeman-Energie
Sie wird durch die Wechselwirkung der Magnetisierung mit dem äußeren Magnetfeld hervorgerufen und liefert den Energieaufwand für die Drehung eines magnetischen Moments um den Winkel θ_μ (zwischen Magnetfeldrichtung und magnetischem Moment):

$$E_{\mathrm{mag}} = -\mu_0 \int_V \mathbf{MH}\, \mathrm{d}V = -\boldsymbol{\mu}\mathbf{B} \equiv -\mu B \cos\left(\theta_\mu\right). \tag{2.13}$$

Die Energie ist minimal, wenn $\boldsymbol{\mu}$ parallel zu $\mathbf{B}$ ist und maximal bei senkre hter Orientierung.

Streufeldenergie
Die Magnetisierung einer Probe erzeugt selbst ein Feld mit der Streufeldenergie E_{d} (siehe Gleichung (2.7) und (2.4)). Die Ursache liegt in der langreichweitigen Dipol-Dipol-Wechselwirkungsenergie E_{dd} zwischen zwei magnetischen Momenten ($\boldsymbol{\mu}_{\mathrm{i}}$ und $\boldsymbol{\mu}_{\mathrm{j}}$) im Abstand $\mathbf{r}_{\mathrm{i,j}}$ zueinander.

$$E_{\mathrm{dd}} = -\mu_0 \boldsymbol{\mu}_{\mathrm{j}} \cdot \mathbf{H}_{\mathrm{i}}\left(\mathbf{r}_{\mathrm{i,j}}\right) \tag{2.14}$$

Die Streufeldenergie ergibt sich folglich aus der Summe der Einzelenergien und kann durch Integration über das Volumen der magnetisierten Probe ermittelt werden[23]:

$$E_{\mathrm{d}} = -\frac{1}{2}\mu_0 \int_V \mathbf{MH}_{\mathrm{d}}\, \mathrm{d}V = -\frac{1}{2}\mu_0 \mu M_{\mathrm{S}} N \cos\left(\theta_\mu\right), \tag{2.15}$$

wobei der Faktor $1/2$ eingeführt wird, da die dipolare Wechselwirkung zwischen zwei Momenten nur einmal zu berücksichtigen ist [92]. Für eine Kugel, die entlang einer der drei Hauptachsen magnetisiert ist, vereinfacht sich Gleichung (2.15) zu: $E_{\mathrm{d}} = -\frac{1}{6}\mu_0 V M_{\mathrm{S}}^2$.

Anisotropieenergie
Neben der Austauschenergie ist auch die Anisotropieenergie E_{A} quantenmechanischen Ursprungs und hängt von der Wechselwirkung der elementaren magnetischen Momente ab [91]. Sie spiegelt die Symmetrien des zugrundeliegenden Kristallgitters, der Form und Oberfläche des MNP wider [82, 83, 93], so dass durch die magnetische Anisotropie in einem Material eine oder mehrere Magnetisierungsachsen, die sog. magnetisch leichten Achsen, energetisch bevorzugt sind. Um die Magnetisierung aus dieser Vorzugsrichtung zu drehen, muss E_{A} aufgewendet werden. Für die spätere Beschreibung von magnetischen Partikeln aus Magnetit und Maghämit ist es in vielen Fällen ausreichend, von einer (effektiven) uniaxialen Anisotropie auszugehen (siehe Anhang A.3.2). Diese wird im Wesentlichen durch die Form des Partikels und das damit verbundene Entmagnetisierungsfeld (siehe Gleichung (2.7)) bestimmt. Für E_{A} von Rotationsellipsoiden mit dem Entmagnetisierungsfaktor N_z in Richtung der langen Achse ist E_{A} gegeben durch:

$$E_{\mathrm{A}} = \frac{\mu_0}{4}\left(1 - 3N_z\right) M_{\mathrm{S}}^2 V_{\mathrm{K}} \sin^2\left(\theta_\mu\right) = K V_{\mathrm{K}} \sin^2\left(\theta_\mu\right). \tag{2.16}$$

[23] Eine andere Möglichkeit die magnetostatische Streufeldenergie zu berechnen, ist die Integration über das Volumen außerhalb der magnetisierten Probe: $E_{\mathrm{d}} = \frac{1}{2}\mu_0 \int_{\text{außen}} \mathbf{H}_{\mathrm{S}}^2\, \mathrm{d}V$.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

Tabelle 2.1: Magnetische Eigenschaften verschiedener Materialien bei $T = 300$ K (nach [94]).

Name	Verhältnisformel	M_S kA/m	A_{AW} pJ/m
Cobalt	Co	1430	35
Eisen	Fe	1710	15
Magnetit	Fe_30_4	480	13
Maghämit	γ-Fe_20_3	380	10

Dabei ist θ_μ der Winkel zwischen Magnetisierungsrichtung und Hauptachse z und K ist die uniaxiale Anisotropiekonstante. Für Magnetit überwiegt die Formanisotropie gegenüber der Kristallanisotropie bereits, wenn das Achsenverhältnis $p_A = 1.03$ ist; d.h. die z-Hauptachse etwa 3% länger ist als die kürzere Achse (siehe Abschnitt A.3.2 im Anhang). Die uniaxiale Anisotropie E_A kann mithilfe der Sättigungsmagnetisierung M_S auch als ein Anisotropiefeld H_K ausgedrückt werden:

$$H_K = \frac{2K}{\mu_0 M_S}. \tag{2.17}$$

Die notwendigen Materialeigenschaften zur Beschreibung der genannten Energiebeiträge sind für gängige Materialien von magnetischen Nanopartikeln (MNP) in Tabelle 2.1 zusammengefasst.

2.2 Kolloidale Dispersionen magnetischer Nanopartikel

Das Wort Kolloid ist bereits 1861 von *Graham* geprägt worden, der leimartige Substanzen (von griechisch *κόλλα*, Leim) untersuchte. Es war die von ihm entwickelte Trennmethode, die Dialyse, die es ihm ermöglichte, die gemeinsamen Eigenschaften kolloidaler Lösungen zu erkennen und zu charakterisieren [95]. Die irrtümliche Annahme, dass der kolloidale Zustand eine Eigenschaft bestimmter Stoffe darstellt, ist abgelöst worden durch die heutige Anschauung, dass es sich um einen besonderen stofflichen Verteilungszustand der Materie handelt. Ein wichtiges Charakteristikum ist daher die Größe der Teilchen der dispersen Phase, die zwischen 1 nm und 1000 nm liegt. Die untere Grenze ergibt sich aus der Überlegung, dass unterhalb von 1 nm Teilchen und Lösungsmittelmoleküle nicht mehr voneinander zu unterscheiden sind und die dispergierten Teilchen nicht mehr als eigenständige Phase betrachtet werden können. Als grobes Kriterium für die obere Grenze gilt die Forderung, dass die Teilchen durch die *Brown*sche Bewegung in der Schwebe gehalten werden müssen[24].

So zählen auch die Nanopartikel (in Suspensionen) zu den Kolloiden. Sie besitzen, wie alle Kolloide, aufgrund ihrer Größe andere physikalische Eigenschaften als größere Teilchen desselben Stoffs. Besonderheiten treten z.B. in Bezug auf die optischen Eigenschaften auf (siehe dazu Abschitt 2.2.7) oder im Magnetismus (siehe dazu Abschnitt 2.2.2). Darüber hinaus ist das Verhältnis von Oberfläche-zu-Volumen deutlich größer als bei makroskopischen Teilchen, weshalb zwischenmolekulare Kräfte an der Phasengrenze große Bedeutung für die freie Enthalpie G_E des gesamten Systems besitzen. So befinden sich Nanopartikel daher häufig in einem thermodynamisch instabilen Zustand

[24] In der Definition der *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC) von 1971 werden Kolloide als mikroskopisch heterogene Systeme bezeichnet, bei denen eine Komponente in einer Dimension eine Ausdehnung zwischen 1 nm und 1000 nm aufweist.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

(z.B. Aggregation), dem durch eine geeignete Modifizierung der Partikeloberfläche entgegengegewirkt wird (siehe dazu Abschnitt 2.2.10).

2.2.1 Aufbau von magnetischen Nanopartikeln

MNP setzen sich aus einem magnetischen Kern und einer nichtmagnetischen (meist organischen) Hülle zusammen. In der Biomedizin besteht der magnetische Kern dabei aus einem Eisenoxid. Von den 16 bekannten Eisenoxid-Konfigurationen besitzen jedoch nur Magnetit und Maghämit ausreichend magnetische Eigenschaften, um sie attraktiv für eine biomedizinische Anwendung zu machen; d.h. sie berührungslos manipulieren und detektieren zu können. Im Gegensatz zu anderen magnetischen Metallen wie Nickel, Eisen oder Kobalt weisen Magnetit und Maghämit zudem eine viel höhere Bioverträglichkeit auf und können nach dem Abbau potentiell in den Körpereisenpool überführt werden [96–98]. Bei MNP erfolgt durch die Reaktion mit Sauerstoff sehr häufig die Umbildung von Magnetit (Fe_3O_4) zu Maghämit ($\gamma - Fe_2O_3$) [99, 100], so dass bei Nanopartikelsynthesen häufig Mischkristalle aus Magnetit und Maghämit entstehen[25].
Für biomedizinische Zwecke werden die MNP zusätzlich mit einer Hülle ausgestattet. Einerseits hält diese die magnetischen Kerne auf Abstand und reduziert somit die magnetische Wechselwirkung, die ansonsten zu einer Aggregation der MNP führen würde. So kann durch Polymerbeschichtungen (z.B. Dextran, Stärke, Polyethylenglycol) eine sterische (mechanische) Abstoßung hervorrufen werden. Die Beschichtung mit monomeren Molekülen (z.B. Polycarbonsäuren, Aminosäuren, Aminoalkohole) führt dagegen zu einer Oberflächenladung und somit zu einer Stabilisierung über eine elektrostatische Abstoßung [101]. Andererseits können an der Hülle Moleküle mit medizinischen Wirkstoffen oder Liganden zur Bindung an ein spezifisches Ziel angebracht sein.
Mithilfe geeigneter Synthesewege ist es möglich, MNP mit unterschiedlichen Morphologien (Form,

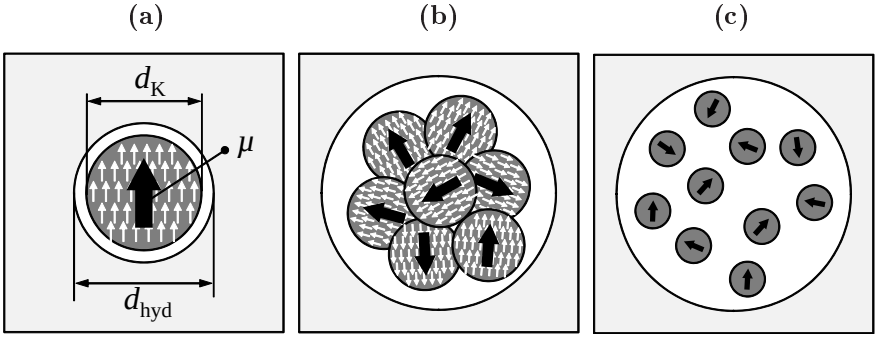


Abbildung 2.1: Aufbau von MNP unterschiedlicher Konfiguration. **a**) Einkern-MNP bestehen aus einem magnetischen Kern der Größe d_K. Da die atomaren magnetischen Momente (weiße Pfeile) aufgrund der Austauschwechselwirkung gekoppelt sind und eine einheitliche Orientierung aufweisen, ergibt sich ein permanentes Gesamtmoment (schwarzer Pfeil) für den Partikel. **b**) Multikern-MNP bestehen aus mehreren Einkern-MNP, deren Gesamtmomente (schwarze Pfeile) unterschiedliche Orientierungen aufweisen können. **c**) Die in dieser Arbeit eingesetzten magnetischen Beads bestehen aus einer schwachmagnetischen Matrix, in die Einkern-MNP eingebettet sind. Bei der Herstellung wird eine homogene Verteilung angestrebt.

[25] Die Phasenzusammensetzung der Mischkristalle kann z.B. mit der *Mößbauer*-Spektroskopie, Nahinfrarotspektroskopie oder der Differentialthermoanalyse untersucht werden.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

Größe, Kristallstruktur) und Oberflächeneigenschaften herzustellen [7, 102–106]. Darüber hinaus werden neben den einfachen Einkern-MNP (Abbildung 2.1a), bestehend aus einem Kern mit Hülle, auch weitaus komplexere Konfigurationen von MNP hergestellt. Von diesen sind im Kontext dieser Arbeit die Multikern-MNP (feste Zusammenlagerung von Einkern-MNP, Abbildung 2.1b) und magnetischen Beads (möglichst wechselwirkungsfreie Verteilung von Einkern-MNP in einer Matrix, Abbildung 2.1c) zu nennen.

Reale Ensemble von MNP weisen i.d.R. eine Verteilung der Kerngrößen d_K auf. Diese wird üblicherweise mit einer logarithmischen Normalverteilung beschrieben[26] [108, 109]. Die Größenverteilungsdichtefunktion $\rho\,(d)$ mit dem Median $\widetilde{d}$ und der Standardabweichung σ des natürlichen Logarithmus ist gegeben durch:

$$\rho\,(d) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma d}\exp\left[-\frac{\ln^2\left(d/\widetilde{d}\right)}{2\sigma^2}\right]. \tag{2.18}$$

2.2.2 Magnetisches Moment eines Nanopartikels

Zur Beschreibung des magnetischen Verhaltens von MNP wird in den meisten Modellen von einer Eindomänen-Struktur der MNP ausgegangen, bei der alle atomaren magnetischen Momente in einem Partikel über die Austauschwechselwirkung (siehe Gleichung(2.12)) einheitlich ausgerichtet sind (siehe Abbildung 2.1a). Das magnetische Moment kann für solche homogen-magnetisierten MNP aus dem Partikeldurchmesser d_K einer äquivalenten Kugel und der Sättigungsmagnetisierung M_S des Materials wie folgt berechnet werden:

$$\mu = M_\mathrm{S}\,\frac{\pi}{6}\,d_\mathrm{K}^3. \tag{2.19}$$

Für große Abstände zwischen den einzelnen Partikeln kann somit das magnetische Moment μ entsprechend Gleichung (2.19) auf die Größe der MNP projiziert werden, die als effektiver magnetischer Durchmesser $d_\mathrm{K,m}$ bezeichnet wird.
Der Aufbau von MNP weicht aber in vielen Fällen von der homogenen Idealstruktur ab; z.B. wenn magnetisch ungeordnete Bereiche[27] oder stabile Agglomerate aus mehreren Partikeln (Multikern-MNP oder engl. *cluster*) vorliegen. Dadurch können der geometrische Kerndurchmesser d_K und der effektive magnetische Durchmesser $d_\mathrm{K,m}$ divergieren [32]. Es wird angenommen, dass für kompakte Multikern-MNP aufgrund der kurzreichweitigen Austauschwechselwirkung (Gleichung (2.12)) die Momente der Einzelkerne eine Parallelstellung bevorzugen und das Gesamtmoment mit der Anzahl der Einzelkerne N_EK zunimmt [26, 110, 111]. In lockeren Aggregaten von Einzelkernen dominiert dagegen die langreichweitige Dipol-Dipol-Wechselwirkung, die zu einer unterschiedlichen Ausrichtung der Einzelmomente führen kann. Numerische Berechnungen der Dipol-Dipol-Wechselwirkung in Multikern-MNP mit zufälliger Orientierung der Einzelkernmomente μ_EK haben ergeben, dass das effektive magnetische Moment μ_MK solcher Strukturen von der Anzahl der Einzelkerne N_EK abhängt. Für den Bereich kleiner Felder, d.h. $\mu\,B \ll k_\mathrm{B}\,T$, wird eine analytische Formel für das

[26] Vereinzelt werden auch *Gauß*-Verteilungen oder asymmetrische Gammaverteilungen zur Beschreibung der Größenverteilung von Nanopartikeln verwendet [107].
[27] Es führen z.B. verkantete Spins am Partikelrand zu magnetisch ungeordneten Bereichen. Diese verkanteten Spins entstehen durch fehlende nächste Nachbarn oder Leerstellen in der Kristallstruktur.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

effektive magnetische Moment eines Multikern-MNP aufgestellt [112]:

$$\mu_{\mathrm{MK}} = \sqrt{N_{\mathrm{EK}}\,\mu_{\mathrm{EK}}^2}\left[1 + \frac{N_{\mathrm{EK}} - 1}{2}\,\left(\frac{\mu_{\mathrm{EK}}\,B}{k_{\mathrm{B}}\,T}\right)^2\right]. \tag{2.20}$$

Dabei ist k_{B} die *Boltzmann*-Konstante ($k_{\mathrm{B}} = 1.380\,648\,52(79) \cdot 10^{-23}$ J/K) und T die Temperatur. Ohne äußeres Feld ist das Gesamtmoment eines Multikern-MNP daher durch $\mu_{\mathrm{MK}} = \sqrt{N_{\mathrm{EK}}}\,\mu_{\mathrm{EK}} = \sqrt{N_{\mathrm{EK}}}\,M_{\mathrm{S}}\,V_{\mathrm{K,EK}}$ gegeben. Das magnetische Moment pro Volumen ist für ein Multikern-MNP daher entsprechend kleiner als für einen homogen-magnetisierten MNP des gleichen Volumens.

2.2.3 Quasistatisches Magnetisierungsverhalten eines MNP-Ensembles

Das Magnetisierungsverhalten eines Ensembles von wechselwirkungsfreien, isotropen MNP (d.h. ohne Anisotropieenergie) kann über die *Boltzmann*-Statistik berechnet werden. Ohne äußeres Feld sind die magnetischen Momente aufgrund der thermischen Energie zufällig ausgerichtet und weisen keine Nettomagnetisierung auf. In einem äußeren Magnetfeld drehen sich die einzelnen magnetischen Momente durch die *Zeeman*-Energie E_{mag} (siehe Gleichung (2.13)) gegen die thermische Energie E_{th} in Feldrichtung, so dass sich im thermodynamischen Gleichgewicht die Magnetisierung M für den Winkel θ einstellen wird:

$$\frac{M}{M_S} = \langle\cos(\theta)\rangle = \frac{\int_0^{\pi}\cos(\theta)\exp\left(\frac{E_{\mathrm{mag}}}{E_{\mathrm{th}}}\right)\,\mathrm{d}\Omega}{\int_0^{\pi}\exp\left(\frac{E_{\mathrm{mag}}}{E_{\mathrm{th}}}\right)\,\mathrm{d}\Omega}. \tag{2.21}$$

Die Integration über den Raumwinkel $\Omega = 0$ bis π ergibt die Magnetisierung M – bezogen auf die Sättigungsmagnetisierung M_{S} – und führt auf die sog. *Langevin*-Funktion $\mathcal{L}(\xi_{\mathrm{m}})$ [113]:

$$\begin{aligned} &\frac{M}{M_{\mathrm{S}}} = \coth\xi_{\mathrm{m}} - \frac{1}{\xi_{\mathrm{m}}} = \mathcal{L}(\xi_{\mathrm{m}}) \\ &\text{mit} \quad \xi_{\mathrm{m}} = \frac{E_{\mathrm{mag}}}{E_{\mathrm{th}}} = \frac{\mu B}{k_{\mathrm{B}}T} = \frac{V_{\mathrm{K}}M_{\mathrm{S}}B}{k_{\mathrm{B}}T}, \end{aligned} \tag{2.22}$$

mit dem Parameter ξ_{m}, der sich aus dem Verhältnis von Feldenergie E_{mag} zu thermischer Energie E_{th} ergibt. Der Verlauf der Magnetisierung ist daher schon bei kleinen Feldern nichtlinear und für

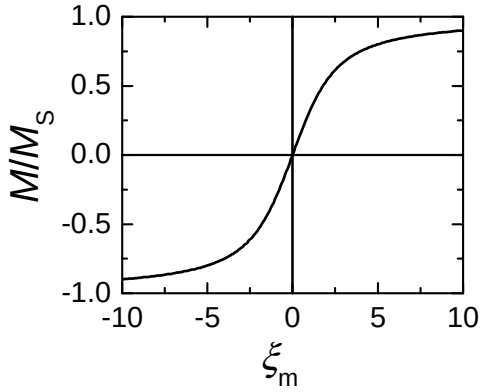


Abbildung 2.2: Verlauf der Magnetisierung M/M_{S} in Abhängigkeit des *Langevin*-Paramters ξ_{m}.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

kleine Magnetfelder $H \to 0$ über eine Anfangssuszeptibilität χ_0 definiert:

$$\chi_0 = \left.\frac{\delta M}{\delta H}\right|_{H\to 0}. \tag{2.23}$$

2.2.4 Richtungsabhängigkeit der Magnetisierung von magnetischen Nanopartikeln

Stoner und *Wohlfarth* haben 1948 ein Modell entwickelt, mit dem sich auch das Magnetisierungsverhalten von anisotropen MNP beschreiben lässt [83, 114], indem Anisotropieenergie E_A und *Zeeman*-Energie E_mag berücksichtigt werden:

$$E_\mathrm{ges} = KV_\mathrm{K} \sin^2(\theta_\mu - \phi_\mu) - \mu B \cos(\theta_\mu). \tag{2.24}$$

Die Orientierungsdifferenz zwischen magnetischem Moment μ und äußerem Magnetfeld B wird durch den Winkel θ_μ beschrieben, wogegen ϕ_μ der Winkel zwischen leichter Achse und magnetischem Moment μ ist. Für den einfachen Fall, dass das äußere Magnetfeld parallel zur leichten Achse ausgerichtet ist, existieren zwei Energieminima ($dE_\mathrm{ges}/d\theta_\mu = 0$) bei $\theta_\mu = 0$ und $\theta_\mu = \pi$ sowie ein Maximum bei $\cos(\theta_\mu) = -H/H_\mathrm{K}$. Um von einem Minimum in das andere zu gelangen bzw. von der antiparallelen in die parallele Ausrichtung zum Magnetfeld, muss die Energiebarriere

$$\Delta E_\mathrm{ges} = E_\mathrm{ges}(\cos(\theta_\mu) = -H/H_\mathrm{K}) - E_\mathrm{ges}(\theta_\mu = \pi) = KV_\mathrm{K}(1-h)^2 \tag{2.25}$$

mit $h = H/H_\mathrm{K}$ überwunden werden. In diesem Zusammenhang wird H_K auch als das maximal mikroskopische Koerzitivfeld verstanden[28].
Abbildung 2.3 zeigt E_ges als Funktion des Winkels θ_μ für verschiedene Feldstärken des reduzierten Feldes h. Abhängig vom angelegten Feld ändert sich die Höhe der Energiebarriere ΔE zwischen den beiden Minima bzw. verschwindet[29] für $|h| > 1$. Für $|h| < 1$ muss zur Ummagnetisierung

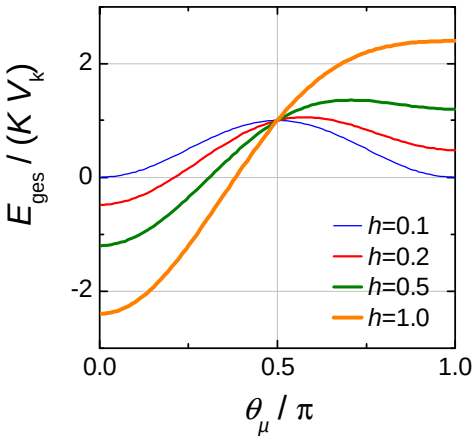


Abbildung 2.3: Abhängigkeit der Gesamtenergie für verschiedene Felder $h = H/H_\mathrm{K}$, wenn die leichte Achse parallel zur Feldachse ausgerichtet ist. Für MNP mit der Sättigungsmagnetisierung $M_\mathrm{S} = 420\,\mathrm{kA/m}$ und der Anisotropiekonstanten $K = 10\,\mathrm{kJ/m^3}$ entspricht dies einem externen Magnetfeld von $B = h \cdot 50\,\mathrm{mT}$.

[28] Um die makroskopische Koerzitivfeldstärke $\langle H_\mathrm{K}\rangle$ eines Ensembles von nicht-wechselwirkenden MNP zu erhalten, muss über die zufällig verteilten Orientierungen ϕ gemittelt werden. Die makroskopische Koerzitivfeldstärke ist daher reduziert $\langle H_\mathrm{K}\rangle = 0.48 H_\mathrm{K}$ [114].

[29] Die charakteristische Zeit zur Ummagnetisierung wird durch die Spinpräzessionszeit eines einzelnen elementaren Momentes $\boldsymbol{\mu}$ im externen Magnetfeld B bestimmt: $\tau_\mathrm{spin} = g\,2\pi\hbar/(\mu B)$. Dabei ist $\hbar = 6.626{\cdot}10^{-34}$ Js das *Plancksche* Wirkungsquantum und g der *Landé*-Faktor (Elektron: $g \approx -2$).

https://doi.org/10.7795/110.20250911

die Energiebarriere überwunden werden. Dies kann z.B. über Aktivierung mithilfe der thermischen Energie E_{th} stattfinden[30].

2.2.5 Magnetische Relaxation

In Abschnitt 2.2.4 ist bereits die thermisch aktivierte Ummagnetisierung erwähnt worden. Die Zeit bis zum Erreichen des thermodynamischen Gleichgewichtzustandes der magnetischen Momente nach Änderung der Richtung des Magnetfeldes wird als magnetische Relaxation bezeichnet. Dieser Prozess wird für immobilisierte MNP, die nicht mechanisch rotieren können, als *Néel*-Relaxation bezeichnet [116]. Können MNP hingegen mechanisch rotieren, z.B. weil sie in einem Trägermedium dispergiert sind, so unterliegen sie einem zusätzlichen Relaxationsprozess, der als *Brown*-Relaxation bezeichnet wird.

Néel-Relaxation

Das magnetische Moment von Eindomänen-MNP mit uniaxialer Anisotropie kann zwei energetisch stabile Ausrichtungen einnehmen: parallel oder antiparallel zur magnetisch leichten Achse. Für eine Richtungsumkehr muss entsprechend Gleichung (2.25) eine Energiebarriere ΔE_{ges} überwunden werden, durch thermische Aktivierung E_{th}, deren Wahrscheinlichkeit proportional zu $\exp\left(\Delta E_{\mathrm{ges}}/E_{\mathrm{th}}\right)$ ist. Die Häufigkeit, mit der die magnetischen Momente ΔE_{ges} zu überwinden versuchen, ist durch die Spinpräzessionsfrequenz $\tau_0^{-1} = \gamma_e \mu_0 H_{\mathrm{K}}$ des Elektrons (gyromagnetisches Verhältnis $\gamma_e = 1.76 \cdot 10^{11}$ 1/sT [117]) im Anisotropiefeld $\mu_0 H_{\mathrm{K}}$ des Festkörpers (z.B. im Partikel) gegeben. Entsprechend der Theorie des Übergangszustandes (engl. *transition rate theory*), hat *Néel* 1949 die nach ihm benannte Formel für die Relaxationszeit[31] $\tau_{\mathrm{N}} = \tau_0 \exp\left(\Delta E_{\mathrm{ges}}/E_{\mathrm{th}}\right)$ formuliert [116]. Einige Zeit später im Jahr 1963 hat *Brown* eine genauere Lösung angeboten, die auch Zustände zwischen den Potentialminima berücksichtigt. Er nutzt dazu die *Landau-Lifshitz-Gilbert* (LLG) Differentialgleichung, um die Bewegung des magnetischen Moments von einem Minimum in ein anderes zu beschreiben. Die Eigenfunktionen λ_{Br} dieser Gleichung für kleine und große Energiebarrieren führen zu den häufig verwendeten Gleichungen für die Relaxationszeit τ_{N}, die trotz *Browns* Verdienste weiterhin als *Néel*-Relaxationszeit bezeichnet wird [118, 119]:

$$
\begin{aligned}
&\tau_{\mathrm{N}} = 2\lambda_{\mathrm{Br}}^{-1}\, \tau_{\mathrm{N},0} \\
\text{mit}\quad &\lambda_{\mathrm{Br}} = \begin{cases} 2\left(1 - \frac{2}{5}\sigma_{\mathrm{m}} + \frac{48}{875}\sigma_{\mathrm{m}}^2\right) \approx 2, & \frac{\Delta E_{\mathrm{ges}}}{E_{\mathrm{th}}} \ll 1 \\ 2\pi^{-1/2}\, \sigma_{\mathrm{m}}^{3/2} \left(1 - h^2\right) \left\{(1+h) \exp\left[-\sigma_{\mathrm{m}} (1+h)^2\right]\right. & \\ \qquad \left. + (1-h) \exp\left[-\sigma_{\mathrm{m}} (1-h)^2\right]\right\}, & \frac{\Delta E_{\mathrm{ges}}}{E_{\mathrm{th}}} \gg 1 \end{cases} \\
\text{und}\quad &\tau_{\mathrm{N},0} = \left(\alpha^{-1} + \alpha\right) \sigma_{\mathrm{m}} \tau_0 \approx \alpha^{-1} \sigma_{\mathrm{m}} \tau_0 \\
\text{und}\quad &\sigma_{\mathrm{m}} = K V_{\mathrm{K}} / (k_{\mathrm{B}} T)\,.
\end{aligned}
\tag{2.26}
$$

Der dimensionslose Dämpfungsparameter α resuliert aus der LLG-Gleichung [120] und nimmt üblicherweise Werte im Bereich zwischen 0.01 und 0.1 an, weshalb die Näherungsgleichung zur Berech-

[30] Eine andere Möglichkeit ist das quantenmechanische Tunneln, da Teilchen an jedem Ort eine von Null verschiedene Aufenthaltswahrscheinlichkeit besitzen und sich damit auch jenseits der Energiebarriere befinden dürfen [115].

[31] *Néel* geht davon aus, dass die magnetischen Momente die Barriere ΔE_{ges} nur in eine Richtung überwinden und nicht in den Ausgangszustand zurückfallen können.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

nung von $\tau_{N,0}$ genügt[32] [122, 123]. Der Nachteil dieser Gleichungen ist, dass keine analytische Form existiert, die für alle Barrierenhöhen gültig ist. Besonders im Bereich moderater Energiebarrieren $\Delta E_{ges}/E_{th} \approx 1$ kann keine der beiden Lösungen verwendet werden. Eine allgemeingültige Lösung für die Relaxationszeit liefert indes die Berechnung der mittleren Zeit bis zum Erreichen einer Schwelle (engl. *mean first passage time*) für beide Potentialminima in Form eines endlichen Integrals (Lösung siehe Abbildung 2.4a). Eine umfassende Beschreibung und der Vergleich mit der Lösung von *Brown* ist im Buch von *Gardiner* [124] und in den Übersichtsarbeiten von *Coffey* [119, 125] zu finden. Die Formeln zur Berechnung sind im Anhang A.3.3 aufgeführt.

Brown-Relaxation

Die *Brown*sche Relaxation, die aus der Rotationsbewegung der Partikel resultiert, hängt vom Rotationsdiffusionskoeffizienten $D_R = 1/\tau_{B,0}$ ab. Dieser ergibt sich aus dem Verhältnis der thermischen Energie E_{th} zum Rotationsreibungskoeffizienten f_R. Für sphärische Partikel, die in einem Trägermedium der Viskosität η suspendiert sind, ist die Zeitkonstante für diesen Relaxationsprozess in Abwesenheit eines äußeren Magnetfeldes daher gegeben durch:

$$\tau_{B,0} = \frac{f_R}{2E_{th}} = \frac{3V_{hyd}\eta}{k_B T}. \tag{2.27}$$

Das Volumen V_{hyd} unterscheidet sich in der Regel vom Kernvolumen V_K, da MNP üblicherweise von einer Stabilisierungsschicht der Dicke δ_H umgeben sind.
Wie die *Néel*-Relaxation, so wird auch die Relaxation nach *Brown* durch ein externes Magnetfeld beeinflusst.

Die Zeitkonstante der feldabhängigen *Brown*-Relaxation, parallel zu einem externen Feld, ist von

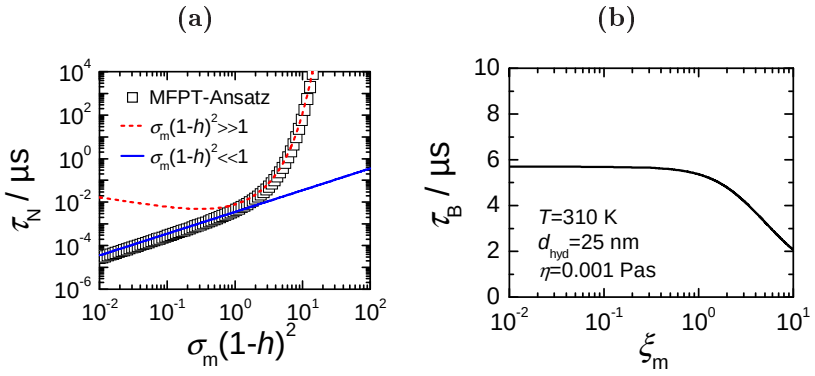


Abbildung 2.4: a) Berechnung der *Néel*-Relaxationszeit mit den analytischen Formeln von *Brown* [118] (Linien) und mithilfe des Ansatzes der mittleren Zeit bis zum Erreichen einer Schwelle [125] (MFPT-Ansatz, Symbole) in Abhängigkeit der Energiebarriere $\sigma_m (1-h)^2$. **b**) *Brown*sche-Relaxationszeit in Abhängigkeit des *Langevin*-Parameters ξ_m (Verhältnis von Feldenergie zu thermischer Energie) für einen Nanopartikel mit dem Rotationsdiffusionskoeffizienten $D_R = 0.175$ MHz (entspricht $d_{hyd} = 25$ nm).

[32] In einer neueren Publikation von *Fannin* et al. [121] wird der Dämpfungsparameter α experimentell bestimmt und liegt zwischen 0.16 und 0.18. Darüber hinaus wird eine Abhängigkeit des Dämpfungsfaktors von der Partikelgröße und der Packungsdichte gefunden.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

Martsenyuk et al. [126] mithilfe der Effektivfeld-Methode ermittelt worden[33].
Die feldabhängige *Brown*-Relaxation (für thermisch blockierte MNP) in einem sinusoidalen Wechselfeld großer Amplitude $H = H_\mathrm{p} \sin(\omega t)$ (für $\xi_\mathrm{m} \leq 20$) ist durch *Yoshida* und *Enpuku* [127] mithilfe der *Fokker-Planck*-Gleichung simuliert worden[34], woraus sie eine feldabhängige Relaxationszeit ableiten[35]:

$$\tau_\mathrm{B} = \tau_{\mathrm{B},0} \left(1 + 0.07\xi_\mathrm{m}^2\right)^{-1/2}. \tag{2.28}$$

Effektive magnetische Relaxation
In MNP-Suspensionen überlagern sich die beiden Relaxationsprozesse. Da die Zeitkonstante der *Brown*-Relaxation τ_B nur linear, die der *Néel*-Relaxation τ_N hingegen exponentiell mit dem Partikelvolumen zunimmt, dominiert ab einem hydrodynamischen Durchmesser von $d_\mathrm{hyd} \approx 40$ nm fast ausschließlich der schnellere *Brown*-Mechanismus. Da MNP-Größenverteilungen häufig den Übergangsbereich beider Prozesse überdecken, ist es sinnvoll, die Relaxationsprozesse in einer effektiven Zeitkonstante τ_eff zusammenzufassen:

$$\tau_\mathrm{eff}^{-1} = \tau_\mathrm{B}^{-1} + \tau_\mathrm{N}^{-1}. \tag{2.29}$$

2.2.6 Dynamisches Magnetisierungsverhalten

Die Magnetisierung von MNP in Abhängigkeit eines statischen äußeren Magnetfeldes ist in Abschnitt 2.2.3 bereits beschrieben worden. Bei der Magnetpartikelspektroskopie (MPS) werden die MNP durch ein harmonisch oszillierendes Magnetfeld $H(t) = H_\mathrm{p} \sin(\omega_0 t)$ mit der Winkelfrequenz $\omega_0 = 2\pi f_0$ und der Amplitude H_p angeregt (siehe Abbildung 2.5a,b). Zur Beschreibung des MPS-Signals kann zunächst der Sonderfall betrachtet werden, dass sich die magnetischen Momente stets im thermodynamischen Gleichgewicht befinden.

Dynamisches *Langevin*-Modell für den Gleichgewichtsfall

Das dynamische Magnetisierungsverhalten von MNP kann für diesen einfachen Fall mithilfe des dynamischen *Langevin*-Modells mit dem zeitabhängigen *Langevin*-Parameter $\xi_\mathrm{m}(H(t))$ beschrieben werden (Gleichung (2.22)). Der resultierende Magnetisierungsverlauf $M(t)$ entspricht aufgrund der nicht-linearen Transferfunktion der MNP nicht mehr einem reinen Sinus (Abbildung 2.5c) und kann durch eine *Fourier*-Reihe ausgedrückt werden; also der Linearkombination von Sinusfunktionen mit verschiedenen Frequenzen $\mathrm{n}\omega_0$ ($\mathrm{n} \in \mathbb{Z}$) und Amplituden ($a_\mathrm{n}, b_\mathrm{n} \in \mathbb{R}$):

$$M(t)_\mathrm{eq} = \sum_{\mathrm{n}=1}^{N} \{a_\mathrm{n} \sin(\mathrm{n}\omega_0 t) + b_\mathrm{n} \cos(\mathrm{n}\omega_0 t)\}. \tag{2.30}$$

[33] Die Formel für die feldabhängige *Brown*-Relaxation nach *Martsenyuk* ist gegeben durch: $\tau_\mathrm{B} = \tau_{\mathrm{B},0}\, \mathrm{d}\left(ln\, \mathcal{L}(\xi_\mathrm{m})\right) / \mathrm{d}\left(ln\, \xi_\mathrm{m}\right) = \tau_\mathrm{B} \left[\xi_\mathrm{m} - 2\mathcal{L}(\xi_\mathrm{m}) - \xi_\mathrm{m}\mathcal{L}^2(\xi_\mathrm{m})\right] \left[\mathcal{L}(\xi_\mathrm{m})\right]^{-1}$.
[34] *Yoshida* und *Enpuku* simulierten zudem die *Brown*-Relaxation thermisch blockierter MNP infolge einer Sprungfunktion der Amplitude H_p und leiteten daraus eine Modellfunktion der feldabhängigen *Brown*-Relaxation ab: $\tau_\mathrm{B} = \tau_{\mathrm{B},0} \left(1 + 0.21\xi_\mathrm{m}^2\right)^{-1}$.
[35] Auf eine Verfeinerung der Gleichung wird in der Arbeit von *Ludwig* et al. hingewiesen [28]: $\tau_\mathrm{B} = \tau_{\mathrm{B},0} \left(1 + 0.126\, \xi_\mathrm{m}^{1.72}\right)^{-1/2}$.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

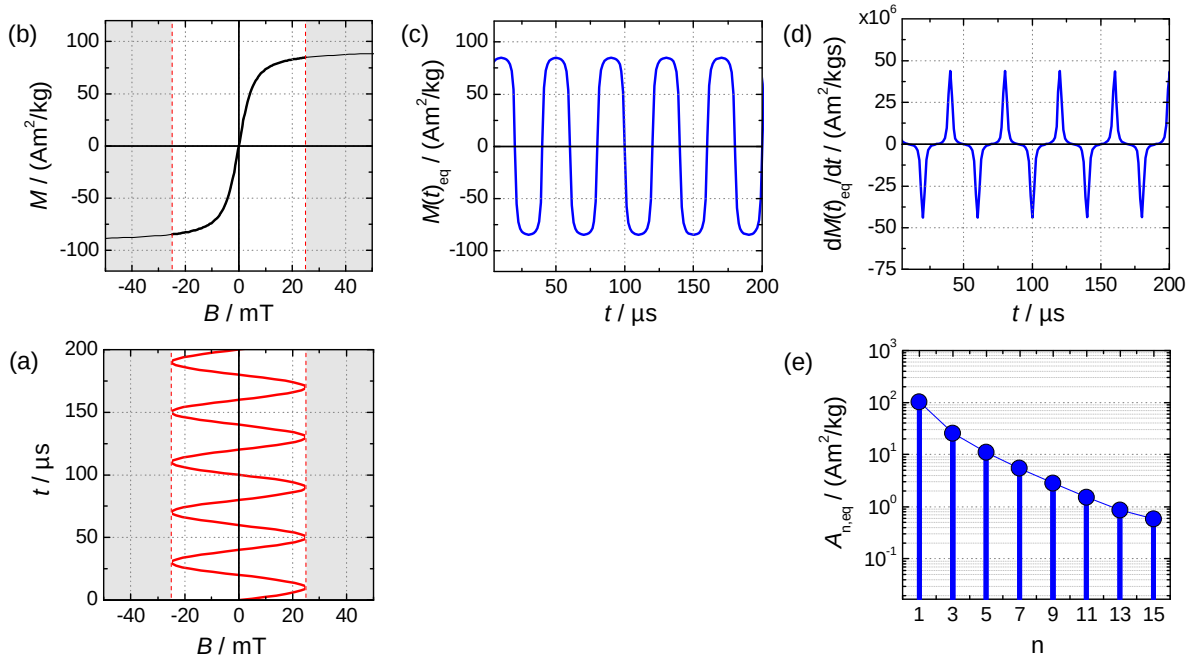


Abbildung 2.5: Signalentstehung bei der MPS. **a**) Ein sinusoidales Wechselfeld mit Amplitude $B_\mathrm{p} = 25$ mT und $f_0 = 25$ kHz wird erzeugt. **b**) Die Magnetisierungskurve der MNP ($d_\mathrm{K} = 20$ nm) weist im Bereich der Anregung (weißer Bereich) ein nicht-lineares Verhalten auf. **c**) Die zeitliche Antwort $M\,(t)_\mathrm{eq}$ gleicht daher einer verzerrten Sinusschwingung. **d**) Das Messsignal (induzierte Spannung in einer Spule) entspricht der zeitlichen Ableitung der Magnetisierungsantwort $\mathrm{d}M_\mathrm{eq}\,(t)\,/\mathrm{d}t$. **e**) Die *Fourier*-Transformation des Zeitsignals enthält ausgeprägte ungerade Harmonische A_n der Grundfrequenz f_0 (Balken). Zur besseren visuellen Darstellung der Spektren werden die Amplitudenwerte durch Symbole dargestellt, die miteinander verbunden sind.

Die sog. *Fourier*-Koeffizienten a_n und b_n werden verwendet, um das komplexe Amplitudenspektrum M_n darzustellen (Abbildung 2.5e):

$$M_\mathrm{n,eq} = \mathcal{F}\{M\,(t)_\mathrm{eq}\}_\mathrm{n} = a_\mathrm{n} + ib_\mathrm{n}. \tag{2.31}$$

Aufgrund der Punktsymmetrie der Magnetisierungskurve tragen ohne externes Offsetfeld nur die ungeraden Harmonischen mit Koeffizienten a_n zum Amplitudenspektrum bei. Das allgemeine Funktionsprinzip ist in Abbildung 2.5 dargestellt. Dabei ist zu beachten, dass das eigentliche Messsignal (induzierte Spannung in einer Spule) der zeitlichen Ableitung des Magnetisierungsverlaufs entspricht (siehe Abbildung 2.5d). Ohne Kalibrierung des Messgerätes würde daher eine lineare Verstärkung der Harmonischen mit ω resultieren.

Erweitertes *Debye*-Modell für den Nicht-Gleichgewichtsfall

Im Allgemeinen können die Momente der MNP aufgrund der beschriebenen Relaxations-Prozesse (siehe Kapitel 2.2.5) dem Wechselfeld nicht instantan folgen, so dass das *Langevin*-Modell zur Beschreibung des dynamischen Magnetisierungsverhaltens nur bedingt geeignet ist (siehe dazu Abschnitt 4.2.1). Eine umfassende Beschreibung des dynamischen Magnetisierungsverhaltens von MNP wird erst durch die numerische Berechnung der stochastischen magnetischen Prozesse möglich. Diese Modelle (z.B. *Fokker-Planck*, *Landau-Lifshitz-Gilbert*, *Felderhof*) haben den Vorteil, dass sie über einen weiten Parameterbereich (magnetische Felder, Umgebungsbedingungen etc.) gültig sind [118, 128–130]. Allerdings sind die Berechnungen sehr zeitaufwendig, da für ein Ensemble von MNP über die einzelnen magnetischen Momente gemittelt werden muss [131–133]. Zur Beschreibung von Messdaten ist die Verfügbarkeit von einfachen analytischen Modellen hilfreich. Am bekanntesten ist

https://doi.org/10.7795/110.20250911

die Effektivfeldmethode, die 1974 durch *Martsenyuk* et al. [126] eingeführt worden ist, sowie das von *Debye* entwickelte *Debye*-Modell aus dem Jahre 1929 [134]. Der Gültigkeitsbereich der Effektivfeldmethode beschränkt sich auf niedrige Frequenzen, wohingegen das *Debye*-Modell zunächst nur den linearen Magnetisierungsbereich abdeckt. Grund dafür ist, dass in Gleichung (2.23) die Anfangssuszeptibilität χ_0 lediglich durch komplexe Gewichtungsfaktoren α_χ (phasenrichtiger Realteil) und β_χ (phasenverschobener Imaginärteil) erweitert wird:

$$\begin{aligned} M(t) =& \chi_0 H_\mathrm{p} \{\alpha_\chi + i\beta_\chi\} \\ \text{mit} \quad & \alpha_\chi = 1/\{1 + (\omega\tau_\mathrm{eff})^2\} \\ & \beta_\chi = \omega\tau_\mathrm{eff}/\{1 + (\omega\tau_\mathrm{eff})^2\}. \end{aligned} \tag{2.32}$$

Rauwerdink und *Weaver* [135] sowie *Ferguson* et al. [136] verwenden einen simplen Ansatz, um die nichtlineare Magnetisierung im *Debye*-Modell zu berücksichtigen. Sie ersetzen χ_0 durch die zeitabhängige Steigung $\chi_0(t) = \mathrm{d}M/\mathrm{d}H \approx M(t)_\mathrm{eq}/H_\mathrm{p}$. Daraus folgt für das Amplitudenspektrum (entsprechend Gleichung (2.31)) [137]:

$$M_\mathrm{n} = (a_\mathrm{n} + ib_\mathrm{n}) \{\alpha_\chi + i\beta_\chi\}_\mathrm{n}. \tag{2.33}$$

Es gilt zu beachten, dass die eigentliche Messgröße bei der Magnetpartikelspektroskopie (MPS) das spektrale magnetische Moment $\mu_\mathrm{n} = M_\mathrm{n} V$ ist.
Die Gültigkeitsbereiche der unterschiedlichen Modelle werden umfangreich in verschiedenen Arbeiten diskutiert [28, 128, 137]. Das erweiterte *Debye*-Modell dient demnach nur als zeitsparendes Werkzeug zur qualitativen Beschreibung des nicht-linearen dynamischen Magnetisierungsverhaltens[36] von MNP für kleine ξ_m [128].

2.2.7 Wechselwirkung mit Licht

Prinzipiell kann Strahlung auf zwei Arten mit Materie wechselwirken: Sie kann aufgenommen und in andere Energieformen umgewandelt werden (Absorption) oder ihre Ausbreitungsrichtung ändern (Streuung). Bei der Lichtstreuung wird ein Molekül durch elektromagnetische Strahlung im sichtbaren Wellenlängenbereich derart angeregt, dass es Sekundärstrahlung abgibt. Das gestreute Feld einer Probe ergibt sich aus der Überlagerung der Sekundärstrahlung aller enthaltenen Moleküle. Bei der Absorption wird die Energie der eintreffenden Strahlung durch das Molekül aufgenommen und in andere Energieformen (z.B. Wärmeenergie) umgewandelt[37].

[36] Für $\xi_\mathrm{m} > 5$ ($\omega\tau = 1$) führt das ereiterte Debye-Modell eher zu einer Unterschätzung der Signalamplituden im Verleich zu leistungsfähigen numersichen Simulationen [128].
[37] Die Energie kann auch als elektromagnetische Strahlung emittiert werden. Man spricht in diesem Fall von Fluoreszenz.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

2.2.8 Statische Lichtstreuung

In der klassischen Physik[38] wird elektromagnetische Strahlung als transversale Welle[39] betrachtet. Trifft (linear polarisierte[40]) elektromagnetische Strahlung im sichtbaren Wellenlängenbereich λ auf Materie, so wirkt auf die Elektronen um den Atomkern eine periodische Kraft, die sie zum Schwingen anregt. Dadurch entsteht ein oszillierender Dipol (*Hertz*'scher Dipol). Dieser emittiert – abhängig von der Polarisierbarkeit α_P – kreisförmig elektromagnetische Strahlung mit derselben Wellenlänge λ des eingestrahlten Lichts (elastische Streuung) senkrecht zur Oszillationsachse. In einem Medium mit konstantem Brechungsindex würde sich die emittierte Streustrahlung der Dipole durch Interferenz komplett auslöschen. Bei räumlicher Variation des Brechungsindex' n_M auf der Längenskala der Wellenlänge der einfallenden Strahlung resultiert positive Interferenz. Insbesondere bei sehr kleinen Partikeln ($d < \lambda/20$) ist die Phasendifferenz zwischen den emittierten Lichtwellen der einzelnen oszillierenden Dipole so gering, dass sie sich quasi wie ein einzelnes Streuzentrum (Dipol) verhalten und in alle Richtungen (im Winkel θ_S vom eintreffenden Primärstrahl) konstruktive Interferenz zeigen (isotrope Streuung). Ist der Unterschied des Brechungsindex' zwischen Partikel und Medium gering, kann die normierte Intensität der Streustrahlung I_S, die im Abstand s vom Streuzentrum beobachtet wird, mithilfe der Theorie von *Rayleigh* berechnet werden:

$$\begin{aligned} &\frac{I_\mathrm{S}}{I_0} = \left(\frac{4\pi^2\alpha_\mathrm{P}}{\lambda^2 s}\right)^2 \sim V^2 \\ &\text{mit} \quad \alpha_\mathrm{P} = \frac{M_\mathrm{mol}}{N_\mathrm{A}}\frac{1}{2\pi}\cdot\frac{\mathrm{d}n_\mathrm{M}}{\mathrm{d}c} = cV\frac{1}{2\pi}\cdot\frac{\mathrm{d}n_\mathrm{M}}{\mathrm{d}c}. \end{aligned} \tag{2.34}$$

Hier steht I_0 für die Intensität der einfallenden Strahlung und α_P für die Polarisierbarkeit des Partikels, die weiterhin von der molaren Masse M_mol, der *Avogadro*-Konstante N_A und der Konzentration c abhängt; bzw. vom Volumen des einzelnen Streuers V. Somit wird deutlich, dass die Intensität proportional zum Volumen des streuenden Teilchens ist. Nach Zusammenfassung aller Konstanten zum optischen Kontrastfaktor K kann das sog. Exzess-*Rayleigh*-Verhältnis R_{θ_S} für das Streuvolumen V_0 wie folgt angegeben werden:

$$R_{\theta_\mathrm{S}} = \frac{I_\mathrm{S}}{I_0}\cdot\frac{r^2}{V_0} = K\,c\,M_\mathrm{mol}. \tag{2.35}$$

Man spricht in diesem Fall von der *Rayleigh*-Streuung.
Die Streulichtintensität größerer Partikel ($\lambda/20 < d < \lambda/2$) ist jedoch winkelabhängig, da die Phasendifferenz der im Partikel emittierten Wellen nicht mehr vernachlässigbar ist und destruktive Interferenz mit zunehmendem Streuwinkel θ_S auftritt. Die Theorie von *Debye* (auch *Rayleigh-Debye-Gans*-Näherung (RDG) genannt) berücksichtigt die Winkelabhängigkeit durch Definition des analytisch berechneten Formfaktors $P(\theta_\mathrm{S})$ [138]:

$$P(\theta_\mathrm{S}) = \frac{R_{\theta_\mathrm{S}}(\theta_\mathrm{S} > 0)}{R_{\theta_\mathrm{S}}(\theta_\mathrm{S} = 0)} = \frac{3}{qr_\mathrm{K}}\,j(qr_\mathrm{K}). \tag{2.36}$$

[38] Elektromagnetische Strahlung und die beobachteten Effekte lassen sich auch quantenmechanisch beschreiben. Absorption, Emission und Streuung werden auf die Wechselwirkung von Elementarteilchen (Photonen) mit den quantisierten Energieniveaus der Atome und Moleküle zurückgeführt.
[39] Bei der Transversalwelle erfolgt die Schwingung senkrecht zur Ausbreitungsrichtung.
[40] Bei der linearen Polarisation ist die Richtung der Schwingung konstant. Die Polarisation einer elektromagnetischen Welle bezieht sich immer auf die Polarisation der elektrischen Feldkomponente. Elektromagnetische Wellen können auch elliptisch oder zirkular polarisiert sein, wenn zwei linear polarisierte Wellen überlagert werden.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

Dabei ist $q = 4\pi n_{\mathrm{M}} \left(\lambda \sin\left(\theta_{\mathrm{S}}/2\right)\right)^{-1}$ der Betrag des Streulichtvektors. Die sphärische *Bessel*-Funktion erster Ordnung ist durch $j\left(x\right) = \left[\sin\left(x\right) - x\cos\left(x\right)\right] x^{-1}$ gegeben. Partikel im Größenbereich der Wellenlänge ($d_{\mathrm{K}} > \lambda/2$) zeigen aufgrund der großen Abstände zwischen den einzelnen Streuzentren sowohl konstruktive als auch destruktive Interferenz. Die Beschreibung des weitaus komplexeren Streumusters ist durch die RDG-Theorie nicht abgedeckt. Darüber hinaus ist der Gültigkeitsbereich auf geringe Unterschiede der Brechungsindizes von Medium n_{M} und Partikel n_{P} beschränkt, für die die folgende Bedingung gilt:

$$\left|\left(n_{\mathrm{P}}/n_{\mathrm{M}}\right) - 1\right| \ll 1. \tag{2.37}$$

Zur allgemeinen Beschreibung der Streuung einer ebenen elektromagnetischen Welle an Kugeln beliebiger Größe und Brechungsindizes hat *Gustav Mie* die nach ihm benannte Theorie zur analytischen Lösung der *Maxwell*-Gleichungen der Elektrodynamik entwickelt[41] [139]. Eine umfassende Beschreibung des Lösungswegs ist in [140] zu finden. Die daraus entnommenen Formeln, die für diese Arbeit relevant sind, befinden sich im Anhang A.4.1.

2.2.9 Dynamische Lichtstreuung

Im vorangegangenen Kapitel 2.2.8 ist die Annahme formuliert worden, dass bei der Lichtstreuung eine elastische Streuung der eingehenden elektromagnetischen Welle (ohne Impulsübertrag) erfolgt. Die eingehende und emittierte Strahlung hätten demnach dieselbe Frequenz. Im realen Experiment führt die Bewegung der Streuzentren zu einer Frequenzverbreiterung der Streustrahlung, was auf den sog. *Doppler*-Effekt zurückzuführen ist. Diese Verbreiterung wird bei der dynamischen Lichtstreuung mithilfe der sog. Autokorrelationsfunktion in der Zeitdomäne ausgewertet[42]. Die normierte Intensitäts-Zeit-Korrelationsfunktion ergibt sich aus dem Vergleich der Intensität zum Startzeitpunkt t_0 mit dem zeitlich versetzten Signal $(t_0 + t)$:

$$g_2\left(t\right) = \left\langle I\left(t_0\right) I\left(t_0 + t\right)\right\rangle \left\langle I\left(t_0\right)\right\rangle^{-2}. \tag{2.38}$$

Die Feld-Zeit-Autokorrelationsfunktion einer Probe lässt sich über Addition der Einzelbeträge aller Partikel konstruieren:

$$g_1\left(t\right) = \sum_{\mathrm{i}} \left[\frac{R_{\theta_{\mathrm{S}},i}}{\sum\limits_{\mathrm{j}} R_{\theta_{\mathrm{S}},j}} \exp\left(-D_{\mathrm{T,i}} q^2 t\right)\right] \tag{2.39}$$

und hängt im Wesentlichen vom translatorischen Diffusionskoeffizienten D_{T} ab, der sich aus dem Verhältnis von thermischer Energie E_{th} zum translatorischen Reibungskoeffizienten f_{T} ergibt:

$$D_{\mathrm{T}} = \frac{E_{\mathrm{th}}}{f_{\mathrm{T}}}. \tag{2.40}$$

[41] Die *Maxwell*-Gleichungen bestehen aus acht gekoppelten partiellen Differentialgleichungen erster Ordnung und stellen ein Anfangswertproblem dar, welches in der allgemeinen Form mithilfe numerischer Methoden gelöst werden kann.

[42] Die Auswertung der Signale im Frequenzbereich wird wegen der experimentell begrenzten Auflösung ($\approx 10^7$ Hz bei elektromagnetischen Wellen im sichtbaren Bereich) nicht bevorzugt, da die zu messenden Fluktuationen häufig zu langsam sind.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

Mithilfe der *Stokes-Einstein*-Beziehung[43] kann unter der Annahme kugelförmiger Teilchen D_T in die hydrodynamische Größe d_hyd überführt werden, da in diesem Fall folgender Zusammenhang gilt:

$$f_\mathrm{T} = 3\pi\eta d_\mathrm{hyd}. \tag{2.41}$$

Durch die *Siegert*-Beziehung kann die Verbindung zwischen theoretischer g_1 und gemessener Autokorrelationsfunktion g_2 hergestellt werden:

$$|g_1| = \sqrt{\frac{1}{\beta_\mathrm{G}}(g_2 - B_\mathrm{b})}. \tag{2.42}$$

Hier ist β_G ein Geräteparameter[44] und B_b die Höhe der Basislinie.
Die einfachste Methode zur Auswertung von DLS-Daten ist die Reihenentwicklung der logarithmierten Autokorrelationsfunktion $\ln(g_1)$. Die Koeffizienten erster und zweiter Ordnung werden zur Berechnung des mittleren hydrodynamischen Durchmessers $d_\text{z-Av}$ und des Verteilungsparameters (Polydispersitätsindex, PDI) herangezogen. Eine Beschreibung des Verfahrens ist im Anhang A.4.2 zu finden.

2.2.10 Interpartikuläre Wechselwirkung

Eine Flüssigkeit, in der MNP gleichmäßig räumlich verteilt sind, befindet sich in einem Zustand höherer freier Enthalpie H_E im Vergleich zum entsprechenden Volumenmaterial. Magnetische Partikel sind vor allem bestrebt eine Umwandlung in einen Zustand mit geringerer Streufeldenergie E_d vorzunehmen (siehe dazu 2.1), indem sie energetisch günstigere Überstrukturen bilden[45]. Nur eine ausreichend hohe Energiebarriere kann diesen Prozess verhindern. Aus diesem Grund ist das Vorhandensein ausreichend hoher Energiebarrieren eine notwendige Bedingung zur Herstellung kolloidaler Systeme mit magnetischer Wechselwirkung.

Die Theorien von *Derjaguin*, *Landau* sowie *Verwey* und *Overbeek* beschreiben unabhängig voneinander die elektrostatische Abstoßungs- und Dispersionsenergie. Sie liefern die Grundlage zur Bilanzierung der Wechselwirkungsenergien zwischen zwei Körpern. Aus diesem Grund wird die theoretische Beschreibung der Stabilität von Dispersionen als DLVO-Theorie[46] bezeichnet [143, 144]. Als zwischenpartikuläre Kräfte werden zunächst die elektrostatische Repulsion E_el und die *Van-der-Waals*-Attraktion E_vdW bilanziert. Letztere entsteht zwischen permanenten elektrischen Dipolen und/oder Dipol-induzierten Momenten (*London*-Anziehungspotential zwischen Atomen) und ist erstmals von *Hamaker* durch paarweise Summation aller intermolekularen Wechselwirkungen auch für ausgedehnte kolloidale Partikel berechnet worden[145]. Die Lösung nach diesem Ansatz enthält i.d.R.

[43] Die Verknüpfung der Beweglichkeit $\gamma_\mathrm{D} = {}^1/_{3\pi\eta d_\mathrm{hyd}}$ von Teilchen mit dem Diffusionskoeffizienten D_T wird auch *Einstein-Smoluchowski*-Beziehung genannt.

[44] Der Parameter β wird auch als Kohärenzfaktor bezeichnet, der zwischen 0 und 1 liegt. Er entspricht der normierten mittleren Streuung der Intensität I_S: $\beta = {}^{\langle \Delta I_\mathrm{S}^2 \rangle}/_{\langle I_\mathrm{S} \rangle^2}$.

[45] Die Überstrukturen nehmen zunächst eine Kettenform an. Diese Form ist begünstigt, da der Entmagnetisierungsfaktor N einer Kette gegenüber dem Volumen der Überstruktur deutlich stärker abnimmt [84]. Mithilfe der Gleichung (2.15) wird deutlich, dass somit auch die Streufeldenergie abnimmt. Bei einer hohen Anzahl an Teilchen in der Überstruktur werden vermehrt Ringstrukturen gebildet, um den magnetischen Fluss zu schließen [141].

[46] Die DLVO-Theorie ist später um zusätzliche Wechselwirkungsbeiträge erweitert worden, wie z.B. osmotische, sterische und auch magnetische Kräfte. Diese werden häufig als xDLVO-Theorie bezeichnet, wobei das x auf die erweiterten Terme (engl. *extension*) hinweisen soll [142].

https://doi.org/10.7795/110.20250911

einen geometrischen Term und die sog. *Hamaker*-Konstante A_{KK}, die die Wechselwirkung zwischen den Materialien der Partikel K charakterisiert[47] (abhängig von Dichte und Polarisierbarkeit). Für den Fall zweier sphärischer Partikel, deren Radius r_{K} deutlich größer ist als ihr Abstand s zueinander ($r_{\mathrm{K}} \gg s$), kann folgende Näherungsgleichung zur Berechnung von E_{vdW} angewendet werden:

$$E_{\mathrm{vdW}} = -A_{\mathrm{KK}} \frac{1}{12s}. \tag{2.43}$$

Für größere Abstände s und unterschiedliche Geometrien sind weitere Lösungen vorhanden, die – soweit sie hier Verwendung finden – im Anhang A.5 aufgeführt sind und ansonsten in den Übersichten von *Bushan* [146] und *Elimelech* [147] zu finden sind. Charakteristisch ist, dass E_{vdW} sphärischer Partikel umgekehrt proportional zu deren Abstand abnimmt $\left(E_{\mathrm{vdW}} \propto s^{-1}\right)$.
Die elektrostatische Repulsion entsteht als Folge gleich geladener Partikeloberflächen, die durch verschiedene Prozesse entstehen können[48]. Häufig entstehen Oberflächenladungen durch Absorption bzw. Desorption von Protonen (z.B. an Sauerstoff- oder Hydroxylionen), weshalb der pH-Wert einer Lösung die elektrostatische Wechselwirkung maßgeblich beeinflusst. In einer elektrolytischen Lösung werden diese Ladungen durch Gegenionen kompensiert, was die Bildung von Ionenschichten zur Folge hat. Die innere Schicht (sog. *Stern*-Schicht) besteht aus Ionen, die unmittelbar an der Oberfläche absorbiert werden und einen linearen Potentialabfall hervorrufen. Ab einer bestimmten Entfernung ist die potentielle Energie der Gegenionen geringer als die thermische Energie $k_{\mathrm{B}}T$. Daher schließt sich an die innere Schicht eine diffuse äußere Schicht an, deren Potential nach dem *Boltzmann*-Ansatz exponentiell mit dem Abstand abfällt. Das Potential an der Gleitebene zwischen beiden Schichten entspricht in grober Näherung dem Zetapotential ζ, das z.B. durch Elektrophorese bestimmt werden kann (siehe Kapitel 3.2.2). Die Dichte der Ionenschicht hängt maßgeblich von der Elektrolytkonzentration (Anzahl n_{i} und Ladung z_{i} der Gegenionen außerhalb der Ionenschicht) bzw. der Ionenstärke c_{I} des umgebenden Mediums ab. Als Maß für die Ausdehnung der Schicht[49] gilt die *Debye*-Länge bzw. der reziproke *Debye-Hückel*-Parameter

$$\begin{aligned} \frac{1}{\kappa} &= \sqrt{\frac{\varepsilon_0 \varepsilon_{\mathrm{r}} k_{\mathrm{B}} T}{2e^2 N_{\mathrm{A}} c_{\mathrm{I}}}} \\ \text{mit} \quad c_{\mathrm{I}} &= \frac{1}{2} \sum_{\mathrm{i}} n_{\mathrm{i}} z_{\mathrm{i}}^2, \end{aligned} \tag{2.44}$$

wenn die *Stern*-Schicht δ_* im Vergleich zur *Debye*-Länge dünn ist ($\delta_* \ll \kappa^{-1}$). In Gleichung (2.44) bezeichnet ε_0 die elektrische Feldkonstante, ε_{r} die relative dielektrische Konstante und e die Elementarladung. Nähern sich zwei sphärische Teilchen an, dann führt das Überlappen ihrer Ionenschichten zu einem abstoßenden Potential. Für geringe Krümmungen und einen Teilchenradius, der im Vergleich zur Ionenschicht groß ist ($r_{\mathrm{K}} \gg \kappa^{-1}$), kann das Potential E_{el} näherungsweise wie folgt berechnet werden:

$$E_{\mathrm{el}} = 2\pi \varepsilon_0 \varepsilon_{\mathrm{r}} r_{\mathrm{K}} \zeta^2 \ln\left[1 + \exp\left(-\kappa s\right)\right]. \tag{2.45}$$

Erweiterungen zu E_{el} sind im Buch von *Sonntag* [148] umfangreich beschrieben und zusätzlich im Anhang A.5.2 zu finden.

[47] Findet die Wechselwirkung in einem Medium statt, muss auch die Wechselwirkung zu den Lösungsmolekülen bei der Bestimmung der *Hamaker*-Konstante berücksichtigt werden (siehe dazu im Anhang A.5.1).
[48] Ladungen an der Oberfläche von Teilchen können durch Dissoziation oder Ionisierung von Oberflächengruppen, Absorption von Ionen/Molekülen aus der Lösung oder Kristalldefekten entstehen.
[49] Die *Debye*-Länge gibt jenen Abstand an, bei dem das Potential auf den e-ten Anteil abgefallen ist.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

Da MNP durch Beschichtung (z.B. Polymere) zusätzlich eine sterische Stabilisierung erfahren, muss diese Abstoßungsenergie ebenfalls in der Gesamtbilanz berücksichtigt werden. Für geringe Deformationen kann das einfache Modell des elastischen Stoßes bei Kenntnis der Elastizität E_{ela} der Hülle[50] verwendet werden:

$$E_{\mathrm{st}} = \frac{E_{\mathrm{ela}}}{1.325}\left(\delta_{\mathrm{H}} - \frac{s}{2}\right)^{5/2}\left(r_{\mathrm{K}} + \delta_{\mathrm{H}}\right)^{1/2}. \tag{2.46}$$

Der wesentliche Wechselwirkungsbeitrag, der einer Stabilisierung von MNP-Suspensionen entgegenwirkt, ist die magnetische Dipol-Dipol-Wechselwirkungsenergie $E_{\mathrm{dd}} = \frac{\mu_0}{2\pi}\mu_1\mu_2 s^{-3}$. Wie in Abschnitt 2.1 bereits ausgeführt, nimmt E_{dd} mit s^{-3} ab und ist bezüglich der Fernwirkung $E_{\mathrm{vdW}} \propto s^{-1}$ deutlich unterlegen. Dennoch kann E_{dd} zwischen MNP mit großem magnetischen Moment μ deutlich höher sein, als alle anderen Energiebeiträge. Demzufolge neigen solche MNP zur Instabilität. Die sterische Stabilisierung durch die repulsive Energie E_{st} kann durch eine entsprechende Dicke der Partikelhülle δ_{H} erhöht werden. Dagegen hängt die elektrostatische Stabilisierung durch E_{el} stark von der Umgebung ab, da die Reichweite (*Debye*-Länge κ^{-1}) durch die Ionenstärke c_{I} und die Oberflächenladung der Partikel durch den pH-Wert bestimmt werden.

Ob eine Energiebarriere hoch genug ist, hängt von der mittleren thermischen Energie $\langle E_{\mathrm{th}}\rangle$ im System ab. Wenn die Gesamtenergie das Zehnfache von $\langle E_{\mathrm{th}}\rangle$ beträgt, geht man davon aus, dass die Wahrscheinlichkeit für die Überwindung der Barriere ausreichend gering ist und das kolloidale System in einem (meta-)stabilen Zustand verbleibt [151]. Darüber hinaus wird die Häufigkeit der Kollisionen auch vom mittleren Abstand $\langle s\rangle$ der MNP bestimmt. Dieser kann z.B. aus der Anzahl der MNP pro Einheitsvolumen N_{EV} berechnet werden[51].

$$\langle s\rangle = N_{\mathrm{EV}}^{-1/3} - d_{\mathrm{K}}. \tag{2.47}$$

2.3 Trennung von Nanopartikeln

Forschung und Entwicklung in vielen wissenschaftlichen Disziplinen haben bis heute eine Reihe von Separationsmethoden hervorgebracht (z.B. Chromatographie, Ultra-Zentrifugation oder Elektrophorese). Eine allgemeine Beschreibung zur Klassifizierung der verschiedenen Verfahren ist erstmals durch *Giddings* erfolgt [152], der die selektive Bewegung von Komponenten in einer Probe auf zwei manipulative Einflussgrößen reduziert hat: das chemische Potential $\boldsymbol{\mu}_{Eges}$ und die Strömung $\mathbf{v}_0$. Form und Überlagerung dieser beiden Größen im Raum beeinflussen maßgeblich den Separationsprozess und ermöglichen darüber hinaus die Einteilung der Separationsverfahren in verschiedene Kategorien.
Bei Trennungen mit kontinuierlichem Flüssigkeitsstrom bietet es sich aus vielerlei Gründen (verbesserte Analytik an uniformierten Proben, Prozesskontrolle, Optimierung der Trennung, etc.) an, die eluierenden Partikel direkt zu untersuchen. Besonders vielversprechend ist daher die kombinierte Anwendung von Trenn- und Detektionsverfahren. Dabei werden unmittelbar am Auslass des Trennmoduls eine oder mehrere Messgeräte angeschlossen, die das Trennergebnis (quasi) in Echtzeit liefern. Durch statistische Dispersions- und mechanische Durchmischungseffekte geht jedoch

[50] Das Elastizitätsmodul (oder Elastizitätskoeffizient, Zugmodul oder auch *Youngscher*-Modul zu Ehren des englischen Physikers *Young*) ist ein Materialkennwert, der die Verformung bei linear elastischem Verhalten beschreibt. Für Polymere und biologische Membranen beträgt $E_{ela} \approx 1$ MPa [149, 150].
[51] Die Anzahl N_{EV} kann z.B. aus der Eisenkonzentration $c\,(\mathrm{Fe})$ abgeleitet werden, wenn Partikelgröße V_{K} und Kristallstruktur (z.B. Fe_3O_4) bekannt sind (siehe dazu Abschnitt 3.1.2).

https://doi.org/10.7795/110.20250911

jeder Informationsgewinn durch zusätzliche Detektoren mit einer Abnahme von Auflösung und Signalübereinstimmung (zwischen den Detektoren) einher. Die Auswirkungen des zuletzt genannten Effekts können durch eine nachträgliche Korrektur der Signale weitgehend minimiert werden.

2.3.1 Gleichgewichtszustand und chemisches Potential

In Abschnitt 2.1 ist bereits die freie Enthalpie G_E als Maß für die Triebkraft von Umbildungsprozessen in geschlossenen Systemen eingeführt worden. In einem offenen System führt auch die Umverteilung von n Teilchen mit identischen Eigenschaften (z.B. MNP) zu einer Änderung von G_E. Für den isobaren, isothermen Prozess gilt dann:

$$\mathrm{d}G_\mathrm{E}|_{T,p} = \mu_\mathrm{c}\ \mathrm{d}n. \tag{2.48}$$

Die Größe μ_c wird dabei als chemisches Potential bezeichnet und beschreibt das Umbildungsbestreben eines Stoffes; hier MNP. Das chemische Potential ist dabei definiert als die potentielle Energie pro Mol (Einheit: J/mol)[52]. In einem externen Feld mit der potentiellen Energie $E_\mathrm{ex} = \mu_\mathrm{c,ex} N_\mathrm{A}^{-1}$ gilt:

$$\mu_\mathrm{c} = \mu_\mathrm{c,0} + \mu_\mathrm{c,ex} + N_\mathrm{A} k_\mathrm{B} T\ \ln(c). \tag{2.49}$$

Dabei ist $\mu_\mathrm{c,0}$ das Standardpotential. Die enthaltene *Avogadro*-Konstante ist definiert als die Teilchenzahl pro Stoffmenge mit dem Wert $N_\mathrm{A} \approx 6.022 \cdot 10^{23}\ \mathrm{mol}^{-1}$. Der Term $N_\mathrm{A} k_\mathrm{B} T\ \ln(c/c_0)$ beschreibt den Beitrag der Entropie. Diese nimmt zu, wenn die Konzentration der MNP ansteigt. Dies bedeutet, dass in einem Raum, in dem ein externes Feld eine Ordnung herstellt (z.B. bei einer Trennung von MNP), immer auch ein entropischer Transport stattfinden kann, der dieser Ordnung entgegen wirkt.
Findet ein Teilchenaustausch z.B. nur zwischen den zwei offenen Systemen α und β statt, so bilden diese zusammen ein geschlossenes System (siehe Abbildung 2.6). Für den Gleichgewichtszustand gilt entsprechend Gleichung (2.11) in diesem Fall [152]

$$\mathrm{d}G_\mathrm{E} = \mathrm{d}G_\mathrm{E}^\alpha + \mathrm{d}G_\mathrm{E}^\beta = \left(\mu_\mathrm{c}^\beta - \mu_\mathrm{c}^\alpha\right)\ \mathrm{dn} = 0. \tag{2.50}$$

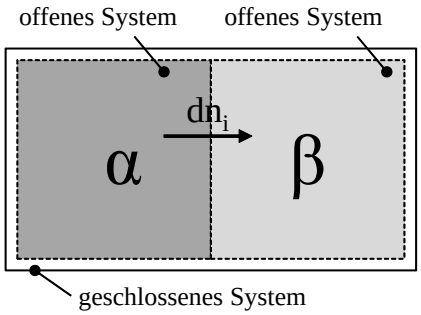


Abbildung 2.6: Zwei offene Systeme α und β können dn_i Mol der Komponente i austauschen. Zusammen bilden α und β ein geschlossenes System.

[52] Das chemische Potential wird in der englischsprachigen Literatur häufig in der Einheit Gibbs angegeben.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

Mithilfe der Gleichung (2.49) folgt für den Verteilungskoeffizient K_{eq} [152]:

$$\begin{aligned} K_{\mathrm{eq}} = \left(\frac{c^{\beta}}{c^{\alpha}}\right)_{\mathrm{eq}} &= \exp\left(\frac{-\Delta\mu_{\mathrm{c},0} - \Delta\mu_{\mathrm{c,ex}}}{N_{\mathrm{A}} k_{\mathrm{B}} T}\right) \\ \text{mit} \quad \Delta\mu_{\mathrm{c},0} &= \mu^{\beta}_{\mathrm{c},0} - \mu^{\alpha}_{\mathrm{c},0} \\ \text{und} \quad \Delta\mu_{\mathrm{c,ex}} &= \mu^{\beta}_{\mathrm{c,ex}} - \mu^{\alpha}_{\mathrm{c,ex}}. \end{aligned} \tag{2.51}$$

2.3.2 Bewegungsgleichung der Partikel während der Trennung

Auch kolloidale MNP sind allen Kräften ausgesetzt, die auch die Bewegung makroskopischer Körper bestimmen. Demzufolge wirkt auch die Reibungskraft $\mathbf{F}_{\mathrm{D}} = -f_{\mathrm{T}}\ (\mathbf{v} - \mathbf{v}_0)$ der MNP-Bewegung entgegen. Dabei ist $\mathbf{v}_0$ die Transportströmung und $\mathbf{v}$ die MNP-Geschwindigkeit der MNP durch das Medium. Der Reibungskoeffizient f_{T} ist für kugelförmige MNP mit Gleichung (2.41) bereits angegeben worden. Zur Beschreibung der Bewegung einer Vielzahl von MNP bei der Trennung wird die molekulare Transportgleichung aufgestellt [152]:

$$c M_{\mathrm{mol}} \dot{\mathbf{v}} = -c \nabla \boldsymbol{\mu}_{\mathrm{c}} - f_{\mathrm{T}} N_{\mathrm{A}} c\ (\mathbf{v} - \mathbf{v}_0)\,. \tag{2.52}$$

Dabei beschreibt M_{mol} die molare Masse der transportierten MNP und $\nabla\boldsymbol{\mu}_{\mathrm{c}}$ die effektive Kraft auf ein Mol der MNP. Die Stoffmenge der MNP, die bei der Trennung pro Zeiteinheit durch eine Einheitsfläche transportiert werden, bzw. die Strömungsdichte der MNP, ist durch $c\mathbf{v}$ gegeben. Für $c\mathbf{v}$ ergibt sich im stationären Fall[53] $\dot{\mathbf{v}} = 0$ und durch Einsetzen von Gleichung (2.49) in Gleichung (2.52) folgender Zusammenhang:

$$c\,\mathbf{v} = -\frac{c}{f_{\mathrm{T}} N_{\mathrm{A}}} \left(\nabla\boldsymbol{\mu}_{\mathrm{ex}} + \nabla\boldsymbol{\mu}_0\right) - \frac{k_{\mathrm{B}} T}{f_{\mathrm{T}}} \nabla\mathbf{c} + \mathbf{v}_0. \tag{2.53}$$

Die vektorielle Ausrichtung von $\mathbf{v}_0$ zu $\nabla\boldsymbol{\mu}_{ex}$ sowie deren Ausprägung ($\mathbf{v}_0 = 0$ oder $\mathbf{v}_0 \neq 0$ bzw. $\boldsymbol{\mu}_{ex}$ kontinuierlich oder diskontinuierlich) nutzte *Giddings* für die allgemeine Klassifizierung von Trennverfahren. Er hat erkannt, dass die selektive Bewegung der Partikel, hervorgerufen durch den Feldgradienten $\nabla\boldsymbol{\mu}_{ex}$, zu einer vergleichsweise geringen Geschwindigkeit $\mathbf{v}$ führt. Darüber hinaus ist die Wirkung von $\nabla\boldsymbol{\mu}_c$ in den meisten Trennungen auf kurze Entfernungen beschränkt. Dagegen ist die Transportströmung $\mathbf{v}_0$ zwar nicht selektiv, kann aber hohe Geschwindigkeiten (Größenordnungen über $\mathbf{v}_0$) über lange Entfernungen problemlos bereitstellen. In vielen Trennungen wird eine senkrechte Ausrichtung von $\mathbf{v}_0$ zu $\mathbf{v}$ gewählt, da somit die räumliche Trennung von unterschiedlichen Partikeln erheblich verstärkt werden kann. Voraussetzung dafür ist, dass $\mathbf{v}_0$ entlang der Anreicherungsachse variiert.

In den meisten Flusssystemen ist die Strömungsgeschwindigkeit $\mathbf{v}_0$ räumlich nicht konstant, weshalb Partikel in Abhängigkeit von der Position mit unterschiedlichen Flussraten transportiert werden. In einfachen Geometrien kann die Geschwindigkeitsverteilung berechnet werden, wenn keine Turbolenzen (Verwirbelungen) auftreten. Für die laminare Kapillarströmung v_{Kap} (mit Radius $r_{\mathrm{Kap}} = x$)

[53] Sind die treibende Kraft und der Reibungskoeffizient konstant sowie Geschwindigkeit und Position zum Startzeitpunkt gleich Null, gilt für die Einschwingzeit t_{eq} des exponentiellen Sättigungsprozesses: $t_{eq} = m/f_{\mathrm{T}}$ [152]. Die Zeit bis zum Erreichen eines stationären Zustands $\dot{\mathbf{v}} = 0$ liegt für Nanopartikel im Bereich von 0.1 ps bis 10 µs und ist daher für die hier zu untersuchenden Prozesse zu vernachlässigen.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

und die laminare Strömung zwischen zwei Platten v_{Rec} (im Abstand $w = x$) ist die Geschwindigkeit in Abhängigkeit vom Wandabstand y durch folgende Gleichungen gegeben:

$$\begin{aligned} v_{\mathrm{Kap}}(y) &= 2\langle v_0\rangle \left[2\,(y/x) - (y/x)^2\right], \\ v_{\mathrm{Rec}}(y) &= 6\langle v_0\rangle \left[y/x - (y/x)^2\right]. \end{aligned} \tag{2.54}$$

Für weitaus komplexere Systeme gibt es verschiedene Ansätze das Strömungsverhalten von Flüssigkeiten zu beschreiben [153]. In der Chromatographie werden häufig Kugelschüttungen gepackter Säulen zur Trennung verwendet. Die allgemeine Struktur dieser Säulen wird oft mit der Porosität beschrieben:

$$\varepsilon_{\mathrm{P}} = (V_{\mathrm{T}} - N \cdot V_{\mathrm{P}})\,/V_{\mathrm{T}}, \tag{2.55}$$

die aus dem Volumen der Trennsäule $V_{\mathrm{T}} = A_{\mathrm{T}} \cdot L_{\mathrm{T}}$ und der enthaltenen Kugeln $N \cdot V_{\mathrm{P}}$ resultiert. Im Idealfall erhält man für undurchlässige Partikel eine hexagonale Kugelpackung mit der Raumerfüllung $1 - \varepsilon_{\mathrm{P}} = \sqrt{2}\pi/6 = 0.74$. Bei breiten Säulen (Säulendurchmesser $d_{\mathrm{T}} > 10 d_{\mathrm{P}}$) wird ε_{P} üblicherweise mit 0.35 bis 0.4 angegeben[54] [154]. Die mittlere Strömungsgeschwindigkeit in den Poren der Kugelschüttung ergibt sich demnach aus der verwendeten Flussrate $\dot{V}$, dem Säulenquerschnitt A_{T} und ε_{p}:

$$\langle v_0\rangle = \dot{V}/\varepsilon_{\mathrm{P}} A_{\mathrm{T}}. \tag{2.56}$$

Zur Beschreibung der Geschwindigkeitsverteilung in gepackten Säulen hat sich das Kapillarmodell in vielen technischen Fragestellungen als hilfreich erwiesen [155, 156]. Dabei wird die Struktur der Kugelschüttung durch ein equivalentes Bündel parallel-geschalteter Kapillaren einheitlicher Größe ersetzt. Dazu wird zunächst der sog. hydraulische Radius r_{h} der Kugelpackung mit dem Kugeldurchmesser d_{P} bestimmt[55]. Er stellt das Verhältnis zwischen freiem Volumen und benetzter Oberfläche in der Säule dar. Mit der Porosität ε_{P} und der spezifischen Oberfläche einer Kugelschüttung $S_v = 6\,(1 - \varepsilon_{\mathrm{p}})\,/d_{\mathrm{P}}$ kann r_{h} schließlich berechnet werden [155]:

$$r_{\mathrm{h}} = \epsilon_0/S_v = \frac{d_{\mathrm{P}}}{6}\frac{\varepsilon_{\mathrm{P}}}{(1-\varepsilon_{\mathrm{P}})}. \tag{2.57}$$

Der effektive Durchmesser d_{Kap} der irregulär geformten Poren der gepackten Säule entspricht laut Definition dem vierfachen hydraulischen Radius r_{h} und kann mit Gleichung (2.54) zur Berechnung der Geschwindigkeitsverteilung v_{Kap} verwendet werden [156]. Von daher kann als Faustregel (mit $\epsilon_{\mathrm{P}} \approx 0.4$) angenommen werden, dass der effektive Porendurchmesser d_{Kan} in etwa dem Kugelradius r_{P} der Kugelschüttung entspricht.
Die Berechnung der Geschwindigkeitsverteilung ist nur unter der Annahme laminarer Strömungsbedingungen in der einfachen analytischen Form möglich. Der Übergang zur turbolenten Strömung kann mithilfe der *Reynolds*-Zahl abgeschätzt werden. Für gepackte Säulen ist die *Reynolds*-Zahl definiert als:

$$Re = \frac{\langle v_{\mathrm{T}}\rangle\ \rho\ d_{\mathrm{P}}}{\eta\ (1-\varepsilon_{\mathrm{P}})}, \tag{2.58}$$

dabei ist $\langle v_{\mathrm{T}}\rangle = \dot{V}/A_{\mathrm{T}}$ die mittlere Flussgeschwindigkeit der Trennsäule ohne stationäre Phase

[54] Die Porosität einer Trennsäule hängt maßgeblich von der Beschaffenheit (porös/undurchlässig) und Art des Einbringens der Partikel ab. Im Idealfall erhält man für undurchlässige Partikel eine hexagonale Kugelpackung mit $\varepsilon_{\mathrm{P}} = 0.26$. Die lockere regelmäßige Packung hat dagegen eine Porosität von $\varepsilon_{\mathrm{P}} = 1 - \pi/6 = 0.476$.
[55] Der hydraulische Radius entspricht nicht dem hydraulischen Durchmesser, der laut Definition von der Form eines Kanals abhängt.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

und ρ die Dichte des Mediums. Aus empirischen Untersuchungen folgt, dass die Strömung in einer Kugelschüttung für $Re < 10$ laminar ist [157, 158]. Für die Rohrströmung ergibt sich die *Reynolds*-Zahl hingegen aus der mittleren Rohrströmung $\langle v_0 \rangle$ und dem Rohrdurchmesser d_{Kap} entsprechend Gleichung (2.59):

$$Re = \langle v_0 \rangle \, \rho \, d_{\mathrm{Kap}} / \eta. \tag{2.59}$$

Der kritische Wert, der den Übergang zur turbolenten Strömung markiert, liegt bei $Re = 2\,040$ [159].
Da die Partikel keine diskrete Position im Geschwindigkeitsprofil einnehmen, sondern entsprechend Gleichung (2.51) exponentiell verteilt sind[56], ist es hilfreich die mittlere Geschwindigkeit der Partikel $\langle v_{\mathrm{P}} \rangle$ zu berechnen:

$$\langle v_{\mathrm{P}} \rangle = \frac{\int\limits_x c_\beta \left(x \right) v \left(x \right)}{\int\limits_x c_\beta \left(x \right)}. \tag{2.60}$$

Das Verhältnis von mittlerer Partikelgeschwindigkeit $\langle v_{\mathrm{P}} \rangle$ und der Geschwindigkeit des Trägerstroms v_0 wird als Retentionsverhältnis $R = \langle v_{\mathrm{P}} \rangle / v_0$ bezeichnet. Partikel unterschiedlicher Eigenschaften, die sich hinsichtlich ihres chemischen Potentials unterscheiden, bewegen sich demzufolge mit unterschiedlichen Wanderungsgeschwindigkeiten durch die Trennsäule und verlassen diese nach der Retentionszeit t_{R}. Bestandteile, die ungehindert die Säule passieren, verlassen diese nach der sog. Totzeit t_0. Somit kann R auch experimentell bestimmt werden, indem t_0 und t_{R} mit einem nachfolgenden Detektor gemessen werden.

2.3.3 Dispersionseffekte bei der Trennung und Detektion von Nanopartikeln

Infolge statistischer Dispersions- und mechanischer Durchmischungseffekte wird ein rechteckförmiger Probenimpuls bei der Passage einer Separationsanlage bzw. ihrer Systemkomponenten (Injektion, Trennsäule, Verbindungselemente, Überführungkapillaren, Flusszellen der Detektoren) verbreitert. Die Breite der Verteilung einer separierten Partikelfraktion wird durch die Dispersion bzw. Varianz σ^2_{ges} charakterisiert. Nach den Regeln der Wahrscheinlichkeitsrechnung entspricht σ^2_{ges} der Summe der Einzelvarianzen der Systemkomponenten i, die entweder einer *Gauss*-Verteilung σ_{gau} entsprechen oder exponentieller Natur τ_{exp} sind (siehe Abbildung 2.7):

$$\sigma^2_{\mathrm{ges}} = \sum_{\mathrm{i}} \tau^2_{\mathrm{exp}} + \sum_{\mathrm{i}} \sigma^2_{\mathrm{gau}}. \tag{2.61}$$

Die *Gauss*-förmige Dispersion, die während der Trennung entsteht, hängt vom Aufbau der Trenn-

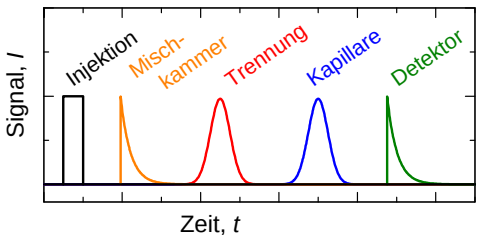


Abbildung 2.7: Beitrag einzelner Komponenten einer chromatographischen Anlage zur Dispersion (nach [170]).

[56] Die Konzentration c_α und das Potential $\mu_{Eex,\alpha}$ sollen in diesem Zusammenhang die Maximalwerte an der Kanalwand darstellen. Damit sind $c_\beta \left(x \right)$ und $\mu_{Eex,\alpha} \left(x \right)$ Funktionen des Abstandes x.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

säule ab und wird in offenen Kanälen der Länge l_{Kan} ohne stationäre Phase hauptsächlich von der Partikelgrößenverteilung σ_{K} beeinflusst [160–162]:

$$\sigma^2_{\mathrm{gau,Kan}} = \left(S_d\, V_{\mathrm{Kan}} \sigma_{\mathrm{K}}\right)^2 . \tag{2.62}$$

V_{Kan} beschreibt in diesem Zusammenhang das freie Volumen im Trennkanal. S_d steht für die Selektivität des Separationsverfahrens (bei der AF^4 ist $S_d = 3$). In gepackten Säulen verbreitert sich ein Probenimpuls aufgrund des zusätzlichen Mehrwegeffekts[57], der durch die Kugelpackung entsteht (Packungskonstante λ_{Pack}), die *Brown*sche Bewegung der Partikel in Strömungsrichtung (Labyrinthfaktor $\gamma_{\mathrm{Laby}} = 0.45 + 0.55\varepsilon_P$ [156]) sowie die reduzierte Beweglichkeit der Partikel bei Kontakt mit der stationären Phase (Verzögerungsfaktor k). *Van Deemter* hat die bis heute am häufigsten verwendete und genaueste Gleichung [163] zur Beschreibung der Dispersion in gepackten Trennsäulen mit der Länge l_{Kan} in Abhängigkeit der Fließgeschwindigkeit entwickelt[58] [156]:

$$\sigma^2_{\mathrm{gau,Kan}} = V^2_{\mathrm{R}}/l_{\mathrm{Kan}} \left\{2\lambda_{\mathrm{Pack}} d_{\mathrm{P}} + 2\gamma_{\mathrm{Laby}} d_{\mathrm{P}} v_0 + 0.05 k d^2_{\mathrm{P}} / \left[(1+k)^2 D\right] / v_0\right\} . \tag{2.63}$$

Zusätzlich zu den Dispersionseffekten während des Trennprozesses treten sogenannte Außensäuleneffekte (engl. *extra column effects*) auf, die durch die Injektion, Verbindungsleitungen, Totvolumina, Detektorzellen und durch Zeitkonstanten bei der Datenerfassung verursacht werden.
Die Dispersion in den Verbindungsleitungen entsteht durch das parabolische Flussprofil (siehe Gleichung (2.54)), welches sich in Kapillaren der Länge l_{Kap} bei laminarer Strömung ausbildet. Unter Vernachlässigung longitudinaler Dispersionseffekte ergibt sich bei einer Flussrate $\dot{V}$ die *Gauss*-förmige Volumendispersion [164] aus folgender Gleichung:

$$\sigma^2_{\mathrm{gau,Kap}} = \frac{\pi l_{\mathrm{Kap}} r^4_{\mathrm{Kap}} \dot{V}}{24 D}. \tag{2.64}$$

Die Theorie zur Dispersion in Detektorzellen ist weitaus komplizierter. Zusätzlich zur parabolischen Geschwindigkeitsverteilung werden weitere Effekte wirksam, die von der Geometrie der Flusszelle abhängen (siehe Abbildung 2.8). Im Extremfall können Detektorzellen – aber auch Totvolumina (z.B. in Verbindungsstücken oder am Detektoreinlass) – als ideale Mischkammern mit dem Volumen V_{Det} angesehen werden. Die turbulente Durchmischung führt zu einem exponentiellen zeitabhängigen

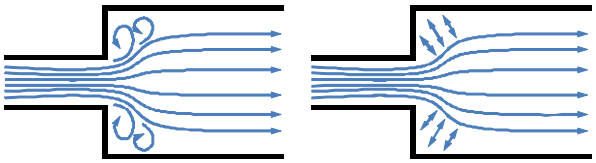


Abbildung 2.8: Links: Teile der Detektorkette des chromatographischen Systems, in denen Turbolenzen auftreten, verhalten sich wie Mischkammern. **Rechts:** Bei geringen Strömungsgeschwindigkeiten gelangen Probenbestandteile nur durch Diffusion in das Totvolumen (Diffusionskammern).

[57] In einer gepackten Trennsäule können Partikel nicht auf geradem Wege die Trennsäule passieren. Sie sind durch die Kugelpackung auf einen gewundenen Weg gezwungen. Dieser ist entsprechend länger, als der direkte Weg durch die Säule.

[58] Die Trennleistung einer Säule wird in der Chromatographie mit der Trennstufenhöhe H_{Chr} beschrieben und ergibt sich aus der Längenvarianz σ^2_l bezogen auf die Säulenlänge l. Volumen- σ_V und Längenvarianz σ_l stehen wie folgt in Verbindung: $(\sigma_V/V_{\mathrm{ret}})^2 = (\sigma_l/l)^2$.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

Beitrag mit der Dispersionskonstanten $\tau_{\mathrm{exp,Det}}$ [165, 166]:

$$\tau^2_{\mathrm{exp,Det}} = V^2_{\mathrm{Det}}/C. \tag{2.65}$$

Die Konstante C steht für den sog. Dispersionsfaktor, der für ideale Mischkammern mit exponentiellem Verhalten den Wert 1 annimmt. Ist das Übertragungsverhalten rechteckförmig (keine Durchmischung), ist $C = 12$. Bei einer (diffusionsdominierten) *Gauss*-Form ist $C = 36$. In realen Systemen, die häufig eine Kombination von *Gauss*- und exponentiellem Verhalten aufweisen, wird üblicherweise $C \approx 4$ angenommen [167, 168].
Eine abrupte Änderungen im Durchmesser (z.B. an Verbindungsstücken) kann ebenfalls eine Durchmischung hervorrufen. Die Dispersion bei reinem Diffusionstransport zwischen dem dünnen Strömungsvolumen und dem umgebenden Medium hängt daher von den Durchmessern der Kapillaren 1 und 2, der Flusrate $\dot{V}$ und der Diffusionskonstante des Analyten D ab [166]:

$$\tau^2_{\mathrm{exp,Det}} = \left(\frac{r^2_{\mathrm{Kap,1}} - r^2_{\mathrm{Kap,2}}}{2D} \dot{V} \right)^2. \tag{2.66}$$

Neben den physikalischen Einflussgrößen kann eine Dispersion auch durch die Art der Datenerfassung verursacht werden. Schmale Peaks erfordern eine hohe Abtastrate f_{samp} und eine geeignete Frequenzfilterung (Grenzfrequenz $f_{\mathrm{filt}} = f_{\mathrm{samp}}/2$). Beide Größen haben einen Einfluss auf die Dispersion [169] [170]:

$$\tau^2_{\mathrm{exp,Det}} = \dot{V}^2 \left(2\pi f_{\mathrm{filt}} \sqrt{12} \right)^{-2} \quad \text{und} \quad \tau^2_{\mathrm{exp,Det}} = \dot{V}^2 \left(2\pi f_{\mathrm{sampl}} \sqrt{12} \right)^{-2}. \tag{2.67}$$

Die Gleichung für die Abtastrate gilt nur unter der Annahme, dass das Signal zwischen zwei Datenpunkten gemittelt wird. Ansonsten würde die Abtastung keine Auswirkung auf die Dispersion haben [171].
Als Faustregel gilt, dass die Detektor-Dispersion gegenüber der Gesamtdispersion eines eluierenden Peaks klein sein sollte; d.h. $\approx 10\%$ des unverschmierten Peaks entsprechen sollte. Generell kann angenommen werden, dass die Detektor-Dispersion dem geometrischen Detektenorvolumen entspricht, sofern keine Totvolumina vorhanden sind [172].

2.3.4 Dispersionskorrektur

Besonders bei der Verwendung mehrerer Detektoren können sich die Dispersionsbeiträge entsprechend Gleichung (2.61) derart aufsummieren, dass die zeitliche Zuordnung der einzelnen Detektorsignale nicht mehr eindeutig ist. Um die Detektorsignale dennoch in Übereinstimmung zu bringen, kann das Messsignal eines vorderen Detektors $x\,(t)$ mit geringer Dispersion nachträglich entsprechend verbreitert (oder verschmiert) werden[59]. Mithilfe einer bekannten Verschmierungsfunktion $X\,(t - \tau_t)$ wird durch eine Faltungsoperation das Messsignal $x\,(t)$ verschmiert [173, 174]:

$$y(t) = x * X = \int_{-\infty}^{+\infty} x\,(t)\, X\,(t - \tau_t)\ \mathrm{d}\tau_t. \tag{2.68}$$

[59] Es ist auch möglich das breitere Messsignal eines hinteren Detektors zu entschmieren. Da die Entschmierung erfahrungsgemäß zu numerisch instabilen und unphysikalischen Resultaten führt, wird in dieser Arbeit darauf verzichtet [173].

https://doi.org/10.7795/110.20250911

Da die Dispersion entsprechend Gleichung (2.61) exponentielle und *Gauss*-förmige Beiträge besitzt, ist es in der chromatographischen Signalverarbeitung üblich die Verschmierung mit einer exponentiell-modifizierten *Gauss*-Funktion (EMG) durchzuführen. Die EMG-Funktion ist gegeben durch die Gleichung [175]:

$$X(t) = \frac{A}{2\tau_{\mathrm{exp}}} \exp\left(\frac{\sigma_{\mathrm{gau}}^2}{2\tau_{\mathrm{exp}}^2} - \frac{t - t_{\mathrm{R}}}{\tau_{\mathrm{exp}}}\right)\left[1 - \mathrm{erf}\left(\frac{\sigma_{\mathrm{gau}}}{\sqrt{2}\tau_{\mathrm{exp}}} - \frac{t - t_{\mathrm{R}}}{\sqrt{2}\sigma_{\mathrm{gau}}}\right)\right]. \tag{2.69}$$

Dabei skaliert A die Amplitude. Der Parameter t_{R} ermöglicht es den Zeitversatz zwischen den Detektoren zu berücksichtigen.

2.4 Messunsicherheit

Für einen objektiven Vergleich von Messergebnissen sowie für Entscheidungen, die auf Grundlage von Messergebnissen zu treffen sind, ist es unerlässlich, die Zuverlässigkeit des Ergebnisses – die Messunsicherheit – zu berücksichtigen. Die Messunsicherheit gibt Hinweise auf die Qualität und Zuverlässigkeit gemessener Größen. Sie markiert den Streubereich, in dem der wahre Wert der Messgröße mit einer definierten Wahrscheinlichkeit zu erwarten ist. Schließt man grobe Fehler bei der Messung aus, kann die Abweichung vom wahren Wert Y zufällig oder systematisch auftreten [176]. Systematische Messabweichungen können häufig identifiziert und eliminiert werden[60], indem sie als Korrekturfaktoren in das Ergebnis eingehen [177]. Abweichungen, die nach der Korrektur aufgrund zufälliger Einflüsse oder unvollkommener Korrektur entstehen, verbleiben als Unsicherheit u und müssen daher dem Ergebnis als Zusatzinformation beigefügt werden. Die Messunsicherheit ist somit definiert als ein „Kennwert, der zusammen mit dem Messergebnis angegeben wird [...] und den Bereich der Werte charakterisiert, die der Messgröße vernünftigerweise zugeschrieben werden können“ (Internationales Wörterbuch der Metrologie) [178].

Die allgemein akzeptierte Richtlinie zur Bestimmung der Messunsicherheit der Messgröße Y ist im ISO-Leitfaden *Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement* (GUM) festgehalten[61]. Dieser Leitfaden verfolgt das Ziel Regeln für eine einheitliche Angabe von Messunsicherheiten bereitzustellen [179].

2.4.1 Ablauf der Messunsicherheitsbetrachtung

Der Ablauf einer Messunsicherheitsbetrachtung nach dem GUM-Leitfaden kann im Wesentlichen in folgende Hauptschritte unterteilt werden:

- Aufstellen eines mathematischen Modells der Messung,

[60] Die Empfindlichkeit des Messverfahrens bestimmt, ob systematische Messabweichungen identifiziert werden können oder ob sie vom Rauschen der zufälligen Messabweichungen verdeckt werden.

[61] Die GUM-Norm gibt seit dem Erscheinen im Jahre 1993 erstmals ein einheitliches Verfahren vor, das die Messwertunsicherheit als Summe aller statistischen und nicht-statistischen Einflussgrößen definiert. Eine Überarbeitung der Norm erfolgte in den Jahren 1995 [179], 2008 und 2011. Es sind u.a. zwei Beiblätter verfasst worden, die die Anwendung der Monte-Carlo-Methode zur Bestimmung der Messunsicherheit beschreiben [180] und eine Vielzahl an Ausgangsgrößen berücksichtigen [181]. Seit dem Jahr 2014 befindet sich die GUM-Norm in einem Revisionsprozess.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

- Bestimmung der Messunsicherheiten aller relevanten Eingangsgrößen,
- Berechnung der Messunsicherheit der Messgröße aus den Messunsicherheiten der Eingangsgrößen,
- Angabe des vollständigen Messergebnisses.

Mathematisches Modell der Messung

Sehr häufig wird eine Messgröße Y nicht direkt gemessen, sondern ergibt sich durch n Eingangsgrößen X_i aus einem funktionalen Zusammenhang[62]:

$$Y = f\left(X_1, X_2, ..., X_\mathrm{n}\right). \tag{2.70}$$

Das mathematische Modell wird i.d.R. aus den physikalischen Grundlagen des Verfahrens abgeleitet. In besonderen Fällen kann auch nur ein Algorithmus oder ein empirisch ermittelter Zusammenhang verwendet werden [182]. Durch das Aufschlüsseln des funktionalen Zusammenhangs werden die Eingangsgrößen identifiziert, die zunächst als potentielle Unsicherheitsquellen zu betrachten sind. Aus diesem Grund wird im GUM der funktionale Zusammenhang nicht mehr auf den wahren Messwert Y bezogen, sondern verwendet im statistischen Sinne den wahrscheinlichsten Wert, den sog. besten Schätzwert $y = f\left(x_1, x_2, ..., x_\mathrm{n}\right)$. Durch die unzureichende Kenntnis der Eingangsgrößen X_i werden diese als Wahrscheinlichkeitsverteilungen aufgefasst, für die der arithmetische Mittelwert i.d.R. den besten Schätzwert x_i darstellt.
Das mathematische Modell muss nicht alle Größen explizit erfassen, die Einfluss auf die Messung haben. Dies gilt z.B. für Umgebungsbedingungen, wie Temperatur oder Druck, die ansonsten während jeder Messung erfasst werden müssten. Dennoch können Schwankungsbreiten für die relevanten Einflussgrößen angegeben werden, die in der Unsicherheitsfortpflanzung der Eingangsgrößen berücksichtigt werden. In diesem Zusammenhang können die Eingangsgrößen selbst auch zusammengesetzte Größen sein, die durch ein Untermodell beschrieben werden [183].

Messunsicherheiten der Eingangsgrößen

Die Unsicherheit, mit der der beste Schätzwert der Eingangsgröße x_i angegeben werden kann, wird durch die Breite der Wahrscheinlichkeitsverteilung der Eingangsgröße bestimmt. Im GUM werden zwei Möglichkeiten unterschieden, um die Messunsicherheit u der Eingangsgrößen zu ermitteln. Sie kann entweder durch statistische Analyse erhoben (Typ A) oder auf Basis verfügbarer Informationen[63] (Typ B) abgeschätzt werden.
Bei zufälligen Messabweichungen, die durch stochastische Prozesse verursacht werden, liefert die Dichtefunktion normalverteilter Zufallsgrößen (von *Gauss* auch als Fehlerkurve bezeichnet) eine gute Näherung zur Beschreibung der Streuung der Messwerte um den wahren Wert der Eingangsgröße X_i [184]. Ferner gilt nach dem Zentralen Grenzwertsatz, dass die Summe beliebig verteilter Zufallsgrößen mit wachsendem Stichprobenumfang gegen eine Normalverteilung strebt [185]. In diesem Fall kann der Standardabweichung σ direkt eine Wahrscheinlichkeit (mit dem Vertrauensniveau $P = 68.3\%$) zugeordnet werden, mit der ein Messergebnis in dem Intervall $[-\sigma, \sigma]$, dem sog. Vertrauensbereich liegt. Bei der statistischen Analyse nach Typ A gilt es, die Standardabweichung σ

[62] Nach dem GUM-Verfahren enthält der funktionale Zusammenhang auch alle notwendigen Korrekturen und Korrekturfaktoren und muss nicht explizit als Funktion darstellbar sein.
[63] Als verfügbare Informationen gelten z.B.: Datenblattangaben, Kalibrierscheinangaben, Erfahrungswerte, vorangegangene Messungen, Unsicherheiten von Referenzdaten, etc.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

der Wahrscheinlichkeitsverteilung um den wahren Wert einer Eingangsgröße X_i zu schätzen, indem Stichproben im Umfang von n Messungen ausgewertet werden. Die resultierende empirische Standardabweichung s kann mithilfe des arithmetischen Mittelwerts $\overline{w}$ der Messreihe w_i berechnet werden (bzw. bester Schätzwert der Eingangsgröße x_i):

$$\begin{aligned} s &= \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{\mathrm{n}} (w_\mathrm{i} - \overline{w})^2}{\mathrm{n\text{-}1}}} \\ \sigma &= \lim_{\mathrm{n}\to\infty} s. \end{aligned} \tag{2.71}$$

Wenn von einer Normalverteilung ausgegangen werden kann, geht die empirische Standardabweichung s direkt als Standardunsicherheit u in die weitere Unsicherheitsbetrachtung ein. Es ist daher hilfreich die vorliegende Verteilung auf Normalverteilung zu prüfen. Dafür eignet sich eine Vielzahl von Tests. Eine schnelle Variante stellt der Test nach *David* dar [182]. Demnach sind die Werte mit vorgegebener Wahrscheinlichkeit normalverteilt, wenn die Prüfgröße PG_David (Quotient aus Spannweite Δw_i und Standardabweichung s) innerhalb der von *David* angegebenen Grenzwerte liegt [182]. Liegt PG_David z.B. im Intervall $[1.99, 6.18]$, dann liegt nach *David* mit einer Wahrscheinlichkeit von 99.9% eine Normalverteilung vor. In diesem Zusammenhang ist zu beachten, dass bei nicht-normalverteilten Werten die Intervallgrenzen für den Vertrauensbereich direkt aus der (empirischen) Verteilung bestimmt werden müssen und den Mittelwert u.U. nicht symmetrisch umrahmen. Für Unsicherheiten vom Typ B ist die Berechnung der Standardunsicherheiten der Eingangsgrößen unter Annahme bestimmter Verteilungsformen im GUM entsprechend geregelt [180]. Für eine Rechteckverteilung im Intervall $[x_\mathrm{max}, x_\mathrm{min}]$ kann die Standardunsicherheit u mit folgender Formel berechnet werden:

$$u = \sqrt{\frac{1}{12}(x_\mathrm{max} - x_\mathrm{min})^2}. \tag{2.72}$$

2.4.2 Lineare Messunsicherheitsfortpflanzung

Die lineare Messunsicherheitsfortpflanzung (LMU) gemäß GUM erfolgt schließlich auf Basis des klassischen Fortpflanzungsgesetzes für zufällige Messabweichungen nach *Gauss* [186]. Dabei wird der Einfluss der unsicherheitsbehafteten Eingangsgrößen x_i auf die Ausgangsgröße y mithilfe einer *Taylor*-Reihenentwicklung erster Ordnung erfasst. Bei Modellen mit mehreren Messgrößen wird die kompakte Matrizenschreibweise zur Berechnung der Unsicherheit U_y bevorzugt [181]:

$$\begin{aligned} &\mathrm{U}_y = \mathrm{J}_f \mathrm{U}_x \mathrm{J}_f^T \\ \text{mit}\quad &\mathrm{U}_x = \begin{bmatrix} u(x_1)^2 & u(x_1,x_2) & \dots & u(x_1,x_n) \\ u(x_2,x_1) & u(x_2)^2 & \dots & u(x_2,x_n) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ u(x_n,x_1) & u(x_n,x_2) & \dots & u(x_n)^2 \end{bmatrix}. \end{aligned} \tag{2.73}$$

Dabei setzt sich die Kovarianzmatrix U_x aus den Varianzen $u(x_n)^2$ und den Kovarianzen $u(x_\mathrm{i}, x_\mathrm{j}) = r(x_\mathrm{i}, x\mathrm{j})$ (mit dem Korrelationskoeffizienten $r \in [-1, 1]$) zusammen. Die Elemente $c_{m,n}$ der $(m \times n)$-*Jacobi*-Matrix J_f enthalten die partiellen Ableitungen der Vektorfunktion f (Gleichung (2.70)) [181]:

$$c_{m,n} = \frac{\partial f_m}{\partial x_n}. \tag{2.74}$$

https://doi.org/10.7795/110.20250911

2.4.3 Monte-Carlo-Methode zur Unsicherheitsbestimmung

Das beschriebene Verfahren der LMU hat zwei Schwachstellen. Zum einen führt es nicht zur Kenntnis der Wahrscheinlichkeitsverteilung der Ausgangsgröße, wodurch der Vertrauensbereich u.U. auf Basis falscher Annahmen bestimmt wird (Normalverteilung). Zum anderen wird vorausgesetzt, dass der funktionale Zusammenhang durch die *Taylor*-Reihenentwicklung linearisierbar ist, was unweigerlich zu einem Linearisierungsfehler führt. Aus diesem Grund gehört seit der Überarbeitung des GUM im Jahre 2008 auch die numerische Berechnung der Wahrscheinlichkeitsverteilung mithilfe der Monte-Carlo-Simulation (MCS) zu den Praktiken des Leitfadens [180]. Bei der MCS werden Zufallswerte aus den Wahrscheinlichkeitsverteilungen der Eingangsgrößen simuliert und die Ergebnisgröße stichprobenartig berechnet. Dabei können auch Korrelationen für die Eingangsgrößen vorgesehen werden. Um die Ergebnisgröße nach statistischen Gesichtspunkten auszuwerten, wird eine ausreichend große Anzahl an Stichproben simuliert. Für die minimale Anzahl der Simulationsschritte K_P wird das folgende Kriterium vorgeschlagen [180]:

$$K_P \geq 10^4 \frac{1}{1-P}. \tag{2.75}$$

Aus der resultierenden Wahrscheinlichkeitsverteilung kann der Vertrauensbereich mit dem geforderten Vertrauensniveau (z.B. $P = 68.3\%$) anschließend numerisch berechnet werden.

2.4.4 Angabe des vollständigen Messergebnisses

In besonderen Fällen (z.B. Kalibrierung) wird für die resultierende Unsicherheit U ein erweiterter Vertrauensbereich gefordert, gegenüber jenem, der aus der einfachen Standardunsicherheit resultiert. Diesem wird Rechnung getragen, indem die resultierende Unsicherheit normalverteilter Größen durch Multiplikation mit einem Erweiterungsfaktor k_E angepasst wird: $U = k_\mathrm{E} \cdot u\,(y)$. Die zugehörigen Wahrscheinlichkeiten P sind dafür tabelliert [187]. Es ist in diesem Zusammenhang darauf zu achten, dass andere Formen der Verteilung (z.B. Rechteckverteilung) andere Erweiterungsfaktoren benötigen, um den gleichen Vertrauensbereich aufzuspannen [186]. In der Analytik wird häufig ein Vertrauensniveau von $P = 90\%$ gewählt. Durch Multiplikation der Standardunsicherheit mit dem entsprechenden Erweiterungsfaktor $k_\mathrm{E} = 1.645$ ist bei einer Normalverteilung der zugehörige Bereich definiert [181, 182, 188]. Für eine Rechteckverteilung ist der Erweiterungsfaktor $k_\mathrm{E} = 1.56$ für $P = 90\%$ zu wählen (nach [179]).
In der Praxis sprechen häufig wirtschaftliche Gründe gegen einen großen Stichprobenumfang zur genauen Schätzung von Wahrscheinlichkeitsverteilungen. Für jene Fälle, bei denen der Stichprobenumfang klein ist, sollte der Erweiterungsfaktor k_E entsprechend angepasst werden. Die sog. t-Verteilung (oder auch Student-Verteilung) erlaubt die Berechnung des korrigierten Erweiterungsfaktors für kleine Stichprobenumfänge. Auch dafür sind entsprechend tabellierte Werte zu finden [189] (siehe auch Tabelle A.12 im Anhang).

2.4.5 Bestimmung der Sensitivität eines Verfahrens auf Basis der Messunsicherheit

Mithilfe des Vertrauensbereichs um einen Schätzwert lassen sich die Begriffe Erfassungs- (engl. *limit of decision*, EG), Nachweis- (engl. *limit of detection*, NG) und Bestimmungsgrenze (engl.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

limit of quantification, BG) definieren. Diese Grenzen werden herangezogen, um die Sensitivität eines Verfahrens festzulegen. Leider werden diese Begriffe in Normen [188, 190–192], Kommissionsentscheidungen/-richtlinien[64] der Europäische Union (96/23/EC, 2002/657/EX, 2003/181/EC, No. 882/2004, No. 333/2007, No. 1881/2006), in der Definition der „Internationalen Union für reine und angewandte Chemie“ (IUPAC) [193] und im EURACHEM-Leitfaden [194] zum Teil unterschiedlich verwendet. Daher sei zur klärenden Übersicht auf die Zusammenfassung der Definitionen im Buch von *Kromidas* verwiesen [182].
In dieser Arbeit wird die Definition nach DIN 32645 verwendet. Die Norm geht davon aus, dass Signale, die im Bereich der Leerwertschwankung liegen, nicht mit ausreichender Sicherheit vom Leerwert, bzw. Blindwert (BW), unterschieden werden können. Erst ab einer oberen Grenze des Vertrauensbereichs des Leersignals kann von einem reellen Signal ausgegangen werden. Bei normalverteilten Größen kann die NG wie folgt berechnet werden: $\mathrm{NG} = \mathrm{BW} + k_\mathrm{E} \cdot s$. Da die Messwerte einer Messgröße Y an der NG gleichsam mit einer Wahrscheinlichkeit P in einem Vertrauensbereich aufzufinden sind, werden diese in 50% der Fälle unter jene NG fallen. An der EG ist die Wahrscheinlichkeit, den Analyten zu detektieren, deutlich höher. Die Grenze wird derart gelegt, dass die Wahrscheinlichkeit einer irrtümlichen Detektion (aufgrund der Leersignalvariation) genauso hoch ist, wie die Wahrscheinlichkeit, dass der Messwert außerhalb des Vertrauensbereichs der Messgröße liegt. Unter der Annahme normalverteilter Größen gilt: $\mathrm{EG} = \mathrm{BW} + 2 \cdot k_\mathrm{E} s$. Die relative Unsicherheit an der EG beträgt in diesem Fall $u\,(\mathrm{EG})\,/\mathrm{EG} = (k_\mathrm{E} \cdot s)/(2 \cdot k_\mathrm{E} \cdot s) \cdot 100\% = 50\%$, weshalb oberhalb der EG zunächst nur qualitative Aussagen über den Analyten möglich sind. Für eine quantitative Aussage ist die relative Unsicherheit noch zu hoch. Daher wird für die BG eine relative Unsicherheit von $1/k_\mathrm{E,BG}$ mit $k_\mathrm{E,BG} > 2$ definiert. Üblich in der Analytik ist ein Wert von $k_\mathrm{E,BG} = 3$, was einer relativen Unsicherheit von $33.\overline{3}\%$ entspricht [182]. Somit gilt für die BG: $\mathrm{BG} = \mathrm{BW} + k_\mathrm{E,BG} k_\mathrm{E} s$. Entgegen der (häufigen) Annahme, dass eine Quantifizierung unterhalb der Grenzen nicht mehr

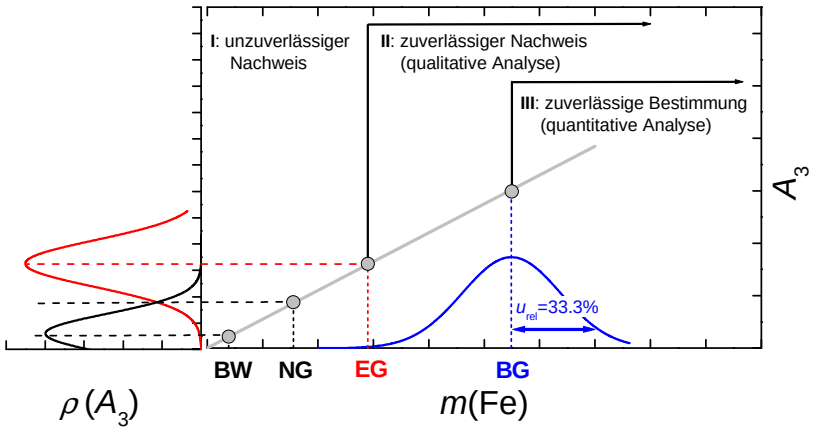


Abbildung 2.9: Zusammenhang von NG (schwarz), EG (rot) und BG (blau) der Kalibriergeraden $A_3\,(m\,(Fe))$ (grau). Da normalverteilte Messwerte (Vertrauensniveau $P = 90\%$, $k = 1.645$) angenommen werden, weisen die Messsignale (Leersignal, Signal an der EG) eine Häufigkeitsverteilung $\rho\,(A_3)$ auf (linkes Diagramm). Die BG (blau) ist durch die maximal zulässige relative Unsicherheit $u_{rel} = 33.3\%$ festgelegt. Die NG, EG und BG definieren die jeweiligen Arbeitsbereiche (I, II und III).

[64] Die Kommissionsentscheidungen regeln den Nachweis von chemischen Elementen in lebenden Tieren und Tierprodukten.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

möglich sei, ist lediglich die Unsicherheit größer als die Messgröße selbst. Die Zusammenhänge der abgeleiteten Grenzen veranschaulicht Abbildung 2.9.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

3 Material und Methoden

Die rasante Entwicklung der Nanotechnologie wird begleitet von einem nicht minder dynamischen Fortschritt im Bereich der Messtechnik zur Aufklärung von Struktur und Eigenschaften dieser neuartigen Materialien. Daraus resultiert, dass heute eine Reihe von analytischen Methoden zur Charakterisierung nanoskaliger Partikel zur Verfügung stehen. Häufig werden Modelle verwendet, um die jeweiligen Größen aus dem Messsignal abzuleiten. Für die spätere Bewertung der Analysedaten sind die zugrundeliegenden Annahmen und Gültigkeitsbereiche der Modelle von entscheidender Bedeutung (siehe dazu Kapitel 2). Die magnetischen Eigenschaften werden mit der Magnetpartikelspektroskopie (MPS) sowie mithilfe der Magnetometrie (M-H) ermittelt. Diese Verfahren sind in der Lage das statische und dynamische Magnetisierungsverhalten (siehe 2.2.3 und 2.2.6) von magnetischen Nanopartikeln (MNP) zu messen. Sie werden hier in Abschnitt 3.4 vorgestellt. Die Größenbestimmungsverfahren machen sich im Wesentlichen die Wechselwirkung von Strahlung mit Materie zunutze. Je nach Größenbereich der zu untersuchenden Struktur werden Strahlungen unterschiedlicher Wellenlänge (Röntgenstrahlung, Elektronenstrahlung, UV- und sichtbares Licht) verwendet. Diese Verfahren sind Inhalt des Abschnittes 3.2. Aus der Absorption von Strahlung kann außerdem auf die Konzentration der MNP geschlossen werden. Dazu wird in dieser Arbeit die Spektrophotometrie eingesetzt, die in Abschnitt 3.3 vorgestellt wird. Die Trennung von MNP nach deren hydrodynamischer Größe erfolgt mit der asymmetrischen Flussfeld-Flussfraktionierung (AF^4). Das AF^4-Verfahren sowie das verwendete Gerät werden im Abschnitt 3.5 behandelt. Die in dieser Arbeit untersuchten Partikelsysteme und jene Proben, die für die Entwicklung der Online-MPS-Messung zum Einsatz kommen, sollen im folgenden Abschnitt 3.1 vorgestellt werden.

3.1 Verwendete magnetische Nanopartikel

Die MNP-Proben, die in dieser Arbeit verwendet worden sind, kamen u.a. bei der Charakterisierung des Messsystems zum Einsatz. Insbesondere die FluidMAG-D-Reihe (*Chemicell GmbH*) eignet sich zur Untersuchung größenabhängiger Effekte durch die verfügbaren unterschiedlichen Größenklassen. Darüber hinaus sind prominente kommerzielle MNP-Systeme ausgewählt worden, um die Anwendungsbreite der neuen Mess- und Charakterisierungsstrecke zu demonstrieren. Zu den ausgewählten Proben gehören Resovist® (RV; auch bekannt unter dem Namen Cliavist®), Endorem® (EM; auch bekannt unter dem Namen Feridex®) und Feraheme® (FE; auch bekannt unter dem Namen Rienso®), die alle im Bereich der Magnetresonanztomographie als Kontrastmittel zum Einsatz kommen. Laut Herstellerangaben unterscheiden sich diese Systeme signifikant in ihrer Größe und Komposition. Für RV hat sich zudem eine besondere Eignung im Bereich der Magnetpartikelbildgebung (engl. *Magnetic Particle Imaging*, MPI) herausgestellt, da die Bildgebungseigenschaften von RV nur von wenigen optimierten MNP-Systemen übertroffen wird [27]. Das magnetisch aktive

https://doi.org/10.7795/110.20250911

Basismaterial von RV ist Ferucarbotran (DD). Um den Einfluss der Formulierung für den klinischen Einsatz zu untersuchen, werden beide Herstellungsstufen bei der Charakterisierung berücksichtigt; insbesondere weil ein unterschiedliches magnetisches Verhalten von RV und DD mittels MPS festgestellt wurde [195]. Zu den Proben mit deutlich besserer MPI-Eignung als RV (bzw. DD) ist u.a. das patentierte Partikelsystem der Arbeitsgruppe *Experimentelle Radiologie* der Charité (MPI-MNP, HK) zu zählen [196], das ebenfalls im Rahmen dieser Arbeit untersucht wurde. Eine Übersicht der verwendeten MNP-Systeme (Hersteller, Einsatzbereich, Komposition) ist in Tabelle A.1 zu finden.

Zur dynamisch-magnetischen Trennung (DMT) der MNP wurden magnetische Beads als Teil der stationären Phase in einer gepackten Chromatographiesäule verwendet. Die Beads bestehen in der Regel aus einer Matrix (z.B. Polystyrol, PS), in der MNP eingebettet sind [197]. Durch das große Volumen besitzen die Beads, abhängig vom Anteil der eingebetteten MNP, ein großes magnetisches Moment. Aus diesem Grund werden sie häufig für die magnetische Separation von Proteinen, Nukleinsäuren, anderen biologischen Molekülen oder sogar Zellen eingesetzt [198]. Dazu kann die Oberfläche der Beads mit entsprechenden Zielmolekülen beschichtet werden. Eine Übersicht der untersuchten Beads ist in Tabelle A.2 zu finden.

3.1.1 Probenpräparation

Aufgrund der vielfältigen Verwendung von magnetischen Nanopartikeln (z.B. in Farbstoffen oder manchen Druckerpatronen) besteht die Gefahr der Kontamination bei der Präparation der Proben. Aus diesem Grund wird die Anzahl der Präparationsschritte auf ein Minimum reduziert. Zudem wird zur Bearbeitung der Probengefäße eine Titan-Zange oder ein Keramikmesser verwendet. Die Lagerung erfolgt in Kunststoffbehältern, da Kartons aus recycletem Papier signifikante magnetische Signalbeiträge liefern und die Probengefäße dadurch kontaminierten (vermutlich Reste von magnetischen Druckerpatronen). Darüber hinaus werden die Proben aus den Originalgefäßen unter einer mikrobiologischen Sicherheitswerkbank (Klasse II) entnommen, um der Alterung der Originalproben entgegenzuwirken.
Da die Verdünnung von MNP den osmotischen Druck auf die Stabilisierungshülle erhöht und daher langfristig zu einer Aggregation der Partikel führen kann [199], werden die Verdünnungsmedien mit dem jeweiligen Stabilisator versetzt (Massenanteil 0.5%).

3.1.2 Berechnung von Partikelanzahl und Volumenanteil

Üblicherweise wird für MNP-Proben die Eisenkonzentration $c\,(\mathrm{Fe})$ bestimmt (siehe Abschnitt 3.3). In manchen Fällen kann es jedoch hilfreich sein den Volumenanteil ϕ_V der MNP im Medium zu kennen. Dazu muss bekannt sein, in welcher Konfiguration das Eisen vorliegt. In einem Magnetitmolekül (Fe_3O_4) sind drei Atome des Eisens enthalten, so dass in diesem Fall für die Stoffmenge des Eisens gilt: $n_\mathrm{Fe} = 3\ n_{\mathrm{Fe_3O_4}}$. Das Einheitsvolumen V_EZ, das ein einzelner MNP aus Magnetit einnimmt, ergibt sich daher aus $c\,(\mathrm{Fe})$ und der zugehörigen Stoffmenge n_Fe wie folgt:

$$V_\mathrm{EZ} = \frac{n_\mathrm{Fe}}{c\,(\mathrm{Fe})} = \frac{3\ n_{\mathrm{Fe_3O_4}}}{c\,(\mathrm{Fe})}. \tag{3.1}$$

https://doi.org/10.7795/110.20250911

Mithilfe der Masse $m\,(\mathrm{Fe_3O_4})$ und der molaren Masse $M_{\mathrm{Fe_3O_4}}$ kann die Stoffmenge $n_{\mathrm{Fe_3O_4}}$ berechnet werden:

$$n_{\mathrm{Fe_3O_4}} = \frac{m\,(\mathrm{Fe_3O_4})}{M_{\mathrm{Fe_3O_4}}} = V_{\mathrm{K}}\,\frac{\rho_{\mathrm{Fe_3O_4}}}{M_{\mathrm{Fe_3O_4}}}. \tag{3.2}$$

Die molare Masse von Magnetit $M_{\mathrm{Fe_3O_4}}$ kann mit der molaren Masse von Eisen $M_{\mathrm{Fe}} \approx 55.8$ g/mol und von Sauerstoff $M_{\mathrm{O}} \approx 16.0$ g/mol durch folgende Gleichung berechnet werden: $M_{\mathrm{Fe_3O_4}} = 4\,M_{\mathrm{O}} + 3\,M_{\mathrm{Fe}} \approx 232$ g/mol. Durch Einsetzen von Gleichung (3.2) in (3.1) kann V_{EZ} schließlich berechnet werden:

$$V_{\mathrm{EZ}} = \frac{3\,\rho_{\mathrm{Fe_3O_4}}}{c\,(\mathrm{Fe})\;M_{\mathrm{Fe_3O_4}}}\;V_{\mathrm{K}}. \tag{3.3}$$

Der Volumenanteil ϕ_{V} ist dann der Quotient aus V_{K} und V_{EZ}:

$$\phi_{\mathrm{V}} = \frac{V_{\mathrm{K}}}{V_{\mathrm{EZ}}} = \frac{c\,(\mathrm{Fe}) \cdot M_{\mathrm{Fe_3O_4}}}{3\,\rho_{\mathrm{Fe_3O_4}}}. \tag{3.4}$$

3.2 Größenbestimmung

3.2.1 Statische Mehrwinkellichtstreuung

Bei der statischen Mehrwinkellichtstreuung (engl. *multi angle light scattering*, MALS) wird die Ablenkung des eingestrahlten Lichts von seiner ursprünglichen Richtung in verschiedenen Winkeln an einer Probe gemessen. Die zeitlich gemittelte Intensitätsverteilung lässt z.B. Rückschlüsse auf das Molekulargewicht und die Größe der enthaltenen Partikel zu (siehe dazu Abschnitt 2.2.8). Die MALS eignet sich demnach zur Bestimmung von Partikelgrößen ab Gyrationsradien von etwa 8 nm bis hin zu 500 nm; abhängig von der jeweiligen Probe.
Für die Messung wurde ein MALS-Detektor (PN3621) der Firma *Postnova Analytics GmbH* verwendet. Dieser ist mit einer speziellen Flusszelle ($V = 63$ µL) ausgestattet [200] um die 21 Photodetektoren – entsprechend Abbildung 3.1 – angeordnet sind. Die besondere Geometrie der Flusszelle führt die Strömung besonders turbulenzarm und reduziert mögliche Scherkräfte. Dies hat einerseits zur Folge, dass die Absorption von Probenmaterial an der Zellwand verhindert und der Analyt geschont wird. Andererseits ist dadurch auch die Bandenverbreiterung bei der Separation geringer. Der Laser ($\lambda = 532$ nm) des Detektors ist senkrecht zur Strömungsrichtung ausgerichtet (siehe

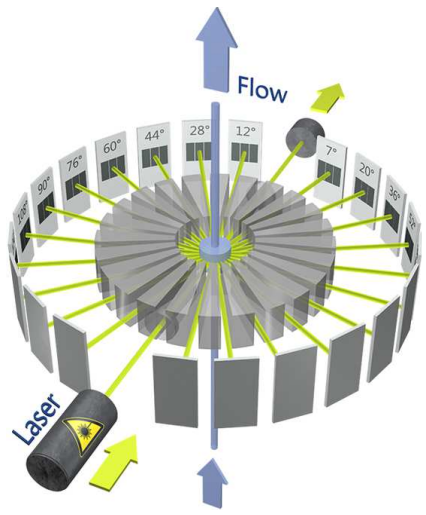


Abbildung 3.1: Schematischer Aufbau des verwendeten MALS-Detekors (PN3621, *Postnova Analytics GmbH*) zur Detektion des gestreuten Lichtes (Abbildung aus [201]). Zur winkelabhängigen Detektion des Streulichtes sind 21 Photodioden um die Flusszelle angeordnet (Streulichtwinkel $\theta_{\mathrm{S}} = 7°$ bis 164°).

https://doi.org/10.7795/110.20250911

Abbildung 3.1). Die Messungen erfolgen mit einer zeitlichen Auflösung von 2.2 s.

Kalibrierung

Zur Kalibrierung der 21 Photodioden des MALS-Detektors ist ein isotrop streuender Standard verwendet worden (Polystyren Sulfonat Sodium Salz, PSS). Dazu werden 20 µL dieses Standards mit einer Konzentration von 10 mg/mL injiziert. Mit der Software der Anlage werden die Normierungskoeffizienten der einzelnen Diodensignale unter der Annahme eines isotropen Streuers berechnet und für darauffolgende Experimente gespeichert.

3.2.2 Dynamische Lichtstreuung

Die dynamische Lichtstreuung (DLS) eignet sich zur Bestimmung von Partikelgrößen im Bereich von wenigen Nanometern bis hin zu einigen Mikrometern. Dabei wird die zeitliche Variation der Streulichtintensität in einem festen Winkel gemessen (siehe dazu Abschnitt 2.2.9). Daraus lässt sich die hydrodynamische Größe der Partikel ableiten.

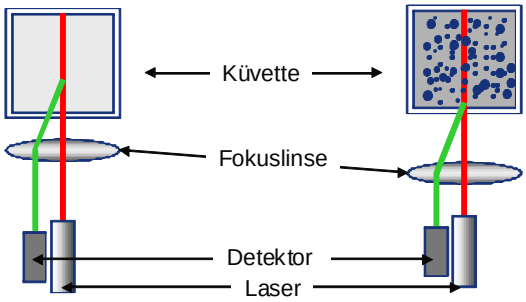


Abbildung 3.2: Prinzip der DLS-Messung mit NIBS-Technologie (nach [204]). Links: Zur Messung niedrig-konzentrierter Partikel kleiner Größe wird ein größeres Messvolumen in der Küvettenmitte genutzt, indem die Fokuslinse an die Küvette herangefahren wird. Rechts: Für hochkonzentrierte Partikel entfernt sich die Fokuslinse von der Küvette, so dass das kleinere Messvolumen am Küvettenrand liegt.

Abbildung 3.2 zeigt den Aufbau des optischen Messverfahrens. Dabei wird die Probe mit kohärentem monochromatischen Licht der Wellenlänge $\lambda = 633$ nm bestrahlt. Die zeitliche Fluktuation der Intensität des Streulichtes wird dabei in einem festen Winkel $\theta_S = 173°$ gemessen. Durch die geringere Streulichtintensität größerer Partikel (z.B. Staub) bei großen Streuwinkeln können kleine Partikel besser nachgewiesen werden. Das verwendete Gerät zur DLS-Messung (Zetasizer NanoZS, Malvern Instruments) ist dabei mit einer besonderen optischen Konfiguration ausgestattet, die als NIBS®-Technologie bekannt ist (engl. *non invasive backscatter technology*). Durch Verringerung des Abstandes zwischen Küvette und Detektor wird das Messvolumen vergrößert und liegt in der Küvettenmitte. Aus diesem Grund können kleine und niedrig konzentrierte Partikel besonders gut gemessen werden. Bei hochkonzentrierten Proben wird der Abstand vergrößert, so dass das kleinere Messvolumen an der Küvettenwand liegt, wodurch der Weg des Lichtes durch die Probe reduziert wird. Die dadurch reduzierte Mehrfachstreuung ermöglicht es gleiche Resultate über einen breiteren Konzentrationsbereich zu erhalten. Darüber hinaus wird die Dauer der Mittelung automatisch an die gemessene Streulichtintensität angepasst. Im Online-Modus wird eine Flusszelle aus Quartzglas mit einem Volumen von $V = 70$ µL verwendet. Um eine Überlagerung der Diffusionsbewegung mit der translatorischen Bewegung in der DLS-Flusszelle zu verhindern, sind die Flächennormale der Streuebene und die Strömungsrichtung parallel zueinander ausgerichtet. Auch die dynamische Lichtstreuung ist als Verfahren zur Online-Detektion von Partikeln geeignet. Die übliche Dauer zur Aufzeichnung einer Autokorrelationsfunktion und die damit verbundene Abtastrate liegt im Bereich von 1 s bis 10 s (hier: 3 s). Zur Auswertung wird die Kumulantenanalyse nach ISO 22412 verwendet [202], die den sog. *z-average*-Wert d_{z-av} für die mittlere Partikelgröße und den Polydispersitätsindex (PDI) zur Abschätzung der Verteilungsbreite liefert (siehe Abschnitt A.4.2 im Anhang).

https://doi.org/10.7795/110.20250911

Bei der DLS ist zu beachten, dass die Auto-Korrelationsfunktion das tatsächliche Messergebnis darstellt. Zur Interpretation der Funktion und zur Ableitung der Partikelgrößen werden verschiedene Modelle (z.B. Verteilungsfunktion, Geometrie) und Rechenalgorithmen (z.B. Kumulantenanalyse, CONTIN-Algorithmus) angeboten, die ihrerseits zu unterschiedlichen Resultaten führen können. Darüber hinaus nimmt die Streulichtintensität in etwa mit der sechsten Potenz des Durchmessers zu. Dies stellt gerade für polydisperse Partikelsysteme eine große Herausforderung dar, da Detektoren mit einem großen Dynamikbereich erforderlich sind, um jede Größenklasse zu detektieren. Demzufolge haben auch Staubpartikel einen gravierenden Einfluss auf die Qualität der Ergebnisse, weshalb besondere Aufmerksamkeit auf sorgfältiges Hantieren gelegt wird.

Zetapotential

Das Messprinzip der dynamischen Lichtstreuung erlaubt es zudem das Zetapotential ζ (siehe dazu Kapitel 2.2.9 und Anhang A.4.2) kolloidaler Dispersionen zu bestimmen. Wie in Kapitel 2.2.9 bereits beschrieben, erfährt das gestreute Licht der Wellenlänge λ aufgrund der Partikelbewegung eine Frequenzverschiebung Δf_d, die auf den Dopplereffekt zurückzuführen ist. Durch Anlegen eines elektrischen Feldes E_{el} wird zusätzlich eine elektrophoretische Bewegung der Teilchen erzeugt. Die gemessene Frequenzverschiebung $\Delta f_d = 2sin\,(\theta/2)\,\lambda^{-1} v_{El}$ hängt von der Teilchengeschwindigkeit v_{El} ab. Das Zetapotential kann schließlich mithilfe der *Helmholtz-Smouluchowski*-Beziehung unter Kenntnis von v_{El} berechnet werden [203]:

$$\zeta = \frac{\eta v_{El}}{\epsilon_0 \epsilon_r E_{El}}. \tag{3.5}$$

3.2.3 Transmissionselektronenmikroskopie

Die Transmissionselektronenmikroskopie (TEM) ist eine weit verbreitete Technik zur Bildgebung von kleinen Strukturen (z.B. Nanopartikeln und Nanostrukturen), bei denen konventionelle Lichtmikroskope aufgrund der begrenzten Auflösung versagen (etwa 1 µm)[65], entwickelt. Dabei erreicht die TEM eine Auflösung, die bis in den atomaren Bereich reicht. Dadurch lassen sich Größe, Form und Zusammensetzung von Nanopartikeln sehr gut untersuchen. Für eine Einführung in Theorie und praktische Anwendung der TEM sei das Buch von *Thomas* und *Gemming* empfohlen [206].
Die TEM-Untersuchungen dieser Arbeit sind am *ZELMI Institut* der *TU-Berlin* durch *Dipl. Ing. Sören Selve* durchgeführt worden. Das verwendete TEM (Tecnai G^2 20 S-TWIN, *FEI*) ist ausgestattet mit einer LaB^6-Kathode[66] (Beschleunigungsspannung 200 kV, Punktauflösung 0.24 mm), einem energiedispersiven Röntgendetektor (EDX r-TEM SUTW, *EDAX*; Energieauflösung $\leq$ 136 eV für MnK_α) sowie einer CCD-Kamera[67] (MS794 P, *GATAN Inc.*; 1024 $\times$ 1024 Pixel).
Für die Analyse wird die flüssige Probe auf ein Kupfergitter aufgetragen und getrocknet. Das Kup-

[65] Der französische Prinz *de Broglie* hat in seiner Dissertation im Jahre 1924 die These aufgestellt, dass Teilchen mit einer Ruhemasse größer als Null (z.B. Elektronen) auch Welleneigenschaften besitzen [205]. Einem Teilchen der Masse m mit der Geschwindigkeit v kann daher die Wellenlänge λ zugeschrieben werden (h ist das *Planck*sche Wirkungsquantum): $\lambda = \mathrm{h}/(mv)$. Je höher also v ist, desto kleiner ist λ (gemäß *Abbe*schem Abbildungsgesetz) und desto größer ist die mögliche Auflösung. Bereits sechs Jahre später hat *Ernst Ruska* das erste Elektronenstrahl-Mikroskop, basierend auf *de Broglie*s Theorie.

[66] Die Kathode dient als Quelle des Elektronenstrahls. Durch Erhitzen auf hohe Temperaturen können Elektronen aus der Kathode austreten. Durch das Anlegen einer Spannung zwischen Kathode und Anode werden die Elektronen beschleunigt.

[67] CCD-Kameras (engl. *charge coupled device*) sind in der Lage Ladungen zu speichern, die sie durch Elektronenstrahlen erhalten haben.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

fergitter wird vorher mit einer Formvar® Kohle-Folie überzogen[68]. Die Auswertung der TEM-Bilder erfolgt anschließend mit einer Software (*JMicroVision* 1.2.7). Um die Partikelgrößen mit der Software statistisch auszuwerten, wird die angegebene Größenskala zur Kalibrierung verwendet. Anschließend wird die Häufigkeitsverteilung mit einer logarithmischen Normalverteilung entsprechend Gleichung (2.18) angepasst, um den Median d_{TEM} und die Verteilungsbreite σ_{TEM} der volumengewichteten Größenverteilung zu erhalten.
Der Vorteil der TEM-Untersuchung liegt im hohen Informationsgehalt. Neben Größe und Verteilung können auch Aussagen über Form (als zweidimensionale Projektion) und Komposition (Einkern, Multikern) getroffen werden. Die Untersuchung von Oberflächentopographien oder die dreidimensionale Charakterisierung ist jedoch nicht möglich, da die Probe zur Bilderzeugung durchstrahlt wird. Da jeder Aufnahme eine Größenskala zugeordnet ist, können absolute Größen abgeleitet werden. Der Nachteil der TEM-Untersuchung ist der höhere Messaufwand im Vergleich zu vielen anderen Charakterisierungsmethoden für MNP. Im Gegensatz zu integralen bzw. Ensemble-Methoden (z.B. DLS, MALS, MPS) muss immer in Frage gestellt werden, inwieweit der dargestellte Probenausschnitt repräsentativ für die Gesamtheit der Probe ist. Zudem können Artefakte der Trocknung die Interpretation der Partikelzusammensetzung erschweren (z.B. Unterscheidung von Einkern- oder Multikernpartikeln).

3.3 Konzentrationsbestimmung mittels Spektrophotometrie

Für die Konzentrationsbestimmung eignet sich die Messung der Absorption mittels Spektrophotometrie (UV-Vis). Ein etabliertes Verfahren zur Bestimmung des Eisengehaltes stellt die Phenanthroline-Methode dar. Bei dieser Methode wird aus zweiwertigem Eisen und 1,10-Phenanthroline ein rot-oranger Komplex gebildet, dessen Absorptionsmaximum bei $\lambda \approx 510$ nm liegt. Die Methode zeichnet sich durch den großen pH-Bereich aus, in dem sich diese Komplexe bilden können. Zudem wird die Reaktion nur durch wenige Fremdionen gestört. Aus der gemessenen Absorption kann anschließend die Eisenkonzentration abgeleitet werden. Bei der Bestimmung der Eisenkonzentration im Online-Modus wird verfahrensbedingt auf die Komplexbildung verzichtet (siehe dazu Abschnitt 7.3.3). Dabei wird vorausgesetzt, dass der von der Partikelgröße abhängige Beitrag der Streuung im Vergleich zum Absorptionsverhalten zu vernachlässigen ist. Dies geht allerdings mit einer höheren Unsicherheit einher.

Durchführung der Phenanthroline-Methode

Zur Bestimmung des Eisengehaltes der untersuchten MNP-Proben mithilfe der Phenanthroline-Methode werden zunächst 10 µL der Probe mit 20 µL Salzsäure (35%) versetzt, um die enthaltenen MNP (Magnetit, Maghämit) in ihre Eisenbestandteile aufzulösen. Die Probe wird mit einem Vortex-Mixer 30 s geschüttelt. Nach 5 min wird die Probe mit MPS bei $B_{\mathrm{p}} = 25$ mT gemessen. Wenn das gemessene Signal der dritten Harmonischen über der Erfassungsgrenze (EG) liegt (siehe Tabelle A.15 im Anhang), wird weitere 5 min gewartet. Liegt das Signal unter der EG werden 470 µL aq. dest. hinzugegeben und die verdünnte Probe wird über 30 s mit dem Vortex-Mixer geschüttelt. Drei Aliquots mit einem Volumen von je 50 µL werden in die Gefäße einer 96-Well-Platte gefüllt. Durch Hinzugabe von 50 µL Hydroxylamine-Hydrochloride und 150 µL Phenanthrolinehydrochloride wird

[68] Da bei der TEM die Proben durchstrahlt werden, müssen für Elektronenstrahlen transparente Materialien (z.B. Kupfergitter mit einem Film aus Kohlenstoff) verwendet werden.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

die Komplexbildung ausgelöst und ein Farbumschlag zu rot-orange findet statt. Zusätzlich sind zur Kalibrierung der Messsignale 50 µL einer Verdünnungsreihe eines Eisenstandards sowie zur Untergrundkorrektur eine Leerprobe bestehend aus aq. dest. ebenfalls mit Hydroxylamine-Hydrochloride und Phenanthrolinehydrochloride der gleichen Menge versetzt worden. Nach einer Wartezeit von 15 min wird die Absorption mittels eines Spektralphotometers (SpectraMax Plus 384, *Molecular Devices LLC*) bei einer Wellenlänge von $\lambda = 510$ nm gemessen und bzgl. des Leersignals korrigiert. Aus der abgeleiteten Kalibrierfunktion des verwendeten Eisenstandards kann die jeweilige Eisenkonzentration der zu untersuchenden Probe ermittelt werden.

Online-Detektion

Zur Online-Detektion der Eisenkonzentration wird ein UV/Vis-Detektor der Firma *Postnova Analytics GmbH* verwendet (PN3211). Dieser ist mit einer temperierten Flusszelle aus Quartzglas ausgestattet, die ein Fassungsvermögen von $V = 12$ µL aufweist. Der UV/Vis-Detektor wird im Zwei-Wellenlängen-Modus betrieben ($\lambda_1 = 280$ nm und $\lambda_2 = 350$ nm). Die Zeitkonstante des analogen Rauschfilters wird dabei auf 1 s gesetzt. Die empfohlene minimale Peakbreite bei halber Höhe in der Chromatographie liegt demnach bei 4.8 s.

3.4 Magnetische Charakterisierung

3.4.1 Quasistatische Magnetisierungsmessung

Magnetisierungsmessungen an den MNP-Proben sind in dieser Arbeit mit einem SQUID-Magnetometer (*magnetic property measurement system*, MPMS XL5) der Firma *Quantum Design* durchgeführt worden. Mit diesem Messgerät lassen sich magnetische Feldänderungen mit hoher Empfindlichkeit messen. Dies wird durch die sog. SQUID-Sensorik (engl. *superconducting quantum interference device*) ermöglicht, deren Funktionsweise auf der Flussquantisierung und dem *Josephson*-Effekt beruht. Diese Effekte treten jedoch nur bei Supraleitung[69] auf; ein Zustand der nur durch aufwändige Kühlung in einem Kryogefäß mit flüssigem Helium erreicht wird. Eine umfassende Übersicht zu den Grundlagen der Supraleitung und der Funktionalität von SQUIDs ist im Buch von *Buckel* und *Kleiner* zu finden [207]. Um das Magnetisierungsverhalten der MNP-Proben zu messen, können mit dem SQUID-Magnetometer Magnetfelder im Bereich von ±5 T erzeugt werden. Darüber hinaus verfügt das Gerät über eine hochpräzise Temperaturregelung.

Aufbau

In der Mitte des Kryostaten des SQUID-Magnetometers ist der Probenraum eingelassen. Dieser ist mit einer Temperiereinheit ausgestattet, welche die Probentemperatur regelt (in dieser Arbeit $T = 295$ K). Im flüssigen Helium des Kryostaten befindet sich eine supraleitende Hochfeld-Magnetisierungsspule, die als Solenoid ausgelegt ist. Im Zentrum dieser Spule ist eine ebenfalls supraleitende Messspule angeordnet, die ein Gradiometer zweiter Ordnung bildet. In dieser Konfiguration werden Fluktuationen des Feldes der Hochfeld-Magnetisierungsspule oder entfernter Quellen sehr gut unter-

[69] Die Supraleitung tritt bei einigen Metallen und Metallverbindungen auf und bezeichnet den Zustand, bei dem diese Stoffe keinen (messbaren) elektrischen Widerstand mehr aufweisen. Dadurch können elektrische Ströme nahezu verlustfrei fließen. Der Zustand wird bei Unterschreiten einer kritischen Temperatur erreicht und liegt z.B. für Niob bei $T = 9.26$ K.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

drückt sowie Untergrunddriften der SQUID-Sensorik minimiert[70]. Wird die Probe im Probenraum durch die Messspule bewegt, wird durch das magnetische Moment der Probe ein elektrischer Strom induziert. Durch induktive Kopplung mit der SQUID-Sensorik erzeugt diese eine Ausgangsspannung proportional zum induzierten Strom. Aufgrund der hohen Empfindlichkeit ist die SQUID-Elektronik in einer speziell abgeschirmten Box des MPMS untergebracht. Für weitere technische Details des SQUID-Magnetometers seien die technischen Dokumentationen von *Quantum Design* empfohlen [208].

Messablauf

Ein Volumen von $V = 75$ µL der zu untersuchenden Probe wird in eine Kapsel aus Polycarbonat (LOT Oriel) gefüllt und verschlossen. Die Kapsel wird in einem Strohhalm zentriert und anschließend am Probentransport befestigt. Anschließend wird eine Messsequenz gestartet, bei der 48 Feldwerte in logarithmischer Abtastung von 0 T bis 5 T eingestellt werden. Bei jedem Feldwert erfolgt eine Messung (RSO-Modus, Scanlänge 4 cm, 3 Zyklen, 3 Wiederholungen, Frequenz: 1 Hz). Das aufgezeichnete Rohsignal wird bzgl. des Untergrundes korrigiert, bevor durch die Software das magnetische Dipolmoment ermittelt wird. Dies erfolgt, indem das theoretische Signal eines Dipols, der sich durch ein Gradiometer zweiter Ordnung bewegt, an die korrigierten Messdaten angepasst wird (lineare Regression). Das notwendige Untergrundsignal wird mit derselben Messsequenz aufgezeichnet. Dazu wird eine leere PC-Kapsel verwendet.

Auswertung

Die aufgezeichneten Messsignale der feldabhängigen Magnetisierungsmessungen an den flüssigen MNP-Proben enthalten sowohl das Messsignal der MNP, als auch jenes des (meist) diamagnetischen Mediums (z.B. Wasser).
Aus diesem Grund wird eine Korrektur durch Abzug des diamagnetischen Untergrundsignals (Was-

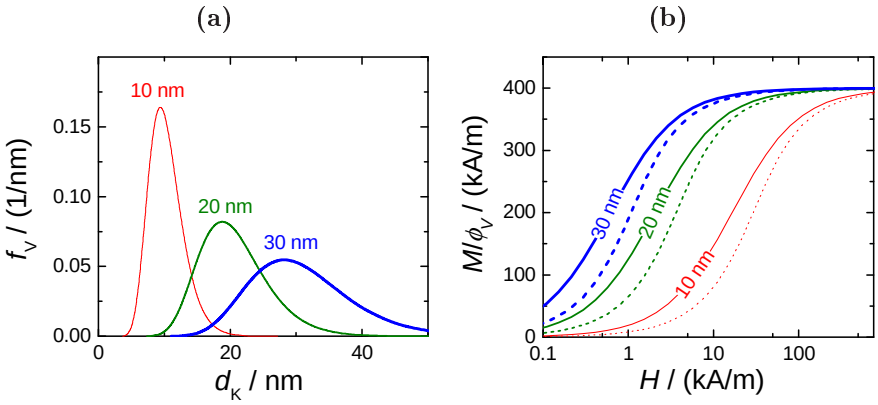


Abbildung 3.3: **a**) Größenverteilungsdichtefunktionen f_V von MNP mit unterschiedlichem Median d_K (10 nm rot, 20 nm grün, 30 nm blau) und der Standardabweichung der Kerndurchmesser $\sigma_K = 0.25$. **b**) Simulierte Magnetisierungskurven monodisperser MNP der Größe d_K (gestrichelte Linien) sowie logarithmisch normalverteilter MNP mit Median d_K und Standardabweichung $\sigma_K = 0.25$ (durchgezogene Linien) für unterschiedliche Größen d_K (10 nm rot, 20 nm grün, 30 nm blau). Weitere Simulationsparameter: $M_S = 400$ kA/m, $T = 310$ K.

[70] Unter der Annahme, dass das Feld der Magnetisierungsspule homogen relaxiert, wird der Fluss durch die Spulenwindungen im Zentrum des Gradiometers durch die Flussänderung in den oberen und unteren Spulenwindungen idealerweise kompensiert.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

ser: $\chi_V = -9.035 \cdot 10^{-6}$) vorgenommen. Bei sehr geringen Konzentrationen von MNP ist die diamagnetische Korrektur jedoch zu ungenau, da häufig nicht alle Bestandteile im Medium bekannt sind. Eine Alternative ist die Normierung der Magnetisierungskurve auf den Verlauf der Magnetisierung einer äquivalenten hochkonzentrierten Probe bei hohen Feldern. Dabei muss beachtet werden, dass bei hochkonzentrierten Proben das innere Entmagnetisierungsfeld der Probe einen signifikanten Beitrag liefern kann und eine Korrektur der Feldwerte erforderlich macht (siehe Abschnitt 2.1). Zur Charakterisierung und zur Bestimmung der effektiven magnetischen Kerngröße der MNP wird eine Modellanpassung an die Messdaten mithilfe der Methode kleinster Quadrate durchgeführt. Das verwendete Modell beschreibt dabei das magnetische Moment $\overline{\mu}$ der Probe durch Integration über die logarithmische Normalverteilung $\rho\left(d_{\mathrm{K,m}}\right)$ der einzelnen magnetischen Momente $\mu = V_{\mathrm{K,m}}\, M$ eines Ensembles von MNP entsprechend folgender Gleichung:

$$\overline{\mu} = \int\limits_{d_{\mathrm{K,m}}} \rho\left(d_{\mathrm{K,m}}\right) V_{\mathrm{K,m}}\; M_{\mathrm{S}} \mathcal{L}\left(\xi_\mu\right)\; \mathrm{d}d_{\mathrm{K,m}}. \tag{3.6}$$

Die mittlere Magnetisierung $\overline{M}$ der Größenverteilung wird durch Annahme der chemischen Zusammensetzung der MNP mithilfe von Gleichung (3.4) zugänglich:

$$\overline{M} = \frac{\overline{\mu}}{V_{\mathrm{EZ}}} = \phi_V \, \frac{\int\limits_{d_{\mathrm{K,m}}} \rho\left(d_{\mathrm{K,m}}\right) V_{\mathrm{K,m}}\; M_{\mathrm{S}} \mathcal{L}\left(\xi_\mu\right)\; \mathrm{d}d_{\mathrm{K,m}}}{\int\limits_{d_{\mathrm{K,m}}} \rho\left(d_{\mathrm{K,m}}\right) V_{\mathrm{K,m}}\; \mathrm{d}d_{\mathrm{K,m}}}. \tag{3.7}$$

Abbildung 3.3 zeigt exemplarisch verschiedene Magnetisierungskurven für monodisperse MNP und MNP-Größenverteilungen. Bei einigen Proben kann die Annahme einer bimodalen Verteilung die Kurvenanpassung deutlich verbessern [26, 60]. Dazu wird eine Überlagerung zweier Magnetisierungskurven mit den Anteilen β_{m} und $1 - \beta_{\mathrm{m}}$ angenommen.

$$\overline{M} = \overline{M}_1\; \beta_{\mathrm{m}} + \overline{M}_2\; \left(1 - \beta_{\mathrm{m}}\right). \tag{3.8}$$

Für die aus den M-H-Daten abgeleiteten MNP-Durchmesser wird in dieser Arbeit stets der mittlere Durchmesser der volumengewichteten Verteilung angegeben.

3.4.2 Magnetpartikelspektroskopie

Das Grundprinzip der Magnetpartikelspektroskopie (MPS) ist in Abschnitt 2.2.6 vorgestellt worden. Auf eine umfassende Beschreibung des Hardware-Aufbaus des verwendeten Geräts soll an dieser Stelle verzichtet werden, kann aber z.B. in ausführlicher Form in der Arbeit von *Biederer* [77] nachgelesen werden. Hier sollen in kompakter Form der allgemeine Aufbau und die Gegebenheiten, die für die Entwicklung der Online-Option wichtig sind, vorgestellt werden.

Aufbau

Die wichtigsten Komponenten des MPS-Geräts sind die Sende- und Empfangskette sowie das Datenerfassungssystem (DAS), dessen Hauptaufgaben die Signalgenerierung, -regelung und -akquisition sind. Zur Anregung der MNP wird ein Sinus mit einer Grundfrequenz von $f_0 = 25$ kHz vom DAS synthetisiert und an die Sendekette übertragen. Um Felder mit einer maximalen Amplitude von 25 mT erzeugen zu können, wird das Signal zunächst mit einem Audioverstärker verstärkt (Bry-

https://doi.org/10.7795/110.20250911

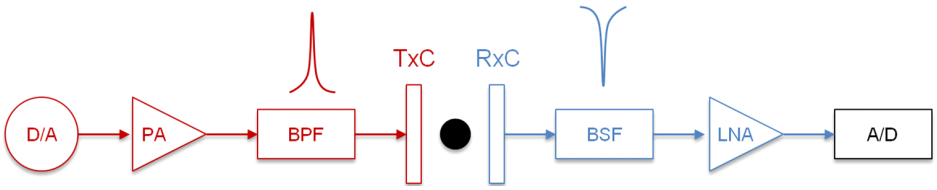


Abbildung 3.4: Blockschaltbild des MPS-Geräts mit den wesentlichen Komponenten (von links nach rechts): Digital-Analog-Wandler (D/A), Verstärker (engl. *power amplifier*, PA), Bandpassfilter (BPF), Sendespule (engl. *transfer coil*, TxC), Empfangsspule (engl. *receive coil*, RxC), Bandstopfilter (BSF), rauscharmer Verstärker (engl. *low noise amplifier*, LNA) und Analog-Digital-Wandler (A/D).

ston, 7B SST; 600 W; Klirrfaktor bei $f = 25$ kHz: $THD \approx 0.005\%$). Das Übertragungsverhalten von Verstärkern ist nicht ideal linear. Gerade im oberen Leistungsbereich generiert der Verstärker daher höhere Harmonische, die im Anschluss wieder herausgefiltert werden müssen, um eine reine Anregung der MNP mit der Sendespule zu ermöglichen. Dazu dient ein Bandpassfilter. Die Sendespule ist derart aufgebaut, dass sie aufgrund ihrer Größe in der konzentrisch positionierten Empfangsspule ein nahezu homogenes Wechselfeld erzeugt. Befinden sich MNP in der Empfangsspule, so wird die zeitliche Änderung der Partikelmagnetisierung in ihr eine Spannung induzieren. Nach dem *Faraday*schen Induktionsgesetz kann die induzierte Spannung u_n für jede Harmonische n am Ort $\boldsymbol{r}$ wie folgt angegeben werden:

$$u_\mathrm{n} = -\mu_0 \int_V S_0\left(\mathbf{r}\right) A_\mathrm{n}\left(\mathbf{r}\right) \omega_\mathrm{n} \mathrm{d}V. \tag{3.9}$$

Dabei entspricht die Spulensensitivität S_0 jenem Feld, das die Empfangsspule bei einem Strom von 1 A erzeugen würde. Während das MNP-Signal aufgrund der homogenen Anregung als örtlich konstant angenommen werden kann, variiert die Sensitivität S_0 innerhalb der Empfangsspule. Um eine hohe Reproduzierbarkeit der Messung zu gewährleisten, sollte die Probenposition in der Spule bei jeder Messung gleich sein. Zudem sollte der sensitive Bereich optimal genutzt werden. Neben der induzierten Spannung durch die MNP-Probe koppelt auch die Anregung mit vielfach höherer Intensität direkt in die Empfangsspule ein. Um das eigentliche Messsignal nutzen zu können, wird die Anregung zunächst durch einen gradiometrischen Aufbau der Empfangsspule kompensiert und im Anschluss zusätzlich mit einem Bandstopfilter unterdrückt. Das schwache Signal wird anschließend mit einem rauscharmen Verstärker angehoben. Dabei ist zu beachten, dass die Verstärkung frequenzabhängig mit einer charakteristischen Übertragungsfunktion $g\left(f\right)$ erfolgt. Das verstärkte Signal wird schließlich an das DAS weitergeleitet, in dem die *Fourier*-Transformation erfolgt. Das gemessene Signal kann jedoch aufgrund des unbekannten Übertragungsverhaltens der Empfangskette keiner physikalischen Größe (z.B. magnetisches Moment) zugeordnet werden. Zu diesem Zweck muss zunächst eine Kalibrierung des Gerätes durchgeführt werden. Dies erfolgt am vorhandenen MPS mit einer rückgeführten Testspule (Nederlands Meetinstitut, Zertifikatnummer 3350483.04). Neben der Kalibrierung der Sendekette zur Erzeugung definierter Anregungssignale wird die Testspule zur Messung der Übertragungsfunktion der Empfangskette verwendet. Dazu wird bei ausgeschalteter Anregung ein definiertes magnetisches Moment $\hat{\mu}$ bei einer festen Frequenz (sinusförmig) durch die Spule erzeugt und das Spannungssignal $\hat{u}$ mit der Empfangskette gemessen. Das Übertragungsverhalten ergibt sich folglich aus dem Verhältnis von Moment zur Spannung $g\left(f\right) = \hat{m}_f / \hat{u}_f$ und wird für alle Frequenzen des Empfangsspektrums ermittelt. Das kalibrierte MPS-Gerät gibt daher das Amplitudenspektrum in komplexer Form mit $\mathrm{Re}\left(\mu_\mathrm{n}\right)$ und $\mathrm{Im}\left(\mu_\mathrm{n}\right)$ in $[\mathrm{Am}^2]$ an.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

Messablauf

Im konventionellen Offline-Modus wird ein Volumen von $V = 30$ µL der zu untersuchenden Probe in ein PCR-Gefäß (*Life Technologies*) gefüllt. Das PCR-Gefäß wird in den MPS-Probenstab eingebaut. Dieser wird vorsichtig in das MPS geführt und von oben durch den Gerätedeckel fixiert, bevor die Messung gestartet wird. Eine vorab aufgenommene Untergrundmessung mit leerem PCR-Gefäß bei identischer Anregung wird von dem Signalspektrum der zu untersuchenden Probe abgezogen (Abzug im komplexen Zahlenraum). Alle Messungen sind bei 310 K und einer Mittelungszeit von $t_{\mathrm{avg}} = 10$ s erfolgt.
Die Implementierung des Online-Modus' ist Inhalt von Kapitel 7 dieser Arbeit.

Auswertung

Die Auswertung des gemessenen MPS-Spektrums erfolgt i.d.R. in Polarkoordinaten mit der Amplitude A_{n} (in $[\mathrm{Am}^2]$) und der Phase φ_{n} (in [°]). Im vorliegenden Fall werden die Spektren für Frequenzen zwischen 2.525 kHz und 2164.14 kHz (Auflösung $f_{res} = 2.525$ kHz) ermittelt. Bei der magnetischen Charakterisierung von MNP werden jedoch nur die (signaltragenden) ungeraden Harmonischen n berücksichtigt. Da messtechnisch bedingt auf die erste Harmonische verzichtet werden muss (Filterung der Anregungsfrequenz f_0), werden nur Signale ab der dritten Harmonischen in die Auswertung einbezogen (siehe Abbildung 3.5). Im Gegensatz zu φ_{n} hängt A_{n} neben den Eigenschaften der MNP im Idealfall linear von der eingesetzten Menge ab. Die Empfindlichkeit der Messung für MNP A_{n}^* ergibt sich demnach durch Normierung von A_{n} auf die eingesetzte Eisenmenge: $A_{\mathrm{n}}^* = A_{\mathrm{n}}/m\,(\mathrm{Fe})$. Daher eignet sich die Methode der MPS ideal zur Quantifizierung von MNP unbekannter Menge $m\,(\mathrm{Fe})_{\mathrm{unbk}}$, wenn davon ausgegangen werden kann, dass sich die magnetischen Eigenschaften der Partikel nicht ändern. Die Berechnung erfolgt entsprechend Gleichung (3.10):

$$m\,(\mathrm{Fe})_{\mathrm{unbk}} = A_3/A_3^*. \tag{3.10}$$

Bei der Online-Kopplung der MPS mit Separationsverfahren muss davon ausgegangen werden, dass MNP in sehr geringen Konzentrationen vorliegen und daher nur wenige Harmonische zur Signalinterpretation zur Verfügung stehen. Gerade für kleine MNP nimmt die Signalintensität mit der

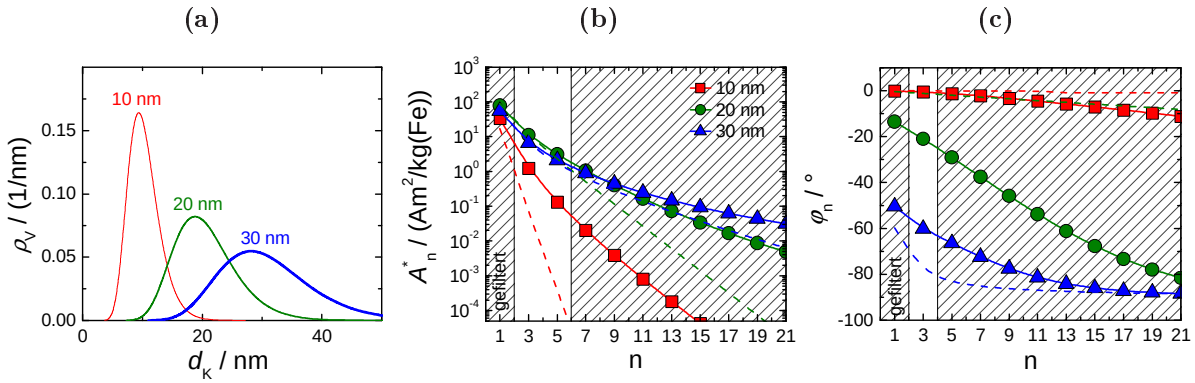


Abbildung 3.5: a) Größenverteilungsdichtefunktionen f_V von MNP mit unterschiedlichem Median d_{K} (10 nm rot, 20 nm grün, 30 nm blau) und der Standardabweichung der Kerndurchmesser $\sigma_{\mathrm{K}} = 0.25$. **b**) Simuliertes MPS-Amplitudenspektrum von MNP der Größe d_{K} (gestrichelte Linien) sowie logarithmisch normalverteilter MNP mit Median d_{K} und Standardabweichung $\sigma_{\mathrm{K}} = 0.25$ (durchgezogene Linien) für unterschiedliche Größen d_{K} (10 nm rot, 20 nm grün, 30 nm blau). Das zugehörige Phasenspektrum ist in **c** dargestellt. Aufgrund der geringen Signalamplituden kleiner MNP wird die Auswertung der MPS-Signale auf die dritte und fünfte Harmonische beschränkt (weißer Bereich)[71].

https://doi.org/10.7795/110.20250911

Zahl der Harmonischen n stark ab (siehe Abbildung 3.5a, rote Symbole). Um dennoch vergleichende Bewertungen der Form der Spektren, der spezifischen Signalamplitude und des Phasensignals treffen zu können, wird das MPS-Signal in dieser Arbeit auf drei grundlegende Größen reduziert. Da bekanntlich auf die Amplitude der ersten Harmonischen verzichtet werden muss, wird die signalstärkste Amplitude der dritten Harmonischen A_3 und die zugehörige Phase φ_3 für Signalbewertungen genutzt. Die dritte Größe repräsentiert die Form des Amplitudenspektrums und wird durch das Verhältnis von A_5 zu A_3 gebildet (später auch A_{21}/A_3).
Zur Beschreibung der MPS-Signale wird das vorgestellte Modell (siehe Abschnitt 2.2.6) verwendet. Wie beim Modell der quasistatischen Magnetisierung (entsprechend Gleichung (3.6)) kann auch das MPS-Signal als Überlagerung der beteiligten magnetischen Momente einer Größenverteilung $\rho\,(d_{\mathrm{K,m}})$ beschrieben werden[72]:

$$\overline{\mu}_{\mathrm{n}} = \int\limits_{d_{\mathrm{K,m}}} \rho\,(d_{\mathrm{K,m}})\; V_{\mathrm{K,m}}\; M_{\mathrm{n}}\; \mathrm{d}d_{\mathrm{K,m}}. \tag{3.11}$$

Die Darstellung der Gesamtmagnetisierung $\overline{M}_{\mathrm{n}} = \overline{\mu}_{\mathrm{n}}/V_{\mathrm{EZ}}$ erfolgt nach der gleichen Berechnungsvorschrift, wie sie für die M-H-Messung durch Gleichung (3.7) erfolgt.

3.5 Asymmetrische Flussfeld-Flussfraktionierung

Die Feld-Flussfraktionierung (F^3) fasst eine Klasse von Trennmethoden zusammen, bei der senkrecht zur Strömungsrichtung eines Analyten ein Feld angelegt wird. Dabei unterscheiden sich die einzelnen Trennmethoden im Wesentlichen in der Art des Trennfeldes (z.B. Querfluss, Gravitation, Temperaturgradient, elektrisch). Im Vergleich zu klassischen Trennverfahren mit stationärer Phase wirken bei der F^3 nur geringe Scherkräfte im offenen Trennkanal. Die Gefahr, die Probe durch das Trennverfahren zu verändern, wird dadurch minimiert. Darüber hinaus ermöglicht die Variabilität des Trennfeldes einen großen Anwendungsbereich (ca. 1 nm$-$100 µm) sowie die individuelle Abstimmung der Trennung auf den Analyten bzgl. Trennqualität und Zeitaufwand. In dieser Arbeit wird zur Trennung der MNP die asymmetrische Flussfeld-Flussfraktionierung (AF^4) verwendet. Einige theoretische Grundlagen des Trennprinzips sind bereits in Abschnitt 2.3 dargelegt worden. Eine umfassende Übersicht zur Theorie und praktischen Anwendung der F^3-Methode ist in den Büchern von *Giddings* und *Podzimek* zu finden [152, 160].

Funktionsprinzip

Die Trennung der MNP erfolgt in einem langen flachen Kanal der Höhe w, in dem die Trägerflüssigkeit strömt. Die Kanalunterseite besteht aus einer porösen Fritte, auf der sich eine semipermeable (austauschbare) Membran befindet. Dadurch kann orthogonal zur Hauptströmungsrichtung der sog. Querfluss erzeugt werden, der die treibende Kraft der Größentrennung bildet. Durch den Querfluss $\dot{V}_{\perp}$ werden die Partikel entgegen ihrer Eigendiffusion D_{T} an der Kanalunterseite angereichert. Der mittlere Abstand (Schwerpunkt) dieser Verteilung hängt davon ab, wie stark das angelegte Feld der Diffusion der Partikel entgegenwirkt. Mit dem chemischen Potenti-

[71] Alle weiteren Struktur- und Umgebungsparameter sind (soweit nicht anders erwähnt) konstant: $M_S = 400$ kA/m, $K = 5.5$ kJ/m^3 (entspricht Formfaktor $p = 1.15$), $\delta_{\mathrm{H}} = 10$ nm, $\alpha = 0.05$, $\eta = 0.01$ Pa s, $T = 310$ K.
[72] Sollte von einer nicht-konstanten Hüllschichtdicke δ_{H} ausgegangen werden, muss das Doppelintegral für die hydrodynamische $\rho\,(d_{\mathrm{hyd}})$ und Kerngrößenverteilung $\rho\,(d_{\mathrm{K,m}})$ gelöst werden [78].

https://doi.org/10.7795/110.20250911

al $\mu(x)_{\mathrm{ex}} = v\ x\ f_{\mathrm{T}} = w\dot{V}_{\perp} x f_{\mathrm{T}}/V_0\ N_{\mathrm{A}}$ und (2.51) kann die Konzentration in Abhängigkeit der Entfernung x zur Kanalunterseite berechnet werden:

$$\begin{aligned} &c/c_0 = \exp\left(-x/l\right) \\ &\text{mit} \quad l = V_0\ D_{\mathrm{T}}/\left(\dot{V}_{\perp} w\right). \end{aligned} \tag{3.12}$$

Dabei ist V_0 das sog. Totvolumen (engl. *void volume*; hier: $V_0 = 1$ mL). Die Verteilung hydrodynamisch kleiner Partikel mit hoher Diffusion ragt demnach weiter in den Kanal hinein als bei großen Partikeln. Aufgrund des parabolischen Flussprofils in Hauptströmungsrichtung (siehe Gleichung (2.54)) werden Partikel, die am weitesten in Richtung der Kanalmitte diffundieren, am schnellsten ausgespült. Demzufolge hängt die Retentionszeit t_{R} von der hydrodynamischen Partikelgröße d_{hyd}, der quadratischen Kanalhöhe w^2 und dem Verhältnis von Quer- $\dot{V}_{\perp}$ zu Hauptflussrate (bzw. Kanalflussrate) $\dot{V}_{\mathrm{Kan}}$ ab und kann mit folgender Näherungsformel berechnet werden [160]:

$$t_{\mathrm{R}} = \frac{w^2}{6\ D_{\mathrm{T}}} \ln\left(1 + \frac{\dot{V}_{\perp}}{\dot{V}_{\mathrm{Kan}}}\right) \tag{3.13}$$

Direkt nach Injektion der Probe in den AF^4-Trennkanal folgt zunächst die sog. Relaxation, sodass die Partikel ausreichend Zeit zum Erreichen des Gleichgewichtszustandes haben. Dazu wird die Probe in der Nähe des Kanaleinlasses fokussiert, indem ein zusätzlicher Fokusfluss mit der Flussrate $\dot{V}_{\mathrm{Fok}}$ durch einen Einlass in der Kanalmitte erzeugt wird. In den Experimenten dieser Arbeit wird die Probe an der breitesten Stelle des Kanals $b_{\mathrm{Kan}} = 20$ mm fokussiert. Die Fokussierungslinie hat dabei eine Breite von etwa $b_{\mathrm{Fok}} = 1$ mm. Zusammen mit dem Schwerpunkt der Konzentrationsverteilung l im Abstand zur Membran (siehe Gleichung (3.12)) kann das Volumen abgeschätzt werden, in dem die Partikel näherungsweise aufkonzentriert werden. Das Fokussierungsvolumen von MNP mit $d_{\mathrm{hyd}} = 60$ nm im Querfluss $\dot{V}_{\perp} = 1$ mL/min beträgt etwa $V_{\mathrm{Fok}} \approx 20$ nL. Bei einem injizierten Volumen von 20 µL wird die Probe daher unweigerlich um etwa drei Größenordnungen aufkonzentriert.

Im Anschluss an die Fokussierung wird $\dot{V}_{\mathrm{Fok}}$ bis auf 0 mL/min reduziert, während $\dot{V}_{\mathrm{Kan}}$ entsprechend erhöht wird, um eine konstante Flussrate am Kanalauslass (bzw. des Detektorflusses) $\dot{V}_{\mathrm{Det}}$ zu erhalten. Nach diesem Schritt kann die Probe in Richtung Kanalauslass eluieren. Währenddessen wird häufig auch $\dot{V}_{\perp}$ reduziert, um die Dauer des Trennprozesses zu verkürzen (bzgl. Dauer, Auflösung, Peakhöhe)[73]. Nach der Fokussierung werden häufig Verunreinigungen als erstes eluiert. Sie tauchen im Detektorsignal zur Totzeit t_0 (bzw. nach Elution des Totvolumens V_0) als Fehlsignal; dem sog. *void peak*, auf[74]. Bei unzureichender Fokussierung und Trennung der Probe können auch Partikel der Proben im *void peak* auftauchen.

Equipment

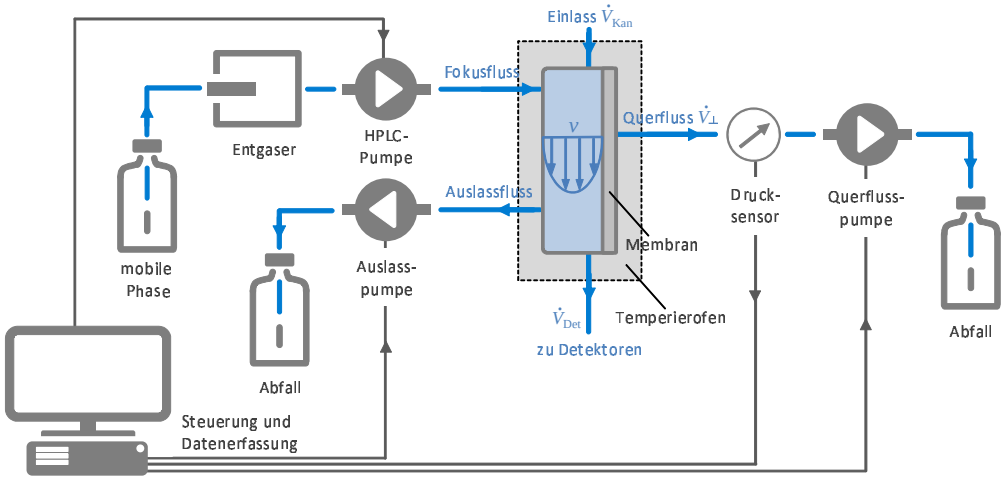
Der Aufbau des verwendeten AF^4-Systems ist in Abbildung 3.6 gezeigt. Der Trennkanal befindet sich dabei in einem temperierbaren Ofen (PN4020; Temperaturbereich: 280 − 350 K). Die Trägerflüssigkeit wird im Degasser (PN7520) entgast, bevor sie für den Kanal- und Fokusfluss verwendet wird. Um diese Flussraten zu erzeugen, werden isokratische Hochdruckpumpen (PN1130; Fluss-

[73] Wird $\dot{V}_{\perp}$ reduziert, so wird auch $\dot{V}_{\mathrm{Kan}}$ derart angepasst, dass $\dot{V}_{\mathrm{Det}}$ konstant bleibt.

[74] Bei Tensid-Lösungen können sich während der Fokussierung Mizellen bilden, die aufgrund ihrer geringen Größe schnell eluieren. Aber auch sehr große Verunreinigungen (z.B. Staub) eluieren schnell, da sie durch den sog. Tragflächeneffekt eine Sogwirkung in Richtung der Kanalmitte erfahren.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

raten[75]: 0.05 – 9.95 mL/min) verwendet. Der kontinuierliche Querfluss durch die Membran wird mithilfe von zwei wechselseitig arbeitenden Spritzenpumpen generiert (AF2000). In diesem Modul befindet sich auch ein Drucksensor zur Messung des Kanalinnendruckes. Das Injektionsventil mit variabler Injektionsschleife dient dem manuellen Probeneinlass und befindet sich zwischen Kanalflusspumpe und Trennkanal. Da die aufgetrennte Probe den Kanal stark verdünnt verlässt, wird die Strömung am Kanalauslass gesplittet. Dazu wird an einer zweiten Öffnung eine zusätzliche Auslasspumpe (engl. *slot outlet pump*) angeschlossen. Diese sorgt für einen definierten Abtransport der analytfreien Trägerflüssigkeit und führt somit zu einer 3.3-fach höheren Partikelkonzentration auf der Detektorseite.



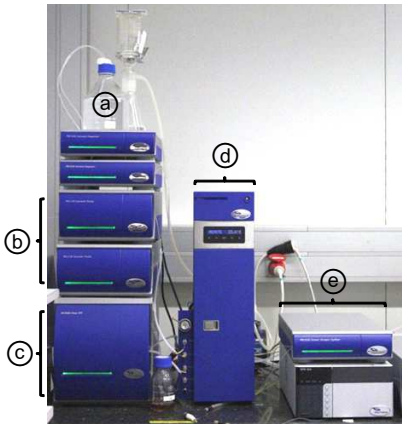


Abbildung 3.6: Oben) Prinzipskizze des Trennmoduls der AF^4-Anlage (*Postnova Analytics GmbH*) zur hydrodynamischen Trennung von MNP. **Unten**) Bild der verwendeten AF^4-Anlage mit Reservoir für die Trägerflüssigkeit ⓐ, Hochdruckpumpen für Kanal- und Fokusfluss ⓑ, Kolbenpumpe für den Querfluss ⓒ, Trennkanal im Ofen ⓓ und Auslasspumpe ⓔ.

Methodenentwicklung

Die Qualität einer Trennung mittels AF^4 ist von einer Vielzahl von Parametern abhängig, weshalb vor der Analyse neuer Proben geeignete Trennparameter ermittelt werden müssen [209, 210]. Die Entwicklung einer solchen Trennprozedur sollte daher systematisch erfolgen und ist z.B. im Leitfaden von *Gigault* et al. und der Arbeit von *von der Kammer* et al. festgehalten [209, 210]. Die wesentlichen Einflussgrößen, die in diesen Arbeiten hervorgehoben werden, sind:

- Zusammensetzung der Trägerflüssigkeit

[75] Der minimale Förderbereich der verwendeten Pumpen ist im Datenblatt mit 0.1 mL/min angegeben. Eigene Messungen haben ergeben, dass auch Flussraten bis 0.05 mL/min von der Pumpe mit einer Genauigkeit von ±1.2% bereitgestellt werden.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

- Verhältnis von Quer- $\dot{V}_{\perp}$ zu Kanalflussrate $\dot{V}_{\mathrm{Kan}}$
- Kanalhöhe
- Analytmenge
- Relaxationszeit
- Membranmaterial.

Diese Einflussgrößen bestimmen nicht nur die saubere Trennung unterschiedlicher Partikelgrößen, sondern wirken sich auch maßgeblich auf die Wiederfindungsrate (bzw. den Probenverlust) aus. Das externe Kraftfeld (bzw. der Querfluss) ist die wichtigste Einflussgröße der Trennung und muss für jede Probe entsprechend angepasst werden. Die Zusammensetzung der Trägerflüssigkeit bestimmt dagegen hauptsächlich die elektrostatischen Eigenschaften der Probe und der Membran. Dadurch kann z.B. auf das Verhalten der Probe während der Trennung und die Akkumulation an Oberflächen (z.B. Membran, Kapillare, Flusszelle) Einfluss genommen werden. Die Kanalhöhe bestimmt dagegen die Position der Partikel im parabolischen Flussprofil und damit deren Retentionszeit. Durch Wahl eines entsprechenden Abstandhalters (engl. *spacer*) kann die Kanalhöhe eingestellt werden. Größere Kanalhöhen (bzw. Kanalvolumina) eignen sich für die Trennung kleiner Partikel, da somit ihre Aufenthaltszeit verlängert wird und sich dadurch der Abstand zum *void peak* vergrößert. Die Relaxationszeit entspricht der Dauer des Fokussierungsschrittes und sollte lang genug sein, um die Partikel in ihrer jeweiligen Position im Geschwindigkeitsprofil anzuordnen. Eine zu lange Fokussierung erhöht hingegen die Wahrscheinlichkeit, dass Partikel untereinander oder mit der Membran wechselwirken. Zudem bilden sich bei tensidhaltigen Trennmedien Mizellen, die den *void peak* vergrößern. Durch Verminderung der Analytmenge kann die interpartikuläre Wechselwirkung reduziert werden. Dies erschwert jedoch den Nachweis der Fraktionen mit den nachfolgenden Detektoren.

3.6 Stereolithografie

Die von der Firma *envisionTEC* entwickelte *Perfactory*®-Technologie zur generativen Fertigung gehört zu den Verfahren der Stereolithographie (SLA). Damit können Designmuster und Einzelstücke schnell und werkzeuglos hergestellt werden. Dabei werden Bauteile mit hoher Detailtreue erzeugt, für die inzwischen auch eine breite Palette von Materialien zur Verfügung steht. Abhängig vom verwendeten Material (siehe Tabelle A.7 im Anhang) sind Auflösungen zwischen 25 µm in 100 µm (in z-Richtung) mit dem verwendeten Gerät möglich. Die Herstellung der Bauteile mit dem SLA-Verfahren erfolgt an der *PTB* (Technisch-wissenschaftliche Infrastruktur, Gerätebau) durch *Dirk Gutkelch*.

Herstellungsprozess

Das Bauteil (oder die Baugruppe) wird vor der Herstellung zunächst mittels CAD-Software entworfen. Aus dem dreidimensionalen Modell wird anschließend eine Struktur aus gestapelten Lagen definierter Dicke erstellt. Diese Lagen werden im Fertigungsprozess einzeln erstellt. Das Fertigungsprinzip ist in Abbildung 3.7 dargestellt. Dabei fährt eine Trägerplattform (a) in das flüssige Photopolymer (c), das sich in einer lichtdurchlässigen Wanne (d) befindet. Beim Aufbau der ersten Lage entspricht der Abstand vom Wannenboden zur Trägerplattform genau der eingestellten Schichtdicke des Modells. Durch selektive Projektion der ersten Lage des Modells von unten auf den Wannenboden, und somit auf die Trägerplattform, wird das Photopolymer selektiv ausgehärtet. Die Projektion erfolgt mittels einer digitalen Lichtverarbeitungs-Technologie (engl. *digital light processing*, DLP),

https://doi.org/10.7795/110.20250911

bei der das Licht (f) über mikroskopisch kleine Spiegel (e) gelenkt wird. Anschließend wird die Trägerplattform nach oben bewegt und für die neue Schicht entsprechend abgesenkt, bevor die Projektion und Aushärtung der nächsten Lage erfolgen kann. Das Modell wird dadurch Lage für Lage erstellt. Die Auflösung in der x-y-Ebene wird dabei vom DLP-Chip bestimmt, wogegen die Hubbewegung die Auflösung in der z-Richtung festlegt. Nach der Aushärtung werden die Modelle entsprechend nachbearbeitet (Entfernen von Stützstrukturen, Überarbeitung der Verbindung zur Trägerplattform).

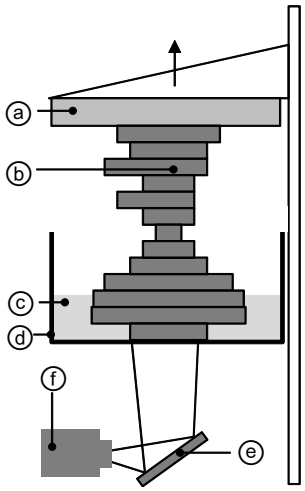


Abbildung 3.7: Prinzipskizze vom Aufbau des verwendeten Gerätes zur generativen Fertigung von Bauteilen. Das Bauteil ⓑ wird schichtweise aus dem flüssigen Photopolymer ⓒ aufgebaut, welches sich in einer Wanne ⓓ befindet. Die Polymerisation (Festigung) erfolgt durch flächenhafte Belichtung des flüssigen Photopolymers. Ein Mikrochip ⓔ, bestehend aus vielen beweglichen Mikrospiegeln, wird von der Lichtquelle ⓕ bestrahlt und reflektiert das Licht auf die auszuhärtenden Bereiche im Bauraum. Das Bauteil wird dadurch schichtweise, kopfüber an einer Trägerplattform hängend ⓐ, aufgebaut.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

4 Modellierung der nichtlinearen magnetischen Wechselfeld-Suszeptibilität und der magnetischen Trennung von Nanopartikeln

Dieses Kapitel beschäftigt sich mit der Modellierung des Verhaltens von magnetischen Nanopartikeln (MNP) in magnetis hen Wechselfeldern zur Beschreibung der Signalentstehung bei der Magnetpartikelspektroskopie (MPS) sowie der dynamisch-magnetischen Trennung von MNP.
Zunächst wird untersucht, welche Struktureigenschaften neben der Partikelgröße das MPS-Signal maßgeblich beeinflussen. In diesem Sinne soll die Modellierung dazu dienen, den Mehrwert einer magnetischen Online-Messung bei der Größentrennung mittels asymmetrischer Flussfeld-Flussfraktionierung (AF^4) von MNP aufzuzeigen bzw. eine erste Bewertung der Leistungsfähigkeit dieses Kopplungsverfahrens zu ermöglichen. Darüber hinaus werden Rückschlüsse auf die Sensitivität des Messverfahrens gezogen, die für eine konstruktive Umsetzung der Online-Option von Bedeutung sind. Grundlage sind hierbei die in Abschnitt 2.2.6 beschriebenen analytischen Modelle zur Beschreibung des dynamischen Magnetisierungsverhaltens von MNP bei der MPS-Messung.
Im Anschluss erfolgt die Modellierung der dynamisch-magnetischen Trennung (DMT) von MNP, um eine theoretische Untersuchung von Parametereinflüssen auf die Funktionalität des Trennsystems zu ermöglichen. Ziel ist es, geeignete Prozessparameter zu definieren, die eine erfolgreiche Trennung von MNP nach dem magnetischen Moment und dem Relaxationsverhalten erlauben und somit zu MNP mit besseren Eigenschaften für die Magnetpartikelbildgebung (MPI) führen. Darauf aufbauend wird zusätzlich die Kapazität einer gegebenen DMT-Säule ermittelt. So kann festgestellt werden, ob die Konzentration der getrennten MNP oberhalb der Nachweisgrenze der MPS-Messung liegt und ob es demnach möglich ist, einen Online-MPS-Detektor gewinnbringend bei der DMT einzusetzen.

4.1 Physikalische Beschreibung der Magnetisierungsdynamik von magnetischen Nanopartikeln

In Abschnitt 2.2.6 sind die Grundlagen zur physikalischen Beschreibung von MNP in dynamis hmagnetischen Feldern vorgestellt worden. Zur Modellierung der MPS-Signale im folgenden Kapitel wird das erweiterte *Debye*-Modell entsprechend Gleichung (2.33) verwendet (siehe Abschnitt 2.2.6). Dabei wird von nicht-wechselwirkenden MNP mit uniaxialer Anisotropie ausgegangen, deren Anisotropieachsen parallel zur Anregungsrichtung orientiert sind. Demzufolge sind die wesentlichen Eingangsgrößen dieses Modells der *Langevin*-Parameter $\xi_{\mathrm{m,eff}}$ sowie die Relaxationszeit im Verhält-

https://doi.org/10.7795/110.20250911

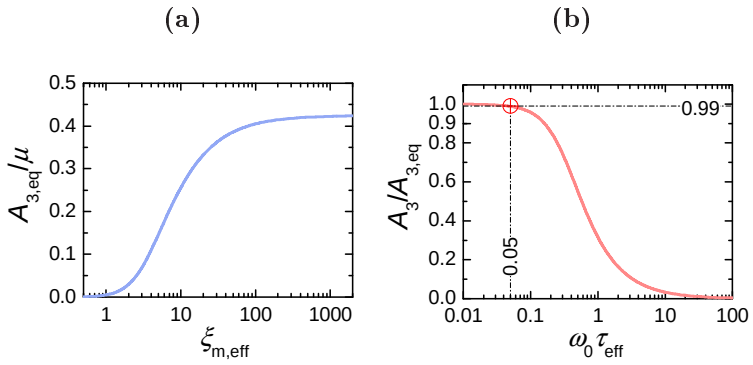


Abbildung 4.1: a) Dritte Harmonische $A_{3,\mathrm{eq}}$ des MPS-Signals von MNP im thermodynamischen Gleichgewicht normiert auf das magnetische Moment μ in Abhängigkeit des *Langevin*-Parameters ξ_m berechnet mit dem dynamischen *Langevin*-Modell (Gleichung (2.31)). **b**) Dritte Harmonische A_3 des MPS-Signals von MNP berechnet mit dem erweiterten *Debye*-Modell normiert auf $A_{3,\mathrm{eq}}$ in Abhängigkeit der normierten Relaxationszeit $\omega_0\tau_\mathrm{eff}$.

nis zur Messzeit $\omega_0\tau_\mathrm{eff}$. Der Einfluss beider Größen auf das MPS-Signal ist exemplarisch für die dritte Harmonische A_3 in Abbildung 4.1 dargestellt. Es wird deutlich, dass das Signal für kleine Relaxationszeiten $\omega_0\tau_\mathrm{eff} < 0.05$ auch mit dem dynamischen *Langevin*-Modell beschrieben werden kann (siehe Gleichung (2.31)), da die Abweichung der Ergebnisse beider Modelle (hier A_3) unter 1% liegt (siehe Strich-Punkt-Linie in Abbildung 4.1b). Da beide Größen $\xi_\mathrm{m}\,(B, M_\mathrm{S}, T, t, V_\mathrm{K})$ und $\omega_0\tau_\mathrm{eff}\,(B, K, M_\mathrm{S}, T, V_\mathrm{K}, V_\mathrm{hyd}\eta)$ komplexe Funktionen struktureller und magnetischer Eigenschaften der MNP sind, muss eine Reihe von Annahmen getroffen werden, um aus dem MPS-Signal auf bestimmte Eigenschaften der MNP zu schließen. Dabei muss zusätzlich berücksichtigt werden, dass reale MNP-Systeme in vielen Fällen polydispers sind, d.h. eine (logarithmische) Normalverteilung der Größen d_K bzw. d_hyd aufweisen (siehe Abschnitt 2.2.1).

4.2 Dynamisch-magnetische Suszeptibilität von Nanopartikeln bei der Trennung mittels AF^4

Bei der AF^4 werden die MNP nach der hydrodynamischen Größe d_hyd aufgetrennt und verlassen den Trennkanal als Fraktionen mit schmaler Verteilung (siehe Abschnitt 3.5). Für die Größenverteilung wird daher eine logarithmische Normalverteilung der Kerngrößen (Gleichung (2.18)) mit $\sigma_\mathrm{K} = 0.1$ bei konstanter Hüllschichtdicke δ_H angenommen. Das MPS-Signal wird mit dem erweiterten *Debye*-Modell als Überlagerung der beteiligten Kerngrößen $d_\mathrm{K} = d_\mathrm{hyd} - 2\delta_\mathrm{H}$ entsprechend Gleichung (3.11) berechnet. Die magnetische Anregung entspricht dabei den Betriebsparametern des verwendeten MPS-Gerätes (maximale Anregungsamplitude $B_\mathrm{p} = 25$ mT, Anregungsfrequenz $f_0 = 25$ kHz, Temperatur $T = 310$ K). Für die weiteren Struktureigenschaften werden unterschiedliche Annahmen getroffen. Für die Sättigungsmagnetisierung M_S wird zum einen der Wert für Maghämit (siehe Tabelle 2.1) gewählt. Zum anderen erfolgt die Modellierung auch mit einem reduzierten Wert für M_S, der z.B. aus einer anderen Kristallstruktur resultieren kann. Die aus der Form der MNP resultierende uniaxiale Anisotropiekonstante K wird mithilfe von Gleichung (2.16) für den Bereich üblicher Achsenverhältnisse $p_\mathrm{A} \in [1.05, 1.25]$ ellipsoider Partikel berechnet. Für die Viskosität des Mediums wird der Wert von Wasser bei $T = 310$ K angenommen ($\eta = 0.7$ mPa s) [211].

https://doi.org/10.7795/110.20250911

4.2.1 Einfluss der Größe von MNP auf das MPS-Signal

Im thermodynamischen Gleichgewicht kann das Magnetisierungsverhalten von MNP in Abhängigkeit des äußeren Magnetfeldes mithilfe der *Langevin*-Funktion beschrieben werden (siehe Gleichung (2.22)). In Abbildung 4.2a ist zu erkennen, dass die Magnetisierungskurve der MNP zunächst linear verläuft. Erst bei höheren Anregungsamplituden B_p wird der Verlauf nichtlinear, bis eine Sättigung mit dem Grenzwert M_S einsetzt. Dabei müssen für kleine MNP wesentlich höhere Felder B_p aufgebracht werden, um in den nichtlinearen Magnetisierungsbereich zu gelangen, da ihre Suszeptibilität deutlich geringer ist. Durch die sinusförmige Anregung bei der MPS wird die Magnetisierungskurve bis zur Amplitude B_p periodisch abgefahren (siehe Abschnitt 2.2.6). Je größer die MNP sind, desto höher ist daher die maximale Amplitude der Magnetisierungsantwort. Ebenso ist das Magnetisierungsverhalten im Bereich der Anregung für MNP stärker durch einen nichtlinearen Verlauf geprägt. Dieser ist dafür verantwortlich, dass die zeitabhängige messbare Magnetisierung der MNP sowohl die Grundfrequenz f_0, als auch höhere Harmonische $\mathrm{n} \cdot f_0$ enthält ($\mathrm{n} = 2 \cdot \mathrm{k} + 1$ mit $k \in \mathbb{Z}$). Dadurch weist das MPS-Verfahren die höchste Empfindlichkeit A_3^* zunächst bei den größten MNP auf. Dies ist in Abbildung 4.2b für die dritte Harmonische A_3^* des MPS-Signals in Abhängigkeit der MNP-Größe (d_K bzw. d_hyd) gezeigt. Die hellblaue Linie markiert dabei den Verlauf von $A_{3,eq}^*$, wenn nur das quasistatische Magnetisierungsverhalten der MNP das MPS-Signal bestimmt ($\omega_0 \tau_\mathrm{eff} \to 0$, siehe Gleichung (2.31)). Da die magnetischen Momente der MNP nur mit endlicher Geschwindigkeit der externen Anregung folgen können, kann lediglich im Grenzfall $\omega_0 \tau_\mathrm{eff} \to 0$ von einem Prozess im thermodynamischen Gleichgewicht ausgegangen werden. Mit zunehmender Größe der MNP nimmt jene charakteristische Zeit τ_eff zu, die die magnetischen Momente zur Ummagnetisierung benötigen

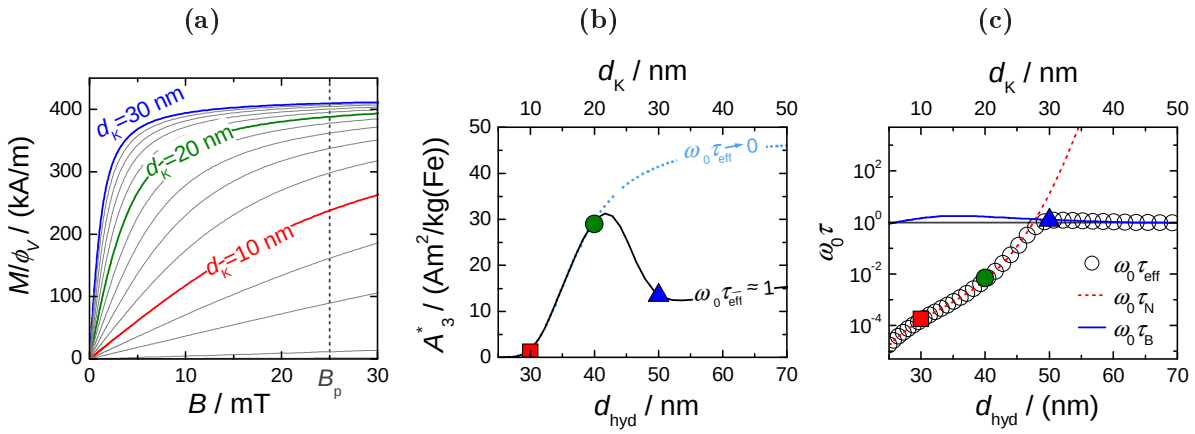


Abbildung 4.2: a) Modellierte quasistatische Magnetisierungskurven für MNP unterschiedlicher Größe unter der Annahme einer logarithischen Normalverteilung der Kerngrößen d_K mit $\sigma_\mathrm{K} = 0.1$ bei konstanter Hüllschichtdicke $\delta_\mathrm{H} = 10$ nm. **b**) Modellierte dritte Harmonische A_3^* des MPS-Signals bei einer Anregung von $B_\mathrm{p} = 25$ mT in Abhängigkeit der MNP-Größe. Es wird eine logarithmische Normalverteilung der Kerngrößen d_K mit $\sigma_\mathrm{K} = 0.1$ bei konstanter Hüllschichtdicke δ_H angenommen. Durch Berücksichtigung der effektiven Relaxationszeit τ_eff (durchgezogene Linie) weichen die MPS-Signale ab $d_\mathrm{hyd} \approx 40$ nm vom quasistatischen Magnetisierungsverhalten (hellblaue Linie) ab. **c**) Zur Modellierung der MPS-Signale ist die zusätzliche Berücksichtigung der magnetischen Relaxationszeit τ_eff der MNP notwendig (Kreise), insbesondere wenn diese in den Bereich der Messzeit gelangt ($\omega_0 \tau_\mathrm{eff} = 1$, graue Linie). Dazu werden τ_B (blaue Linie) und τ_N (rote gestrichelte Linie) in Abhängigkeit der Größe d_hyd modelliert, die nach Gleichung (2.29) die effektive Relaxationszeit τ_eff ergeben.
Die Symbole und Farben heben MNP der Kerngröße $d_\mathrm{K} = 10$ nm (rot, Quadrate), 20 nm (grün, Kreise) und 30 nm (blau, Dreiecke) hervor. Alle weiteren Struktur- und Umgebungsparameter sind (soweit nicht anders erwähnt) konstant: $M_S = 420$ kA/m, $p_\mathrm{A} = 1.15$, $\alpha = 0.05$, $\eta = 0.7$ mPa s, $T = 310$ K.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

(siehe Abbildung 4.2c). Ist die Änderung des äußeren Anregungsfeldes zu schnell (bzw. die Anregungsfrequenz f_0 zu hoch), können die Momente den angestrebten Gleichgewichtszustand nicht mehr erreichen und die zeitabhängige messbare Magnetisierung bzw. das MPS-Amplitudenspektrum wird kleiner (siehe schwarze Linie in Abbildung 4.2b). Dies zeigt sich darüber hinaus auch in einer zeitlichen Verschiebung der Magnetisierungsantwort bzw. im Phasensignal des MPS-Spektrums. Da das Relaxationsverhalten der MNP nicht ausschließlich von der Größe der MNP abhängt, werden weitere strukturelle Einflussgrößen in den folgenden Abschnitten betrachtet.

4.2.2 Einfluss von Formanisotropie und Sättigungsmagnetisierung auf das MPS-Signal

Abbildung 4.3 zeigt den Einfluss der Sättigungsmagnetisierung M_S und der Formanisotropie (als Achsenverhältnis p_A) auf das MPS-Signal von MNP unterschiedlicher Größe. Ist das Achsenverhältnis klein ($p_A \approx 1.05$), so können die magnetischen Momente der Anregung nahezu ideal folgen ($\varphi_3 = 0°$) und das MPS-Signal wird durch das quasistatische Magnetisierungsverhalten der MNP bestimmt (hellblaue Linie). Die geringere Sättigungsmagnetisierung $M_S = 210$ kA/m führt in diesem Fall zu kleineren Signalamplituden A_3^* und einem späteren Anstieg des A_5/A_3-Verhältnisses mit der Größe der MNP (siehe Abbildung 4.3a,b; grüne Linien). Für $p_A > 1.1$ können große MNP der Anregung nicht mehr ideal folgen, da die *Néel*-Relaxationszeit aufgrund der resultierenden Anisotropieenergie $E_a = KV_K$ zu langsam wird. Dies zeigt sich deutlich im zunehmenden Phasenversatz φ_3 (siehe Abbildung 4.3c). Für A_3^* und A_5/A_3 bildet sich hingegen ein Maximum aus, das sich bei

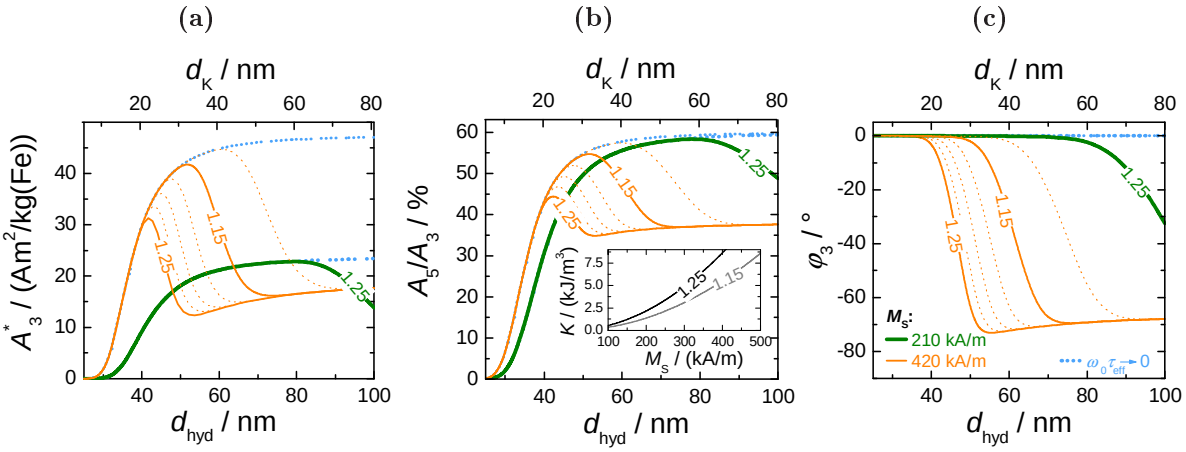


Abbildung 4.3: Modellierte dritte Harmonische A_3^* (**a**), Form A_5/A_3 (**b**) und Phase φ_3 (**c**) des MPS-Signals von MNP in Abhängigkeit der hydrodynamischen Größe für verschiedene Eigenschaften (M_S, p_A). Die Modellierung erfolgt unter der Annahme einer logarithmischen Normalverteilung der Kerngrößen $\sigma_K = 0.1$ bei konstanter Hüllschichtdicke $\delta_H = 10$ nm. Für die Sättigungsmagnetisierung wird der Wert für Maghämit ($M_S = 420$ kA/m, orange Linien) und ein reduzierter Wert ($M_S = 210$ kA/m, grüne Linien) gewählt. Zusätzlich werden verschiedene Formfaktoren $p_A \in [1.05, 1.25]$ angenommen. Alle weiteren Struktur- und Umgebungsparameter sind (soweit nicht anders erwähnt) konstant: $B_p = 25$ mT, $\alpha = 0.05$, $\eta = 0.7$ mPa s, $T = 310$ K.

zunehmendem p_A in Richtung kleinerer Durchmesser verschiebt (orange Linien). Bei einem geringeren Wert für M_S ist dieser Verlauf nicht so stark ausgeprägt (grüne Linien). Die Ursache dafür liegt in der geringeren Formanisotropie K, die aus dem schwächeren Entmagnetisierungsfeld von MNP mit kleinem M_S resultiert. Dieser Zusammenhang ist zusätzlich in der Nebengrafik von Abbildung 4.3b dargestellt.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

Das MPS-Signal bzw. das magnetische Verhalten kann somit nicht eindeutig aus der Größe der MNP abgeleitet werden, da zusätzlich ein komplexer Zusammenhang zwischen der Sättigungsmagnetisierung und der Anisotropie besteht.

4.2.3 Einfluss der Anregungsamplitude auf das MPS-Signal

Der Einfluss der Anregungsamplitude B_p (5 mT lila; 10 mT grün; 25 mT orange) auf das MPS-Signal von MNP unters hiedlicher Größe ist in Abbildung 4.4 für die Parameter A_3^*, A_5/A_3 sowie φ_3 in Abhängigkeit von d_hyd dargestellt ($p_\mathrm{A} = 1.15$ und $M_\mathrm{S} = 420$ kA/m). Zusätzlich kennzeichnen die hellblauen Linien den Verlauf der MPS-Signale für das quasistatische Magnetisierungsverhalten ($\omega_0\tau_\mathrm{eff} \to 0$). Es ist zu erkennen, dass das MPS-Signal bei der größten Anregungsamplitude ($B_\mathrm{p} = 25$ mT) bis zu einer Größe von $d_\mathrm{hyd} \approx 50$ nm (bzw. $d_\mathrm{K} = 30$ nm) diesem Idealverlauf entspricht. Erst bei weiterer Zunahme von d_hyd hängt das MPS-Signal zusätzlich von der effektiven Relaxationszeit τ_eff der MNP ab. Je kleiner B_p, desto kleiner ist auch der Durchmesser, ab dem das Signal zusätzlich von τ_eff abhängt.
Daher kann die Verwendung unterschiedlicher Anregungsamplituden für die Strukturaufklärung der MNP durchaus von Vorteil sein. Es ist in diesem Zusammenhang jedo h zu beachten, dass eine Reduzierung von B_p mit einer deutlich geringeren Emfindlichkeit der MPS-Methode einhergeht (siehe Abbildung 4.4a).

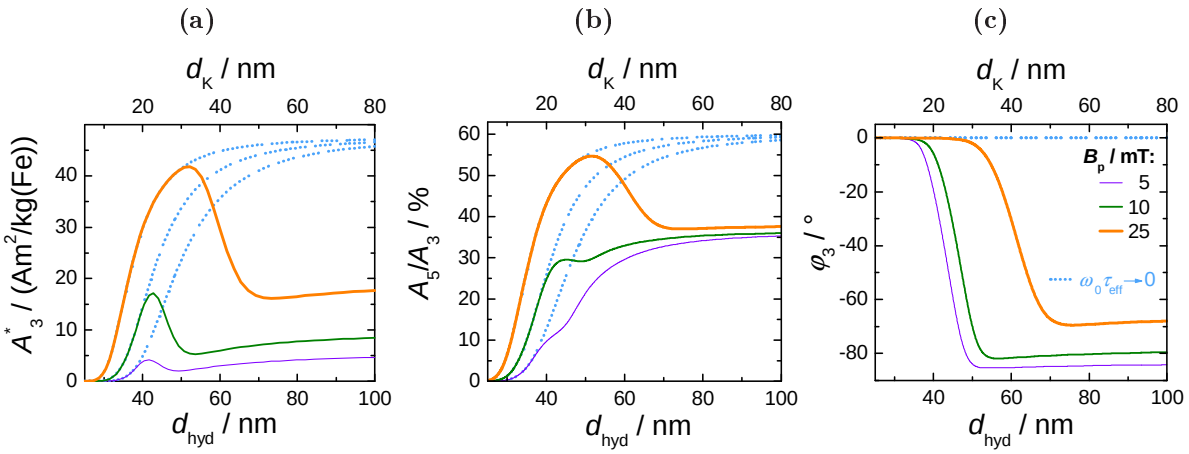


Abbildung 4.4: Modellierte dritte Harmonische A_3^* (**a**), Form A_5/A_3 (**b**) und Phase φ_3 (**c**) des MPS-Signals von MNP in Abhängigkeit der hydrodynamischen Größe für verschiedene Anregungsamplituden B_p (5 mT lila, 10 mT grün, 25 mT orange). Die Modellierung erfolgt unter der Annahme einer logarithmischen Normalverteilung der Kerngrößen $\sigma_\mathrm{K} = 0.1$ bei konstanter Hüllschichtdicke $\delta_\mathrm{H} = 10$ nm. Alle weiteren Struktur- und Umgebungsparameter sind (soweit nicht anders erwähnt) konstant: $M_\mathrm{S} = 420$ kA/m, $p_\mathrm{A} = 1.15$, $\alpha = 0.05$, $\eta = 0.7$ mPa s, $T = 310$ K.

4.2.4 Modellierung der Sensitivität der MPS-Methode

Die Abschätzung der Sensitivität der MPS-Methode ist insbesondere für die Entwicklung der Flusszelle für die Online-Detektion erforderlich. Im Hinblick auf die Kopplung der MPS mit Separationsverfahren ist die Abschätzung der minimal nachweisbaren Eisenmasse $m\,(\mathrm{Fe})$ hilfreich, um z.B. das notwendige Probenvolumen des Detektors festzulegen. Die Modellierung des MPS-Signals hat gezeigt, dass die Größe der MNP einen wesentlichen Einfluss auf die Sensitivität der MPS-Methode

https://doi.org/10.7795/110.20250911

hat. Darüber hinaus ist erkannt worden, dass die Verwendung geringerer Anregungsamplituden B_p für die Strukturaufklärung von MNP hilfreich sein kann, weil das MPS-Signal von MNP kleiner Größe erst bei geringen B_p durch das Relaxationsverhalten und somit von weiteren MNP-Struktureigenschaften bestimmt wird. Da auch die Sensitivität der MPS-Methode dabei abnimmt, wird diese sowohl in Abhängigkeit von d_hyd, als auch von B_p im Folgenden abgeschätzt.
Ist die Nachweisgrenze (NG) der Harmonischen $A_{n,\mathrm{NG}}$ bekannt (siehe Abschnitt 6.2.5 und Tabelle A.15 im Anhang), kann unter Zuhilfenahme der modellierten Signalamplitude A_n^* die minimale Eisenmenge berechnet werden, die mit gegebener Wahrscheinlichkeit nachgewiesen werden kann (siehe Abbildung 4.5). Die Zielgröße $m\,(\mathrm{Fe}) = 10$ ng (blaue Linie) ergibt sich aus der experimentell bestimmten NG des Konzentrationsdetektors (UV/Vis[76]) von $c\,(\mathrm{Fe}) \approx 1$ µg/mL, wenn ein Messvolumen von 10 µL der MPS-Messung zur Verfügung steht. Aus Abbildung 4.5 wird ersichtlich, dass für den Nachweis kleiner MNP $d_\mathrm{K} \approx 10$ nm mittels A_3 mindestens $B_\mathrm{p} = 10$ mT notwendig sind, um die NG von 10 ng zu erreichen. Zudem ist zu erkennen, dass vor allem unterhalb von $B_\mathrm{p} = 5$ mT die NG für alle MNP stark zunimmt. Um eine Eisenmenge von 10 ng bei $\hat{B} = 1$ mT nachzuweisen, müssen MNP eine Größe von $d_\mathrm{K} > 30$ nm aufweisen. Im rechten Teil der Abbildung 4.5 ist zusätzlich die NG für A_5 gezeigt. Diese bestimmt, bei welcher Eisenmenge das Amplitudenverhältnis A_5/A_3 zur Charakterisierung noch herangezogen werden kann. Da das A_5/A_3-Verhältnis mit abnehmender MNP-Größe kleiner wird (siehe Abschnitt 4.2.2b), ist dieser Wert entsprechend höher als für A_3.
Generell gilt, dass sich die NG proportional zum Volumen der verwendeten Flusszelle verhält. Für die MPS-Messung im Online-Modus soll es das Ziel sein, MNP mit einer Größe von $d_\mathrm{K} = 10$ nm noch nachweisen und bzgl. der Form des Spektrums charakterisieren zu können, wenn sie mit einer Konzentration von $c\,(\mathrm{Fe}) \approx 1$ µg/mL (NG des UV/Vis-Detektors) den Detektor passieren. Um dies zu ermöglichen, muss die Messung bei der höchsten Anregungsamplitude erfolgen und die Flusszelle

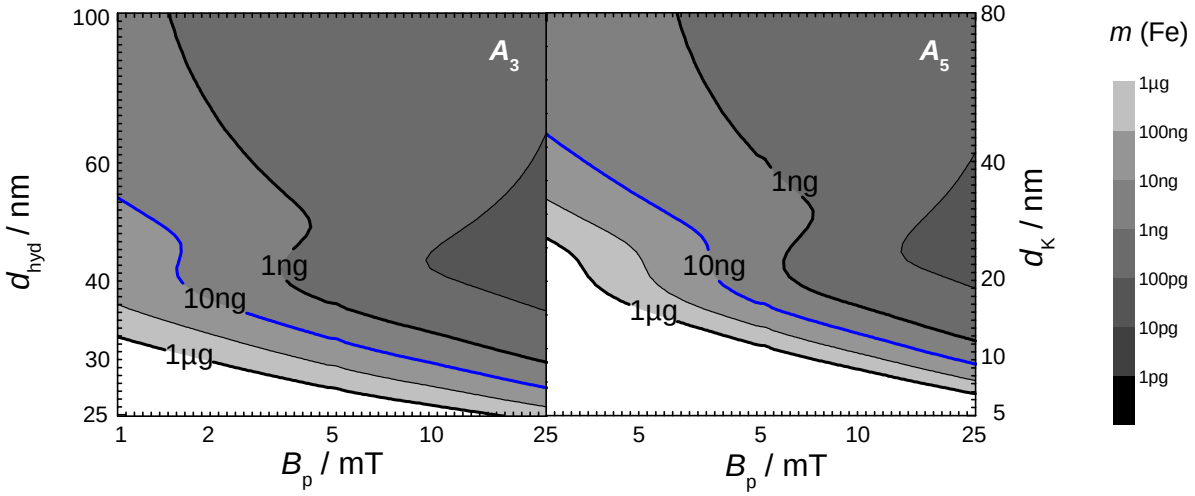


Abbildung 4.5: Berechnung der Nachweisgrenze $m\,(\mathrm{Fe})_\mathrm{NG}$ aus modellierten MPS-Signalen in Abhängigkeit der Anregungsamplitude B_p und der MNP-Größe $d_\mathrm{hyd} = d_\mathrm{K} + 2\delta_\mathrm{H}$ für die Signalamplituden A_3 und A_5. Die Modellierung erfolgt unter der Annahme einer logarithmischen Normalverteilung der Kerngrößen $\sigma_\mathrm{K} = 0.1$ bei konstanter Hüllschichtdicke $\delta_\mathrm{H} = 10$ nm. Es werden folgende Annahmen für die Berechnung getroffen: $A_{3,\mathrm{NG}} = 3.07$ pAm^2, $A_{5,\mathrm{NG}} = 1.84$ pAm^2. Alle weiteren Struktur- und Umgebungsparameter sind (soweit nicht anders erwähnt) konstant: $p_\mathrm{A} = 1.15$, $M_S = 420$ kA/m, $\alpha = 0.05$, $\eta = 0.7$ mPa s, $T = 310$ K.

[76] UV/Vis-Detektoren gelten als Standardgeräte bei der Kopplung mit Trennverfahren, da sie eine ausreichende Sensitivität und Stabilität aufweisen. Auch bei der Separation von MNP haben sich UV/Vis-Detektoren als nützlich erwiesen [38, 39].

https://doi.org/10.7795/110.20250911

muss mindestens ein effektives Volumen von $V = 10$ µL aufweisen. Die magnetische Charakterisierung bei unterschiedlichen Anregungsamplituden wird dagegen oberhalb von 5 mT erfolgen, da die NG bei kleineren Feldwerten sehr stark zunimmt.

4.2.5 Schlussfolgerung für die MPS-AF^4-Kopplung

Die Modellierung zeigt, dass das MPS-Signal nicht zweifelsfrei aus der Größe von MNP abgeleitet werden kann. Dies liegt daran, dass das dynamische Magnetisierungsverhalten durch das Zusammenspiel von strukturellen und magnetischen Eigenschaften (K, M_S, V_K, V_hyd) der MNP und äußeren Parametern (B_p, f_0, η, T) entsteht. Des Weiteren ist das verwendete Modell nur für eine qualitative Beschreibung des MPS-Signals von MNP geeignet [28, 128]. Eine Beschreibung des Magnetisierungsverhaltens von komplexen Strukturen, wie z.B. Multikern-Partikel, können nur durch numerische Berechnung der stochastischen magnetischen Prozesse erfolgen, die aber mit einem hohen Rechenaufwand verbunden sind und Annahmen über zusätzliche Eingangsgrößen erfordern (z.B. Wechselwirkung). Aus diesen Gründen wird in dieser Arbeit zur Charakterisierung von MNP nach der Trennung, neben bekannten Verfahren zur Größenbestimmung (DLS, MALS), auch die MPS-Methode zur magnetischen Charakterisierung herangezogen. Die Kopplung dieser Verfahren kann somit einen entscheidenden Beitrag liefern den komplexen Zusammenhang von Struktur und Magnetismus der MNP besser zu verstehen.
Aus der Untersuchung der erreichbaren theoretischen Sensitivität der MPS-Methode kann für die Kopplung mit der AF^4 geschlussfolgert werden, dass zumindest bei maximaler Anregungsamplitude und einem effektiven Volumen von mindestens $V = 10$ µL die MNP über einen breiten Größenbereich untersucht werden können.

4.3 Modellierung der dynamisch-magnetischen Trennung von magnetischen Nanopartikeln

Im folgenden Abschnitt wird zunächst das Grundkonzept der neuartigen DMT mit einer chromatographischen Trennsäule vorgestellt. Anschließend erfolgt die Bestimmung der notwendigen Prozessparameter aus der Modellierung des Trennvorgangs sowie der Kapazität einer gegebenen DMT-Säule.
Die Idee der DMT ist in einigen Patenten der Firmen *Philips* und *Miltenyi* bereits adressiert worden [63–65]. Eine erfolgreiche Umsetzung der DMT ermöglicht es durch eine präparative Trennung maßgeschneiderte MNP für eine verbesserte Magnetpartikelbildgebung (MPI) bereitzustellen. Im Rahmen des BMBF-Forschungsvorhabens *MAPIT* (engl. *Magnetic Particle Imaging Technology*, FKZ:13N11092) ist dazu ein optimierter Aufbau einer DMT-Säule durch *Bernhard Gleich* (*Philips*) vorgeschlagen worden. Die technische Umsetzung dieser Idee ist in enger Kooperation zwischen *Bayer HealthCare* und der *PTB* im Rahmen von *MAPIT* erfolgt (siehe Abschnitt 7.4.2).

4.3.1 Grundkonzept der dynamisch-magnetischen Trennung

Magnetische Feldgradienten, die mit konventionellen Spulen erzeugt werden können, reichen oftmals nicht aus, um eine magnetische Trennung von MNP vorzunehmen. Daher werden in einigen

https://doi.org/10.7795/110.20250911

Ansätzen kleine lokale magnetische Strukturen eingesetzt, die starke magnetische Feldgradienten erzeugen können. Das allgemeine Prinzip der DMT ist es, ein räumlich homogenes, äußeres Wechselfeld anzulegen, das durch mikrometergroße weichmagnetische Kugeln im Inneren einer Trennsäule konzentriert wird[77] und somit hohe Feldgradienten erzeugt [63]. Da jedoch nur MNP mit großem magnetischen Moment angesprochen werden sollen, darf das resultierende Magnetfeld an der Oberfläche der magnetischen Kugeln nicht zu groß sein. Ferromagnetische Materialien sind für diesen Zweck ungeeignet, da an den Domänengrenzen starke Felder und Feldgradienten auftreten, wodurch die Selektivität des Verfahrens für große MNP wieder verloren geht und eine Ablösung der separierten MNP nach Abschalten des externen Feldes aufgrund der Remanenz erschwert wird. Aus diesem Grund werden magnetische Beads eingesetzt (siehe Abschnitt 3.1), deren Matrix aus Polystyrol oder Silica besteht. In die Matrix sind MNP eingebettet, die aufgrund ihrer geringen Größe ($d \approx 8$ nm [212]) der Anregung ideal folgen können (siehe Abschnitt 4.2.1). Der erzeugte Feldgradient und das Feld an der Bead-Oberfläche werden dabei hauptsächlich durch die Form des Beads und dem Gehalt der inkorporierten MNP bestimmt.
Der Aufbau der stationären Phase der Trennsäule für die DMT ist in Abbildung 4.6a gezeigt. Die magnetischen Beads werden in der stationären Phase auf Abstand gehalten, indem inerte schwachmagnetische Beads (z.B. aus reinem Polystyrol) hinzugegeben werden. Das Verhältnis der magne-

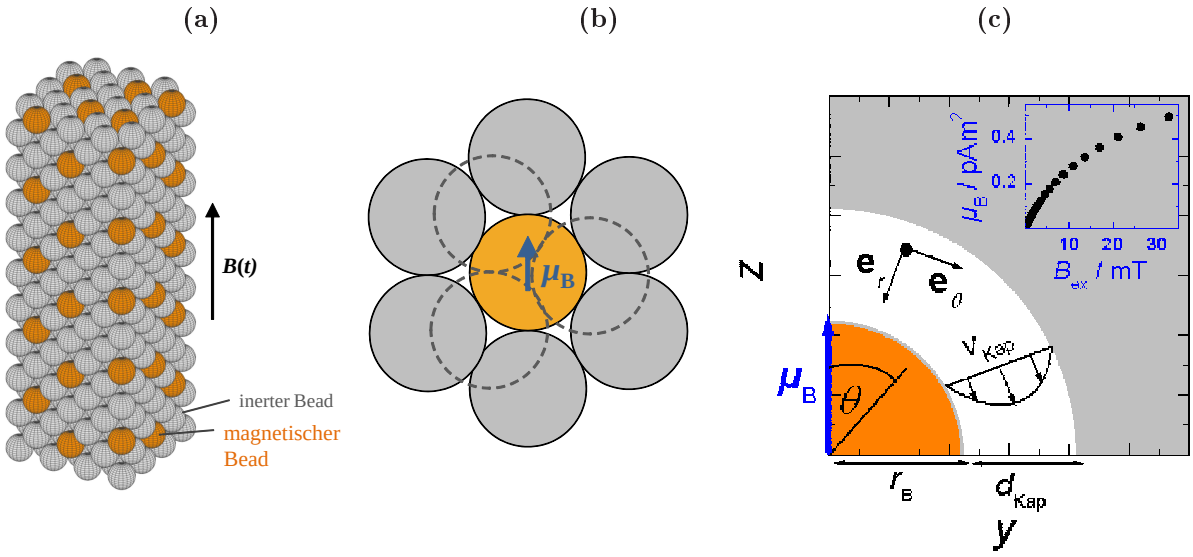


Abbildung 4.6: Modellierung der Wirkung der magnetischen Beads in der stationären Phase der DMT-Säule. **a**) Zusammensetzung der stationären Phase der Trennsäule für die DMT. Die magnetischen Beads (orange) werden durch inerte Beads (grau) auf Abstand gehalten. **b**) In einer hexagonal dichtesten Kugelpackung besitzt ein Bead zwölf nächste Nachbarn. **c**) Die Strömung der Trägerflüssigkeit in den Zwischenräumen der Trennsäule bildet ein parabolisches Flussprofil $v_{\mathrm{Kap}}(r)$ aus (siehe Abschnitt 2.3.2) und bewegt sich in azimutaler Richtung an der Oberfläche des magnetischen Beads. Für die Modellierung ist das magnetische Moment des Beads μ_{B} in z-Richtung orientiert. Das gemessene Magnetisierungsverhalten $\mu_{\mathrm{B}}(B_{\mathrm{ex}})$ von den magnetischen Beads (Dynabeads® M-450) ist in der Nebengrafik dargestellt.

[77] Eine andere Variante der DMT nutzt mäanderförmige Strukturen aus stromdurchflossenem Draht [63]. Das Feld um den Draht ist gegeben durch $B = \mu_0 I/(2\pi r)$ und soll zur Trennung großer magnetischer Momente etwa 10 mT betragen. Für eine ausreichend hohe magnetophoretische Geschwindigkeit der MNP müssen Feldgradienten von $\mathrm{d}B/\mathrm{d}r \approx 1\,000$ T/m erzeugt werden. Aus diesen Parametern folgt eine Drahtdicke von etwa 10 µm und ein Strom von $I = 500$ mA. Die resultierende Stromdichte 1600 A/mm^2 wäre in dieser Variante mit erheblichen Kühlungsproblemen verbunden und ist daher nicht weiter verfolgt worden.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

tischen Beads zur Gesamtmenge an Beads $N_\mathrm{B}/N_\mathrm{ges}$ wird derart gewählt, dass eine unvorteilhafte Anordnung der magnetischen Beads in einer Kette selten ist. Wären zwei oder mehr Beads als Kette in Richtung der Anregung orientiert, würde dies zu einem höheren lokalen Feld im Vergleich zu einem einzelnen Bead führen (schlechte Selektivität). Ist die Kette senkrecht zur Anregung ausgerichtet, wird das Feld lediglich schwächer (keine Trennung). In einer hexagonal dichtesten Kugelpackung (siehe Abbildung 4.6b) können sechs der zwölf Nachbarn zu einer solchen unvorteilhaften Konfiguration führen. Die Wahrscheinlichkeit ρ, dass einer der sechs Nachbarn eines magnetischen Beads ebenfalls ein magnetischer Bead ist, kann wie folgt berechnet werden (mehrstufiges Zufallsexperiment):

$$\rho = 1 - \left[1 - \left(\frac{N_\mathrm{B}}{N_\mathrm{ges}}\right)\right]^6. \tag{4.1}$$

Kann eine Wahrscheinlichkeit von $\rho = 20\%$ toleriert werden, darf der Anteil magnetischer Beads somit $N_\mathrm{B}/N_\mathrm{ges} = 0.04$, d.h. 4%, nicht überschreiten.
Zur näherungsweisen Beschreibung des Strömungsverhaltens in der Kugelschüttung der Trennsäule wird das Kapillarmodell verwendet (siehe Abschnitt 2.3.2). In der Nähe eines magnetischen Beads bildet sich daher das parabolische Flussprofil in einem schmalen Kanal aus, dessen Durchmesser mit Gleichung (2.57) berechnet werden kann. Abbildung 4.6c zeigt die vereinfachte Geometrie bei der Modellierung der DMT. Für das Magnetisierungsverhalten eines magnetischen Beads $\mu_\mathrm{B}(B_\mathrm{ex})$ wird die gemessene Magnetisierungskurve einer Probe mit Dynabeads® verwendet (DB; siehe Tabelle A.2).

4.3.2 Notwendige Prozessparameter für die erfolgreiche dynamisch-magnetische Trennung

Bei der Modellierung der DMT ist zu berücksichtigen, dass eine Reihe einschränkender Modellannahmen notwendig sind, um lösbare mathematische Gleichungen zu erhalten. Im vorliegenden Fall wird daher von kugelförmigen Partikeln ausgegangen, die homogen in einem Flüssigkeitsstrom verteilt sind und sich zunächst mit derselben Geschwindigkeit wie dieser bewegen. Die Dipol-Dipol-Wechselwirkung der MNP untereinander (siehe Abschnitt 2.2.10) wird, wie die Diffusion und die Sedimentation im Gravitationsfeld, vernachlässigt. Darüber hinaus soll das Dipolprofil des magnetischen Beads durch die Anlagerung von MNP nicht verändert werden.

4.3.2.1 Magnetfeldgradient

Die magnetische Trennung von MNP erfolgt durch das inhomogene Feld $\mathbf{B}_\mathrm{B}$, dass durch die magnetischen Beads erzeugt wird (siehe Gleichung (2.8)). Die Stoffmenge der MNP die pro Zeiteinheit durch eine Einheitsfläche transportiert wird, kann mit Gleichung (2.53) berechnet werden. Für den Fall, dass keine Transportströmung $\mathbf{v}_0$ vorliegt und die Diffusion zu vernachlässigen ist, folgt aus Gleichung (2.53) für die magnetophoretische Geschwindigkeit $\mathbf{v}_\mathrm{m}$ der MNP:

$$\mathbf{v}_\mathrm{m} = \frac{1}{f_\mathrm{T}} \mu \, \nabla B_\mathrm{B}. \tag{4.2}$$

Dabei wird an dieser Stelle zunächst angenommen, dass sich die magnetischen Momente μ der MNP ungehindert in Richtung des Feldes drehen. Der Betrag der magnetophoretischen Geschwindigkeit $|\mathbf{v}_\mathrm{m}|$ in Abhängigkeit des Feldgradienten ist in Abbildung 4.7a für MNP unterschiedlicher Kerngröße

https://doi.org/10.7795/110.20250911

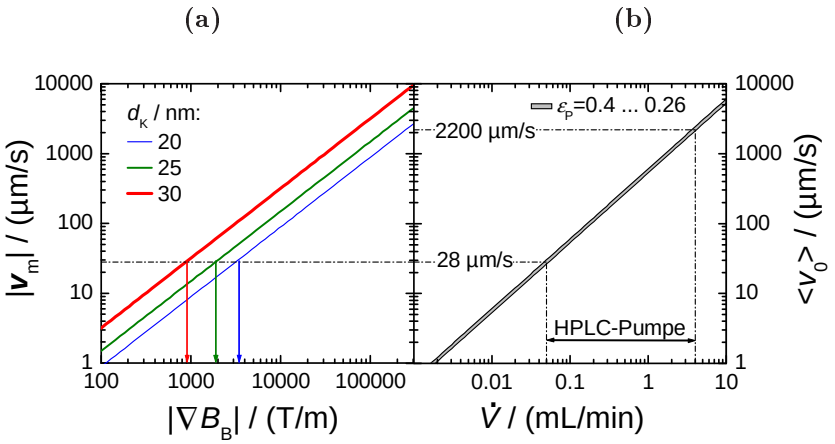


Abbildung 4.7: a) Magnetophoretische Geschwindigkeit v_m in Abhängigkeit des Feldgradienten ∇B_B für MNP unterschiedlicher Kerngröße d_K (weitere Eingangsparameter: $\delta_\mathrm{H} = 10$ nm, $M_\mathrm{S} = 420$ kA/m, $\eta = 0.7$ mPas, $T = 310$ K). Die senkrechten Linien markieren den Feldgradienten, ab dem $\langle v_0 \rangle_\mathrm{min}$ und v_m gleichgroß sind. **b**) Mittlere Geschwindigkeit der Strömung in den Zwischenräumen der Beads $\langle v_0 \rangle$ für den Bereich der Porositäten $\varepsilon_\mathrm{p} = 0.26...0.4$ (hexagonal dichteste Kugelpackung bis empirischer Wert [154]) in Abhängigkeit der verwendeten Flussrate. Es wird eine Trennsäule mit einem Innendurchmesser von $d_\mathrm{T} = 10$ mm angenommen. Die senkrechten Strich-Punkt-Linien markieren den Bereich der einstellbaren Flussraten mit der verfügbaren HPLC-Pumpe (siehe Abschnitt 3.5).

dargestellt. Für den Durchmesser der MNP werden Werte über 20 nm gewählt, da ab dieser Größe der Einfluss des Relaxationsverhaltens auf das MPS-Signal ($f = 25$ kHz) zunimmt und daher eine Verbesserung des Signals durch eine DMT zu erwarten ist (siehe Abschnitt 4.2.2). Der Abbildung ist zu entnehmen, dass MNP mit einer Größe von $d_\mathrm{K} \geq 20$ nm mit realisierbaren Feldgradienten $\nabla B_\mathrm{B} < 10\,000$ T/m ausreichend schnell bewegt werden können. Damit die magnetophoretische Geschwindigkeit der MNP v_m gegenüber der mittleren Zwischenporengeschwindigkeit $\langle v_0 \rangle$ in der Trennsäule überwiegt, sollten die Feldgradienten dennoch größer als 1 000 T/m sein. Die minimale Geschwindigkeit $\langle v_0 \rangle_\mathrm{min}$ wird für eine Trennsäule mit $\varepsilon_\mathrm{p} = 0.26...0.4$ und $d_\mathrm{T} = 10$ mm berechnet (siehe Gleichung (2.56)) und ist in Abbildung 4.7b in Abhängigkeit der Flussrate $\dot{V}$ dargestellt. Im Arbeitsbereich der verfügbaren HPLC-Pumpe (siehe Abschnitt 7.4.2) kann eine mittlere Geschwindigkeit $\langle v_0 \rangle$ zwischen 28 µm/s und 2.2 mm/s in den Poren der Trennsäule erzeugt werden.
Für die Modellierung der Geschwindigkeitsverteilung sowie für eine erfolgreiche DMT sollte der Trägerstrom in der Trennsäule ein laminares Strömungsverhalten aufweisen. Für die Beurteilung des Strömungsverhaltens wird die *Reynolds*-Zahl mithilfe von Gleichung (2.58) berechnet. Es wird angenommen, dass für $Re < 10$ laminares Strömungsverhalten auftritt [157, 158]. Bei einer Trennsäule mit $\varnothing_\mathrm{S} = 10$ mm und der maximal verfügbaren Flussrate von 4 mL/min ist mit einer turbulenten Strömung erst zu rechnen, wenn der Durchmesser der Beads größer als 2 mm ist.

4.3.2.2 Magnetfeld an der Bead-Oberfläche

Die räumliche Umverteilung der MNP im Feld der magnetischen Beads kann mithilfe des chemischen Potentials berechnet werden (siehe Abschnitt 2.3.1). Dazu wird die erhöhte potentielle Energie der MNP an der Oberfläche eines magnetischen Beads $r = r_\mathrm{B}$ im Vergleich zu einer entfernten Position

https://doi.org/10.7795/110.20250911

betrachtet $r >> r_\mathrm{B}$ (r entspricht dem Abstand vom Bead-Mittelpunkt, siehe Abbildung 4.6). Der Verteilungskoeffizient $K_\mathrm{eq} = (c/c_0)_\mathrm{eq}$ ergibt sich dabei aus der Differenz der chemischen Potentiale $\mu_\mathrm{c,ex} = E_\mathrm{mag}(r)\, N_\mathrm{A}$ der MNP im Feld des Beads B_B. Sofern angenommen werden kann, dass sowohl B_B ($r >> r_\mathrm{B}$), als auch das Standardpotential μ_0 Null sind, folgt für den Verteilungskoeffizienten:

$$\left(\frac{c}{c_0}\right)_\mathrm{eq} = \exp\left[\frac{M_\mathrm{S}\, V_\mathrm{K}\, \mathcal{L}\left(\frac{M_\mathrm{S}\, V_\mathrm{K}\, B_\mathrm{B}}{k_\mathrm{B}T}\right)\, B_\mathrm{B}}{k_\mathrm{B}T}\right] = \exp\left[\xi_\mathrm{m}\mathcal{L}\left(\xi_\mathrm{m}\right)\right]. \tag{4.3}$$

In Abbildung 4.8 ist $(c/c_0)_\mathrm{eq}$ in Abhängigkeit des Feldes an der Bead-Oberfläche aufgetragen. Es wird deutlich, dass für eine signifikante Anreicherung $(c/c_0)_\mathrm{eq} > 10$ der gewünschten MNP-Größen zwischen 20 nm und 30 nm das Feld an der Bead-Oberfläche zwischen 2 mT und 8 mT betragen sollte. Höhere Felder würden die Anreicherung von MNP mit kleinem magnetischen Moment und schlechterem MPS-Signal zur Folge haben (siehe Abschnitt 4.2.1).

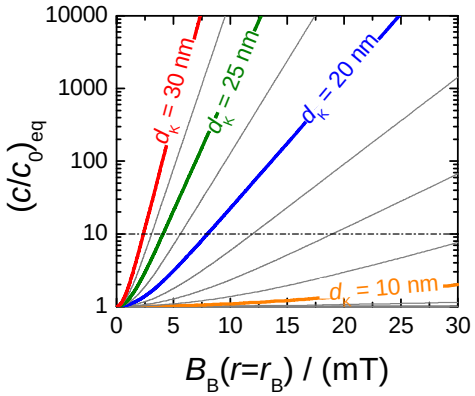


Abbildung 4.8: Verteilungskoeffizient $(c/c_0)_\mathrm{eq}$ in Abhängigkeit des Feldes an der Oberfläche der Beads B_B ($r = r_\mathrm{B}$) für MNP unterschiedlicher Kerngröße d_K (weitere Eingangsparameter: $M_\mathrm{S} = 420$ kA/m, $T = 310$ K).

4.3.2.3 Größe der magnetischen Beads

Aus dem geforderten Feldgradienten $\nabla B_\mathrm{B} \gtrsim 4\,000$ T/m und dem erforderlichen Feld an der Oberfläche der Beads B_B ($r = r_\mathrm{B}$) zwischen 4 mT und 14 mT kann die Größe bestimmt werden, die ein magnetischer Bead aufweisen sollte. Demnach sollten magnetische Beads mit einem Durchmesser zwischen $d_\mathrm{B} \approx \left(2 \cdot \frac{2}{4\,000}\ \mu\mathrm{m}\right)$ und $d_\mathrm{B} \approx \left(2 \cdot \frac{8}{4\,000}\ \mu\mathrm{m}\right)$ verwendet werden (d.h. 1 µm $< d_\mathrm{B} <$ 4 µm). Entsprechend der Abschätzung in Abschnitt 4.3.2.1 ist auch das Auftreten einer turbulenten Strömung in der Trennsäule unwahrscheinlich, da die Beads dazu einen 500-fach größeren Durchmesser aufweisen müssten.

4.3.2.4 Frequenz des Magnetfeldes

Ziel der DMT ist es, aus einem Ensemble von MNP mit unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften nur jene zu separieren, die eine hohe MPS-Signalamplitude generieren. Die Obergrenze der erreichbaren Signalamplitude wird allein durch das magnetische Moment im Anregungsfeld ξ_m bestimmt (siehe Abbildung 4.1a). Je größer die effektive Relaxationszeit $\omega_0\tau_\mathrm{eff}$ ist, desto stärker ist die Abweichung von diesem Maximalwert (siehe Abbildung 4.1b). Die Frequenz des magnetischen Anregungsfeldes bei der DMT soll daher festlegen, wie schnell die magnetischen Momente der MNP ihre Orientierung ändern müssen, um die Kraftwirkung des Feldgradienten zu erfahren. Je höher die Anregungsfrequenz also ist, desto weniger MNP werden durch die DMT angesprochen. Dies betrifft

https://doi.org/10.7795/110.20250911

vor allem MNP mit großem Durchmesser und hoher Anisotropie (siehe Abschnitt 4.2.1). Bedingung soll sein, dass die Abweichung vom Idealverhalten der MNP maximal 1% beträgt. Entsprechend Abbildung 4.1b darf $\omega_0\tau_{\text{eff}}$ für diesen Fall nicht größer als 0.05 sein. Bei der verwendeten Messfrequenz von $f_0 = 25$ kHz entspricht dies einer effektiven Relaxationszeit von $\tau_{\text{eff,DMT}} \approx 0.3$ µs. Die notwendige Frequenz für die DMT kann daher wie folgt berechnet werden:

$$f_{\text{DMT}} = (2\pi\ \tau_{\text{eff,DMT}})^{-1} = 500\ \text{kHz}. \tag{4.4}$$

Dabei ist angenommen worden, dass die Kraftwirkung auf das magnetische Moment zu gering ist, wenn der Winkel zwischen Moment und Anregungsfeld 45° beträgt, bzw. wenn phasenrichtiger Anteil $\alpha_\chi\,(2\pi f_{\text{DMT}})$ und phasenverschobener Anteil $\beta_\chi\,(2\pi f_{\text{DMT}})$ gleichgroß sind (siehe Gleichung (2.32)).

4.3.3 Kapazität der dynamisch-magnetischen Trennung mit magnetischen Beads

Ein Ziel dieser Arbeit ist es, die Online-MPS-Methode mit der DMT zu koppeln. Dadurch soll ermöglicht werden die separierten MNP nach Abschalten des Anregungsfeldes direkt zu detektieren. Damit die Menge der eluierenden MNP über der Nachweisgrenze (NG) des MPS-Detektors liegt (siehe Tabelle A.15 im Anhang), muss die DMT-Säule eine ausreichende Kapazität aufweisen. Dazu wird das Anreicherungsverhalten der MNP an einem einzelnen magnetischen Bead modelliert (Geometrie in Abbildung 4.6c), um daraus die separierte Gesamtmenge an MNP für eine gegebene Trennsäule abzuschätzen. Für das feldabhängige magnetische Moment μ_{B} wird die gemessene Magnetisierungskurve von DB verwendet (siehe Abbildung 4.6c). Dabei wird angenommen, dass das Moment des magnetischen Beads der magnetischen Anregung B_{ex} verlustfrei folgen kann (siehe dazu auch Abschnitt 7.4.2).
Für die Modellerierung der DMT mit einer Trennsäule (Länge $l_{\text{S}} = 45$ mm, Durchmesser $\varnothing_{\text{S}} = 10$ mm) wird eine Flussrate von $\dot{V} = 100$ µL/min vorausgesetzt. Weist die Kugelpackung eine Porosität von $\varepsilon_{\text{P}} = 0.4$ auf, so ergibt sich nach Gleichung (2.56) eine mittlere Strömungsgeschwindigkeit von $\langle v_0 \rangle = 53$ µm/s in den Zwischenräumen der Beads (siehe Abbildung 4.7b). Die resultierende parabolische Kapillarströmung ist in Abbildung 4.9a dargestellt. Da sich die MNP mit der Geschwindigkeit $\mathbf{v}_{\text{Kap}}$ in azimutaler Richtung an der Oberfläche des Beads entlang bewegen, muss die magnetophoretische Geschwindigkeit $\mathbf{v}_{\text{m}}$ in radialer Richtung größer sein, damit eine Anreicherung überhaupt möglich ist (siehe Abschnitt 2.3). Diese Geschwindigkeit $\mathbf{v}_{\text{m}}$ kann mit Gleichung (4.2) berechnet werden. Unter der Annahme, dass sich das magnetische Moment $\boldsymbol{\mu}$ eines MNP in Abhängigkeit des lokalen Feldes $\mathbf{B}_{\text{B}}$ in diesem ausrichtet, wird Gleichung (4.2) wie folgt vereinfacht [12]:

$$\mathbf{v}_{\text{m}} = \frac{1}{f_{\text{T}}}\mu\,(B_{\text{B}})\ \nabla B_{\text{B}} = \frac{1}{f_{\text{T}}}\frac{\pi}{6}d_{\text{K}}^3\ M\,(B_{\text{B}})\,\nabla B_{\text{B}}. \tag{4.5}$$

Dabei wird das feldabhängige Magnetisierungsverhalten der MNP mit der *Langevin*-Funktion (siehe Gleichung (2.22)) beschrieben. Die radiale Geschwindigkeit $v_{\text{m},r}$ ergibt sich daher aus dem radialen Feldgradienten $\nabla B_{\text{B},r}$ (siehe Abbildung 4.9c), dem magnetischen Moment $\mu\,(B_{\text{B}})$ und f_{T} (Annahmen: $M_{\text{S}} = 420$ kA/m, $\eta = 0.7$ mPas, $\delta_{\text{H}} = 10$ nm, $T = 310$ K). Aus der Bedingung $v_{\text{m},r} > v_{\text{Kap},\Theta}$ folgt, dass die Anreicherung von MNP mit einer Größe von $d_{\text{K}} = 25$ nm nur in einem schmalen Bereich an der Bead-Oberfläche erfolgen kann (siehe Abbildung 4.9d). Um die ortsabhängige Konzentrationsverteilung von MNP in der Nähe eines magnetischen Beads zu bestimmen, wird zunächst das Streufeld von μ_{B} entsprechend Gleichung (2.4) berechnet. Mithilfe von Gleichung (4.3) kann

https://doi.org/10.7795/110.20250911

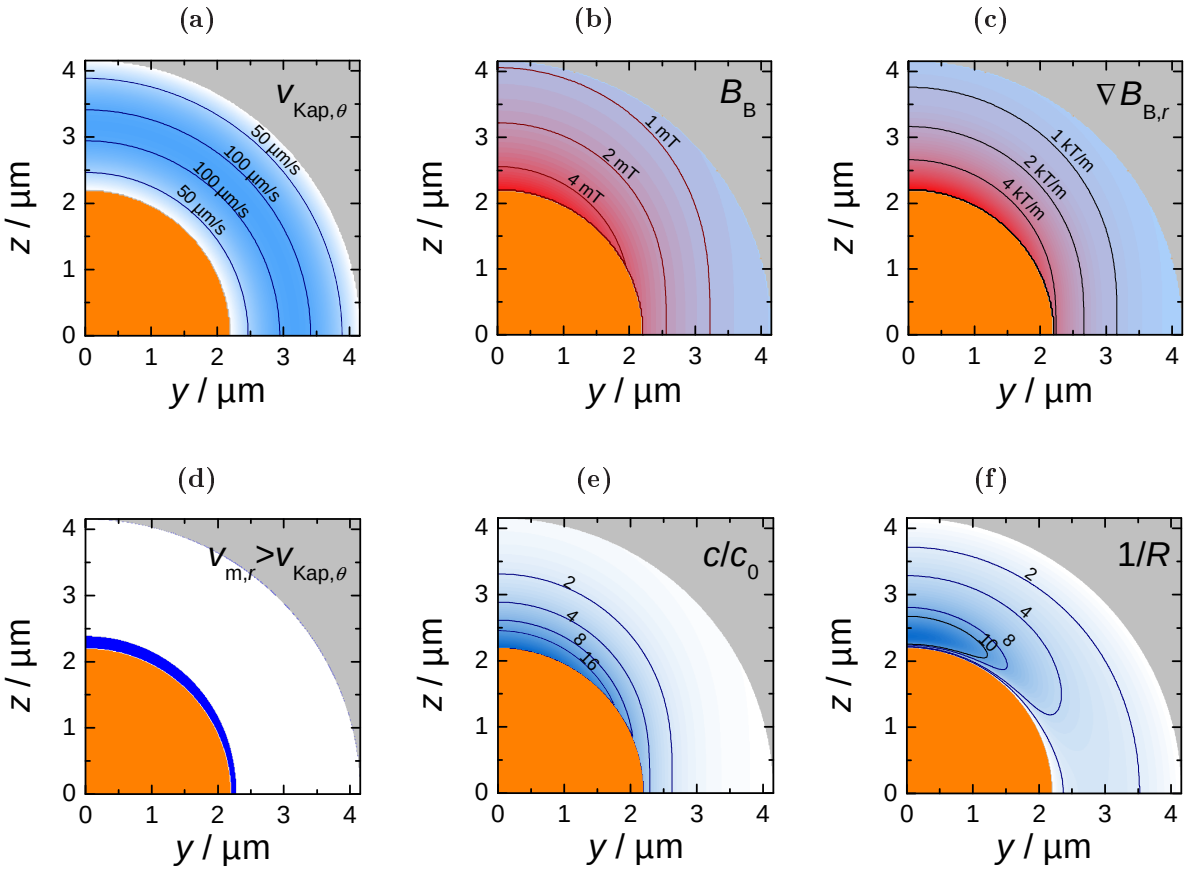


Abbildung 4.9: Modellierung der DMT in einem Bereich zwischen dem magnetischen Bead (orange) und der inerten stationären Phase (grau). **a**) Parabolisches Flussprofil bei Annahme einer mittleren Geschwindigkeit $\langle v_0 \rangle = 53$ µm/s. **b**) Betrag des Feldvektors $|\mathbf{B}_\mathrm{B}|$. **c**) Feldgradient $|\nabla B_\mathrm{B}|_r$ in radialer Richtung bei einer Anregung von $B_\mathrm{ex} = 15$ mT. **d**) Bereich, in dem die magnetophoretische Geschwindigkeit $v_{\mathrm{m},r}$ größer als die azimutale Kapillarströmung $v_{\mathrm{Kap},\Theta}$ ist. **e**) Verteilungskoeffizient c/c_0. **f**) Retentionsfaktor $1/R$ von MNP ($d_\mathrm{K} = 25$ nm) für $B_\mathrm{ex} = 15$ mT.

anschließend der Verteilungskoeffizient c/c_0 in der Nähe des Beads ermittelt werden. Abbildung 4.9b zeigt lokale magnetische Feld vom Bead B_B, wenn ein externes Feld $B_\mathrm{ex} = 15$ mT wirkt. Die resultierende Konzentrationsverteilung c/c_0 der MNP (Größe $d_\mathrm{K} = 25$ nm) ist in Abbildung 4.9e dargestellt. Demnach reichern sich die MNP vor allem an den Polen des Beads an. Dies zeigt sich zudem auch im resultierenden Retentionsfaktor $1/R$ (siehe Gleichung (2.60)). Der Faktor $1/R$ gibt das Verhältnis von mittlerer Geschwindigkeit in der Trennsäule und in der Nähe des Beads an. Demzufolge wird die Bewegung der MNP an den Polen der Beads um das 10-fache verzögert. Die Eisenmenge der MNP $m\,(\mathrm{Fe})$, die während der Trennung am Bead gehalten werden, wird aus der Fläche des Anreicherungsbereiches (Abbildung 4.9d) und der darin enthaltenen Konzentrationsverteilung (Abbildung 4.9e) für beide Pole des Beads bestimmt:

$$m\,(\mathrm{Fe})_0 = 2 \cdot 2\pi \int\limits_{A(v_r > v_\Theta)} y \cdot \frac{c}{c_0}\,\mathrm{d}A. \tag{4.6}$$

Nach Abschalten des Anregungsfeldes werden die MNP aus der Trennsäule ausgespült und sollen mittels MPS im Online-Modus gemessen werden. Damit die MNP nachgewiesen werden können, muss die Signalamplitude A_3 in der Flusszelle (Messvolumen $V_\mathrm{MPS} = 30$ µL) über der NG des MPS-Verfahrens liegen (siehe Tabelle A.15). Unter der Annahme, dass die magnetischen Momente

https://doi.org/10.7795/110.20250911

der MNP der MPS-Anregung ideal folgen können, kann die größenabhängige Empfindlichkeit A_3^* berechnet werden (Gleichung (2.31); siehe Abschnitt 4.2.1), so dass sich die Konzentration an der NG wie folgt ergibt: $c\,(\mathrm{Fe})_{\mathrm{NG}} = A_{3,\mathrm{NG}}/\left(A_{3,eq}^{*} V_{\mathrm{MPS}}\right)$. Für die gegebene Trennsäule mit 4% magnetischen Beads und einer applizierten MNP-Konzentration von $c\,(\mathrm{Fe}) = 50$ mmol/L wird die Eisenmenge $m\,(\mathrm{Fe})_0 \cdot c\,(\mathrm{Fe})$ im freien Säulenvolumen V_{S} berechnet. In Abbildung 4.10 sind die entsprechenden Ergebnisse der Modellierung für unterschiedliche Anregungsfelder B_{ex} sowie für MNP unterschiedlicher Größen d_{K} gezeigt. Der Abbildung ist zu entnehmen, dass die Anregungsamplitude B_{ex} bei der DMT größer als 4 mT sein sollte, sodass die dynamisch separierten MNP mit einer Größe von 20 nm mit der MPS im Online-Modus nachgewiesen werden können. Je größer die MNP sind, desto geringer ist auch die NG und dementsprechend das notwendige Feld bei der DMT.

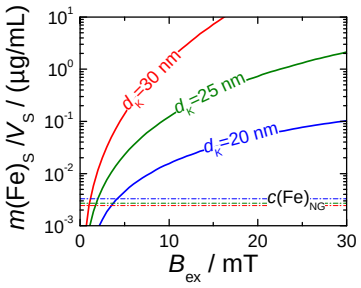


Abbildung 4.10: Konzentration der MNP in der Trennsäule mit dem freien Zwischenporenvolumen V_{S} (Länge $l_{\mathrm{S}} = 45$ mm, Durchmesser $\varnothing_{\mathrm{S}} = 10$ mm, Porosität $\varepsilon_{\mathrm{P}} = 0.4$, 4% magnetische Beads) in Abhängigkeit der Anregungsamplitude B_{ex} für unterschiedliche Größen d_{K} von MNP. Die Strich-Punkt-Linien markieren die Konzentration der jeweiligen MNP-Größe an der NG, wenn ein Volumen von 30 µL bei der MPS-Messung zur Verfügung steht.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

5 Entwicklung einer Flusszelle für den Online-MPS-Detektor

Dieses Kapitel beschäftigt sich mit der Entwicklung einer Flusszelle für ein bestehendes Gerät zur Magnetpartikelspektroskopie (MPS). Der Entwicklungs- und Konstruktionsprozess dieser Flusszelle erfolgt gemäß der VDI-Richtlinie[78] 2221 in vier Phasen [215]:

(1) Aufgabenpräzisierung zur Formulierung einer Anforderungsliste (Abschnitt 5.1),
(2) Festlegung des allgemeinen Lösungsprinzips in der Konzeptphase (Abschnitt 5.2),
(3) Entwicklung der Baustruktur durch Festlegung geometrischer, stofflicher und funktionaler Eigenschaften in der Entwurfsphase (Abschnitt 5.3),
(4) herstellungstechnische Festlegung in der Ausarbeitungsphase (Abschnitt 5.4).

Die wesentlichen Schwerpunkte der Flusszellenentwicklung werden im Folgenden in der Reihenfolge der vier Hauptphasen vorgestellt.

5.1 Anforderungsliste für die Flusszelle

Die grundlegenden Anforderungen an Detektoren für Trennverfahren sind eine hohe Sensitivität (siehe Abschnitt 2.4.5) und eine geringe Dispersion (siehe Abschnitt 2.3). Die Sensitivität des MPS-Gerätes wird im Wesentlichen durch den technischen Aufbau bestimmt. Sie hängt u.a. von der Spulensensitivität, der Qualität der Anregungskompensation (Spulenaufbau, Filter), der Schirmung, dem Verstärkerrauschen, der Temperaturstabilisierung und der Datenerfassung ab (siehe Abschnitt 3.4). Konstruktiv wird die Sensitivität der Online-Detektion durch eine optimale Nutzung des sensitiven Messbereiches und der Verwendung geeigneter Materialien (keine magnetische Verunreinigung, keine unspezifische Bindung von MNP) beeinflusst. Auf die Dispersion des Detektorsignals kann Einfluss genommen werden, indem die Geschwindigkeit der Datenerfassung und die Geometrie der Flusszelle angepasst werden (siehe Abschnitt 2.3).
Für die Entwicklung einer Flusszelle für das MPS-Gerät werden somit insgesamt folgende präzisierte Anforderungen formuliert:

- die Dispersion des Detektors soll nicht größer als 10% der Gesamtdispersion sein,
- das Detektionsvolumen soll 10 µL nicht unterschreiten,

[78] Es existieren unterschiedliche Ansätze eine systematische Produktentwicklung durchzuführen. Neben der VDI-Richtlinie bieten auch der Produktentstehungsprozess nach *Pahl/Beitz* [213] und das algorithmische Auswahlverfahren zur Konstruktion mit Katalogen nach *Roth* systematische Abläufe für eine Produktentstehung an [214].

https://doi.org/10.7795/110.20250911

- die verwendeten Materialien sollen keine zusätzlichen magnetischen Signale in der Detektionsspule erzeugen,
- der Strömungskanal soll keine scharfen Übergänge aufweisen,
- an den verwendeten Materialien sollen die MNP nicht haften bleiben,
- der Prozess der Online-Detektion soll die MNP nicht verändern (keine Aggregation, keine magnetische Anreicherung durch die magnetischen Wechselfelder),
- eine Vorrichtung soll eine definierte Positionierung der Flusszelle in der Spule (axial, radial) ermöglichen,
- der sensitive Bereich der Detektionsspule soll optimal genutzt werden,
- das Totvolumen soll möglichst gering sein,
- die Handhabung soll einfach sein (leichtes Wechseln),
- das Eindringen von Flüssigkeit aus der Flusszelle in das MPS-Gerät soll verhindert werden,
- der Luftstrom zur Probenraumbelüftung soll nicht unterbrochen werden.

Die komplette Anforderungsliste für die Entwicklung der Flusszelle ist im Anhang A.2 zu finden.

5.2 Designkonzept der Flusszelle

Für Online-Detektoren sind Flusszellen in verschiedenen Ausführungen bezüglich Dimensionierung und Geometrie kommerziell zu beziehen [37, 216–218]. Dennoch wird eine Neukonzeptionierung der Flusszelle für den hier verwendeten Detektor durchgeführt, da sich aufgrund der magnetischen Detektion weitere Lösungsvarianten ergeben. Diese resultieren u.a. aus den abweichenden Anforderungen an die Materialien, da bei einer magnetischen Detektion z.B. auf transparente, hochwertige Oberflächen (optische Verfahren) verzichtet werden kann.
Darüber hinaus unterliegt die Geometrie der Zelle im Vergleich zu den meisten anderen Verfahren keinen speziellen Formkriterien. Unter Berücksichtigung der Anforderungen an die Flusszelle wird eine Lösungsvariante ausgearbeitet, bei der die Probe durch eine dünne Kapillare in den sensitiven Bereich der Detektionsspule geleitet wird, so dass das Totvolumen möglichst gering ist. Das effektive Messvolumen wird schließlich durch mehrfache Windung der Kapillare im sensitiven Bereich der Detektionsspule erhöht und kann zusätzlich über den Kapillarinnendurchmesser variiert werden (siehe Abbildung 5.1). Durch die gewählte Geometrie werden Dispersionseffekte, die durch Turbulenzen an scharfen Übergängen hervorgerufen werden, verhindert (siehe Abschnitt 2.3, Gleichung (2.64) und (2.65)). Der Vorteil dieser Lösung liegt darüber hinaus in dem einfach adaptierbaren Aufbau.

5.3 Entwurf der Flusszelle

Ausgehend von der Prinziplösung der Flusszelle erfolgt die gestalterische Umsetzung der Baustruktur unter Berücksichtigung der eingangs aufgestellten Anforderungen. Zur reproduzierbaren Positionierung wird zusätzlich eine Halterung für die Kapillare vorgesehen, wobei ein modularer Aufbau oder die Konstruktion eines Vollkörpers als Option zur Verfügung stehen. Aus diesem Grund werden sowohl Kapillaren, als auch Photopolymere für die generative Fertigung vor der Materialauswahl untersucht. Um die größtmögliche Sensitivität bei der Messung zu gewährleisten, sollen keine Untergrundsignale durch den Aufbau erzeugt werden. Für Werkstoffe existieren keine standardisierten

https://doi.org/10.7795/110.20250911

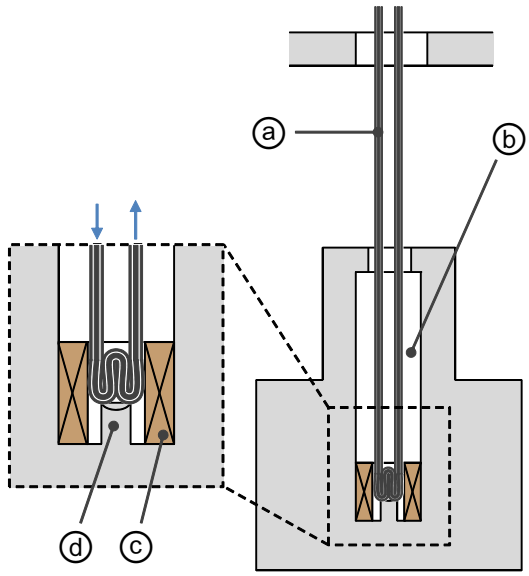


Abbildung 5.1: Prinzipskizze der Flusszelle zum Transport der Probe durch eine Kapillare ⓐ in den Probenraum ⓑ und wieder zurück. Durch die gewundene Form der Kapillare im sensitiven Bereich der Empfangsspule ⓒ des MPS-Geräts wird das effektive Messvolumen erhöht. Die Positionierung im Spulenzentrum wird durch den Positionierstift ⓓ des Gerätes ermöglicht.

Prüfverfahren oder Daten zum nichtlinearen dynamisch-magnetischen Verhalten bzw. zur Wechselwirkung mit MNP. Daher werden, wie in Abschnitt 5.3.1 dargestellt, geeignete Tests herangezogen, um die Eignung der Materialien zu bewerten und anschließend eine Auswahl zu treffen. Darüber hinaus ist die Wahl des Kapillarinnendurchmessers bei der Dimensionierung der Flusszelle entscheidend, da sowohl die Dispersion (Abschnitt 5.3.3), als auch das Volumen im empfindlichen Bereich der Empfangsspule davon abhängen. Eine optimale Nutzung des sensitiven Bereichs der Empfangsspule (Abschnitt 5.3.2) erlaubt daher die Verwendung dünnerer Kapillaren, die wiederum eine geringere Dispersion verursachen.

5.3.1 Materialauswahl für die Flusszelle

Das Material der Flusszelle im sensitiven Bereich der Empfangsspule des Detektors soll frei von magnetischen Verunreinigungen sein, um das Signal der MNP mit höchster Sensitivität zu erfassen. Aufgrund des Messprinzips können magnetische Verunreinigungen von Werkstoffen, die eigentlich als nicht-magnetisch gelten (z.B. Kunststoffe), unerwünschte Signalbeiträge erzeugen. Neben eingebundenen magnetischen Bestandteilen (Farbstoffe, metallische Beimengungen)[79] können magnetische Verunreinigungen auch auf die Verwendung metallischer Werkzeuge bei der Herstellung und Bearbeitung zurückgeführt werden (Abrieb). Es sollen nur magnetisch reine Materialien verwendet werden; nicht nur im Hinblick auf eine hohe Sensitivität, sondern auch, um das Gerät vor einer dauerhaften Kontamination durch Materialabrieb zu schützen.
Darüber hinaus beeinflusst die angestrebte Wiederverwendbarkeit (oder die Notwendigkeit zur Reinigung) der Flusszelle die Materialauswahl. Oberflächen, die mit dem Analyten in Kontakt kommen, sollen daher keine absorbierenden und desorbierenden Materialeigenschaften besitzen.

[79] Für rotorange bis tiefrote Färbungen werden häufig Farbpigmente aus Eisen(III)-oxid (z.B. Maghämit) verwendet. Die magnetischen Eigenschaften von Maghämit sind in Tabelle 2.1 zu finden.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

5.3.1.1 Magnetische Verunreinigungen in den Ausgangsmaterialien

Da die Flusszelle oder einzelne Module der Flusszelle in der generativen Fertigung entstehen sollen, werden die Ausgangsmaterialien (photoreaktive Polymere) auf magnetische Verunreinigungen mittels MPS untersucht. Eine Übersicht der verwendeten Materialien ist in den Tabellen A.6 und A.7 im Anhang zu finden. Die photoreaktiven Polymere werden im Stereolithografie-Verfahren (Perfactory® 4 DSP XL, *envisionTEC GmbH*) zu zylindrischen Testkörpern geformt und anschließend nachbearbeitet[80] (Durchmesser $\varnothing = 5.3$ mm, Höhe $h = 5.3$ mm). Die MPS-Spektren werden schließlich bei maximaler Anregungsamplitude $B_\mathrm{p} = 25$ mT gemessen. Dazu wird die Probe im Bereich der höchsten Sensitivität im MPS positioniert (siehe Abbildung 5.4). Die gleiche Messprozedur wird bei den Kunststoffkapillaren angewendet. Diese werden mit nicht-magnetischem Werkzeug (Keramikmesser, Titan-Zange) auf eine Einheitslänge gebracht ($l = 5$ mm). Zur Positionierung der Kapillaren wird eine Glasküvette (Innendurchmesser 5 mm) bis zur Höhe von 5 mm mit mehreren Stücken der jeweiligen Kapillare befüllt. Die dritte Harmonische A_3 des MPS-Signals – normiert auf das Probenvolumen – ist für alle Proben in Abbildung 5.2 dargestellt.
Das Signal für die photoreaktiven Polymere liegt unter 0.2 mA/m und beträgt für E-Shell 600 nur 0.05 mA/m. Dagegen werden bei den Kapillaren deutliche Signalunterschiede festgestellt. Das höchste Signal wird für rot-gefärbte PEEK-Kapillaren gemessen ($A_3 \approx 54$ mA/m). Dieser Wert ist tausendfach höher im Vergleich zum Messwert von FEP-Kapillaren ($A_3 \approx 0.07$ mA/m). Für den Aufbau einer Flusszelle ist R05Red am besten geeignet, da dieses Polymer feine Strukturierbarkeit (siehe Tabelle A.7 im Anhang) und geringe MPS-Signalbeiträge vereint. Unter den Kapillaren qualifizieren sich FEP und Tygon® aufgrund des geringen MPS-Signals, der geringen Wandstärke sowie der hohen Flexibilität. Diese Materialien werden daher bei der anschließenden Untersuchung der unspezifischen Bindung von MNP berücksichtigt.

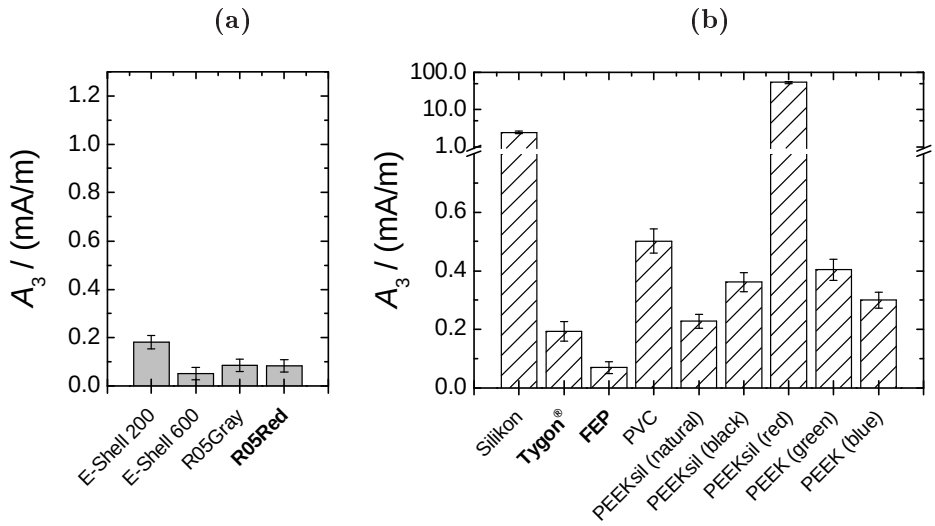


Abbildung 5.2: **a**) MPS-Signal verschiedener photoreaktiver Polymere für die generative Fertigung (Details zu den Materialien im Anhang A.7). **b**) MPS-Signal verschiedener Kapillaren (Details zu den Materialien im Anhang A.6). Alle MPS-Signale werden auf das jeweils eingesetzte Volumen normiert.

[80] Die hergestellten Rotationskörper werden an einer Drehmaschine unter Verwendung einer nicht-magnetischen Wendeschneidplatte (polykristalliner Diamant) auf Maß gebracht.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

5.3.1.2 Adhäsion von MNP an der Flusszellenoberfläche

Die Adhäsion von MNP an der Kontaktfläche des Kunststoffs (aus photoreaktivem Polymer) wird gemessen, indem die gleichen zylindrischen Probenkörper (siehe Abschnitt 5.3.1.1) mit einem Sackloch versehen werden. Dieses Sackloch, mit einer inneren Oberfläche von 0.5 cm^2, wird mit MNP befüllt (Konzentration $c\,(\mathrm{Fe}) = 160$ mmol/L) und nach 5 min ausgewaschen (5x mit demineralisiertem Wasser gespült und 5 min in einem Gefäß mit demineralisiertem Wasser unter Zuhilfenahme eines Vortex-Mixers gewaschen). Zur Untersuchung der Wechselwirkung von MNP mit den Materialien der Kapillaren wird die Länge der Kapillaren derart eingestellt, dass jede eine innere Oberfläche von 0.1 cm^2 aufweist. Die Quantifizierung der Eisenmenge auf den Materialoberflächen erfolgt mittels MPS. Dazu wird die gemessene dritte Harmonische A_3 einer Materialprobe verglichen mit der A_3 einer geeigneten Referenzprobe mit bekannter Eisenmenge[81]. Die ermittelten Eisenmassen werden anschließend auf die jeweilige Materialoberfläche der untersuchten Probe normiert. Es werden RV, EM und FM-D/50 aufgrund der unterschiedlichen Hüllschicht als Modellsysteme ausgewählt (siehe Tabelle A.1 im Anhang).
In Abbildung 5.3 ist die ermittelte Menge der untersuchten MNP-Systeme dargestellt, die trotz der Reinigung an der Materialoberfläche haften. Es ist zu erkennen, dass die Adhäsion sowohl vom MNP-System als auch vom Material abhängt. Die größte Adhäsion wird für FM-D/50 auf der Materialoberfläche von Tygon® gemessen (2.5 mg/m^2). An FEP haften alle untersuchten MNP nur geringfügig. Für die MNP-Systeme RV und EM liegt die quantifizierte MNP-Menge auf dem Material FEP unterhalb der Partikel-abhängigen BG des MPS-Verfahrens. An den Polymeren bleiben vor allem FM-D/50 und EM stark haften.
Aufgrund der signifikanten Wechselwirkung von Materialien mit einigen Partikelsystemen und der Gefahr einer Akkumulation von MNP ist es ratsam, die Flusszelle modular zu gestalten, so dass Bereiche, die direkt mit den MNP in Kontakt kommen, ausgetauscht werden können. Aufgrund der geringsten Wechselwirkung mit MNP wird zur Führung des Analyten durch die Empfangsspule

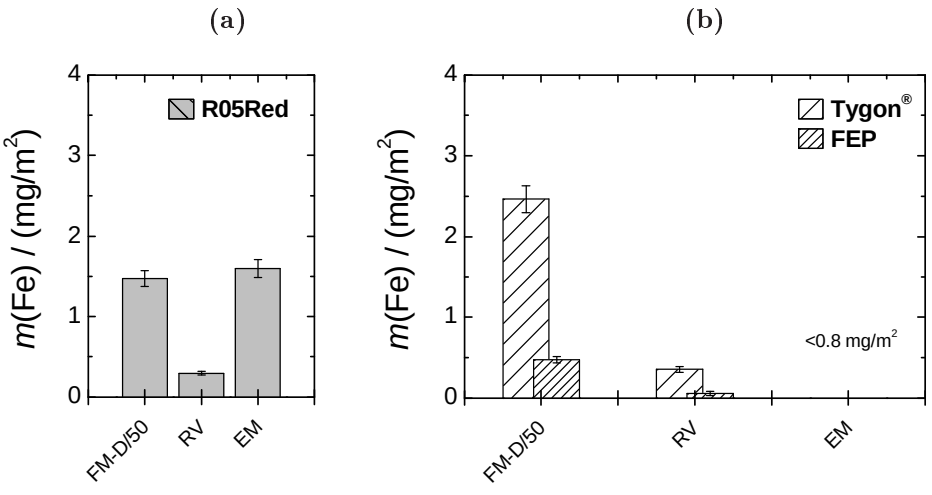


Abbildung 5.3: Mittels MPS quantifizierte Eisenmenge verschiedener MNP (RV, EM und FM-D/50) auf dem Polymer R05Red (**a**) sowie auf den Kapillaren aus Tygon® und FEP (**b**). Alle Eisenmassen werden auf die jeweils benetzte Oberfläche ($A = 0.5$ cm^2 bzw. $A = 1$ cm^2) normiert.

[81] Die Eignung der Referenzprobe kann über den Formvergleich der Spektren ermittelt werden. Eine genaue Beschreibung des Verfahrens ist in [80, 219] zu finden.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

eine Kapillare aus FEP gewählt. Zur Fixierung und reproduzierbaren Positionierung der Kapillare wird eine Halterung aus dem photoreaktiven Polymer R05Red gefertigt, das sich durch seine geringe Schichtdicke (hohe Auflösung) in der Fertigung und geringe magnetische Verunreinigung auszeichnet.

5.3.2 Sensitivitätsverteilung

Die räumliche Variation der Spulensensitivität im gegebenen MPS-Gerät wird mithilfe eines Testkörpers bestimmt. Dieser besteht aus einer Halterung, in die ein Papierstreifen eingespannt wird. Die Halterung, die generativ gefertigt wird, wird in Abschnitt 5.4 beschrieben[82]. Der darin fixierte Papierstreifen füllt den Innenraum der Empfangsspule oberhalb des Zentrierstiftes komplett aus. Durch die Vertiefung im Zentrierstift kann der Messstreifen nur bis auf 1 mm an die Nullposition der Probenkapseln herangeführt werden. Um das MPS-Signal an verschiedenen Positionen in der Spule messen zu können, werden Quadrate mit 2 mm Kantenlänge auf den Papierstreifen (Höhe 20 mm, Breite 10 mm) gedruckt. Durch die Verwendung eines Laserdruckers (*HP Laserjet*), dessen Toner Eisenoxid-MNP enthält, können MPS-Spektren von den gedruckten Quadraten gemessen werden (siehe dazu Abbildung A.5 im Anhang). In Abbildung 5.4b sind die MPS-Signale für zwei Positionen in der Spule gezeigt (höchstes und geringstes Signal). An allen Messpositionen liegen die MPS-Signalamplituden A_3 ($B_\mathrm{p} = 25$ mT) über dem Leersignal (graue Symbole). Damit ist eine Bewertung der Sensitivitätsverteilung im gesamten Messbereich möglich. Dazu werden die MPS-

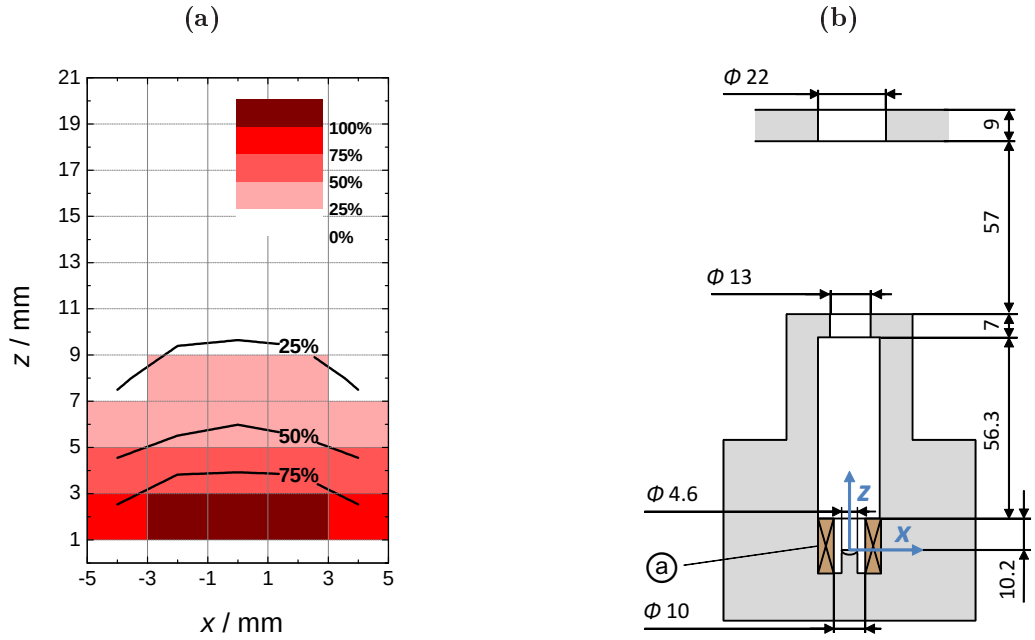


Abbildung 5.4: a) Sensitivitätsprofil der MPS-Empfangsspule. Die Intensität von A_3 an den 50 Stützpunkten (gedruckte Quadrate mit 2 mm Kantenlänge) wird normiert auf A_3 ($x = 0$ mm, $z = 1$ mm). **b**) Technische Zeichnung des Probenraums vom MPS-Gerät. Die Empfangsspule ⓐ sitzt in einer Tiefe von 130 mm unterhalb der Kupferschirmung (oben). Zur Positionierung der Probe dient ein Stift, der die Probe in der Spule zentriert. Zum Schutz gegen Staub wird der Positionierstift von Luft umströmt, die durch die Öffnungen nach außen gelangt.

[82] Die Entwicklung der Halterung ist in ausführlicher Form auch in der Bachelorarbeit von *Ptach* zu finden [220].

https://doi.org/10.7795/110.20250911

Signalamplituden A_3 normiert auf die Signalamplitude am Ort der höchsten Sensitivität (rot). Das Resultat ist in Abbildung 5.4a gezeigt. Darin ist zu erkennen, dass die Sensitivität S_0 vor allem in z-Richtung sehr schnell abnimmt und bereits in einer Entfernung von 6 mm auf die Hälfte reduziert ist.
Für die konstruktive Umsetzung der Flusszelle folgt daher, dass diese den unteren Bereich bis zu einer Höhe von 5 mm ausfüllen und eine reproduzierbare Positionierung vor allem in axialer Richtung gewährleistet sein sollte.

5.3.3 Dispersion

Da das Designkonzept für die Flusszelle eine lange Kapillare vorsieht, sind Dispersionseffekte aufgrund turbulenter Durchmischung (siehe Abschnitt 2.3) im Messvolumen nicht zu erwarten. Auch die Mittelungszeit bei der Datenerfassung trägt nur unwesentlich zur Dispersion bei, denn selbst wenn das MPS-Signal mit maximaler Mittelungszeit von 10 s aufgezeichnet wird, beträgt die Dispersion bei einer üblichen Flussrate von $\dot{V} = 0.1$ mL/min nach Gleichung (2.67) nur $\tau_{\mathrm{exp,Det}} = 0.8$ µL. Den wesentlichen Beitrag zur Dispersion liefert vielmehr das parabolische Flussprofil in der Kapillare. Dieser Beitrag kann mit Gleichung (2.64) berechnet werden. In Abbildung 5.5 ist die Dispersion für verschiedene Partikelgrößen in Abhängigkeit des Kapillarinnnendurchmessers d_{Kap} gezeigt. Entsprechend der Anforderungen soll die Dispersion nur 10% der Gesamtdispersion des Trennvorgangs betragen. Die Gesamtdispersion beim AF^4-Trennprozess wird durch die Verteilungsbreite σ_{K} der MNP in der Probe bestimmt und kann mit Gleichung (2.62) (Kanalvolumen $V_{\mathrm{Kan}} = 1.6$ mL) berechnet werden [160, 161]. Besitzt die Probe z.B. eine Verteilungsbreite von $\sigma_{\mathrm{K}} = 0.1$, so entsprechen 10% der resultierenden Dispersion der Trennung $\sigma_{\mathrm{gau}} \approx 50$ µL. Der Abbildung ist zu entnehmen, dass der Innendurchmesser der Flusszelle kleiner als 1.1 mm sein sollte, damit die Dispersion bei einer schmalen Größenverteilung von MNP ($\sigma_{\mathrm{K}} = 0.1$) nicht den geforderten Grenzwert überschreitet. Der Innendurchmesser der Kapillare sollte aber auch nicht zu klein gewählt werden, da das Messvolumen quadratisch von d_{Kap} abhängt und damit die Sensitivität der Detektion beeinflusst. Für die Flusszelle wird schließlich – unter Berücksichtigung der Materialeigenschaften (siehe Abschnitt 5.3.1) – eine Kapillare aus FEP mit einem Innendurchmesser von 0.8 mm gewählt (siehe Anhang A.6).

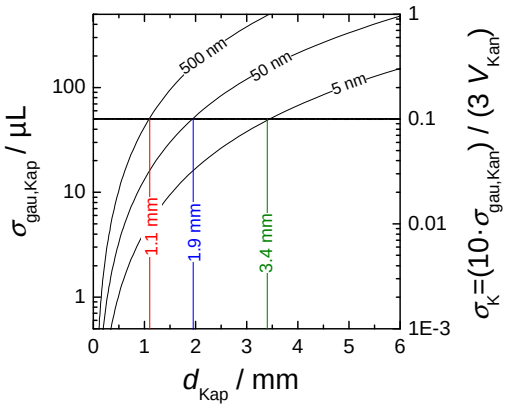


Abbildung 5.5: Berechnete Dispersion $\sigma_{\mathrm{gau,Kap}}$ der Flusszellenkapillare (Länge vom Einlass bis zur MPS-Detektionsspule $l_{\mathrm{Kap}} = 16.9$ cm) mit dem Innendurchmesser d_{Kap} für verschiedene hydrodynamische Größen von MNP (5 nm, 50 nm, 500 nm). Weitere Umgebungsparameter sind: $\eta = 0.001$ Pa s, $T = 310$ K. Die rechte Ordinatenachse gibt jenen Größenverteilungsparameter σ_{K} an, bei dem die Dispersion $\sigma_{\mathrm{gau,Kap}}$ 10% der Gesamtdispersion $\sigma_{\mathrm{gau,Kan}}$ des AF^4-Trennvorgangs entspricht (siehe Gleichung (2.62)).

https://doi.org/10.7795/110.20250911

5.4 Generative Fertigung der Kapillarenhalterung

Die konstruktive Umsetzung des entwickelten Konzepts der MPS-Flusszelle erfolgt in Zusammenarbeit mit dem Gerätebau der *PTB* (*Dirk Gutkelch*). Die Kapillarenhalterung besteht aus zwei Modulen: Dorn und Wickelkörper. Der Dorn (u.a. Abbildung 5.6b, oben) dient der Führung sowie der Positionierung der Kapillare in der rotatorischen Achse. Dazu wird eine Abschrägung am oberen Dornende derart geformt, dass der Kippverschluss des Probeneinlasses am MPS-Gerät nur eine Stellung der Flusszelle zulässt (siehe Abbildung 5.6d). Darüber hinaus werden Kerben für die Zugentlastung (Schutz des MPS vor Flüssigkeitseintritt) sowie Materialaussparungen für die ungehinderte Belüftung des Probenraumes (Schutz vor Erwärmung im Dauerbetrieb) konstruiert. Der Wickelkörper (siehe Abbildung 5.6b, unten) ist als eigenständiges Modul erstellt worden und dient der reproduzierbaren Windung der Kapillare in der Detektionsspule des MPS-Gerätes sowie der axialen Führung im Bereich der Detektionsspule. Der Wickelkörper wird mit dem Dorn durch eine Senkschraube (Kunststoff) verbunden. Durch den modularen Aufbau können verschiedene Wickelkörper oder Module anderer Funktionalität (siehe Abschnitt 5.3.2, Halterung für Papierstreifen) mit dem Dorn kombiniert werden. Das effektive Probenvolumen in der Detektionsspule kann somit durch Wahl der entsprechenden Windungszahl oder des Kapillarinnendurchmessers variiert werden (siehe Abschnitt 6.2.6). In dieser Arbeit wird ein Wickelkörper für Kapillaren erstellt, mit dem 3 Windungen über eine Führungsnut (Nutradius: 0.5 mm) reproduzierbar eingestellt werden können (Durchmesser des Wickelkörpers 5 mm). Mit einem Innendurchmesser der Kapillare von 0.8 mm befindet sich ein Probenvolumen von 33.5 µL in der Detektionsspule (inkl. Zuleitung zum Wickelkörper). Aufgrund der räumlich variierenden Sensitivität wird das effektive Probenvolumen kleiner ausfallen (siehe folgender Abschnitt). Das Gesamtvolumen vom Ein- bis zum Auslass beträgt $V = 243.3$ µL. Die Fertigung erfolgt mittels invertierter Stereolithografie (Perfactory® 4 DSP XL, *envisionTEC GmbH*) durch lichtinduzierte schichtweise Vernetzung des flüssigen Photopolymers R05Red (siehe Abschnitt 3.6).

https://doi.org/10.7795/110.20250911

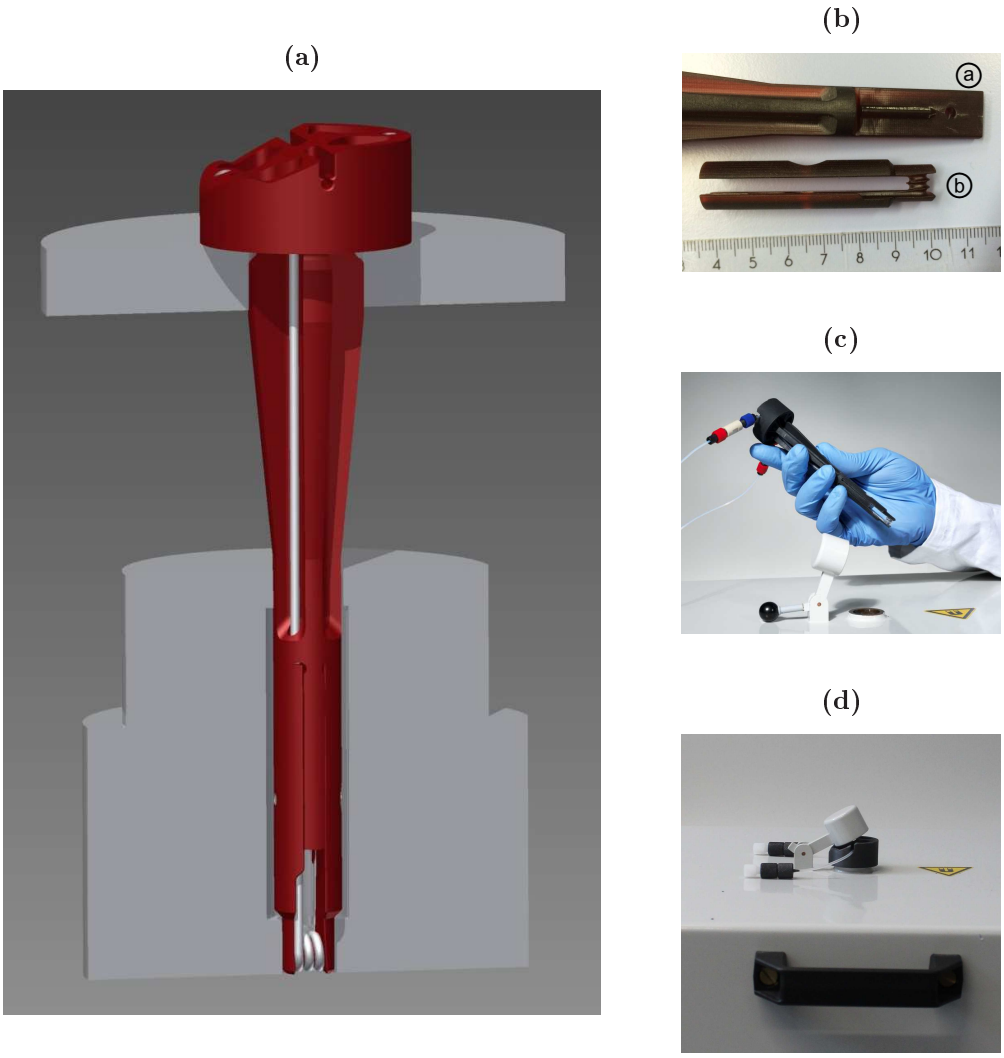


Abbildung 5.6: **a**) 3D-CAD Konstruktion der Flusszelle für das MPS-Gerät. **b**) Dorn ⓐ und Wickelkörper ⓑ der Flusszelle sind durch eine Senkschraube verbunden und können leicht voneinander getrennt werden, um die Kapillare zu wechseln. **c**) Die Flusszelle wird von oben in das MPS-Gerät eingeführt. **d**) Der Kippverschluss des MPS-Gerätes dient der rotatorischen Fixierung der Flusszelle in der Detektionsspule.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

https://doi.org/10.7795/110.20250911

6 Charakterisierung des Online-MPS-Detektors

Mit der Entwicklung einer Flusszelle für das Gerät zur Magnetpartikelspektroskopie (MPS) sind im vorangegangenen Kapitel die Grundlagen für eine kontinuierliche magnetische Messung von magnetischen Nanopartikeln (MNP) in strömenden Medien geschaffen worden. In diesem Kapitel soll nun das Detektormodul im Hinblick auf den Einsatz als Online-Detektor für chromatographische Trennsysteme charakterisiert werden. Dieses Modul besteht aus dem verwendeten MPS-Gerät mit entwickelter Flusszelle.
Besonderes Augenmerk wird dabei auf die Analyse der Messunsicherheit gelegt, da die MNP-Proben durch die Trennung bei hoher Verdünnung gemessen werden. Eine valide Interpretation der Online-Messsignale ist daher nur bei genauer Kenntnis der Messunsicherheit möglich. Da die systematische Untersuchung der Messunsicherheit für das verfügbare MPS-Gerät sowohl für den Online-, als auch für den Offline-Modus bisher noch nicht durchgeführt worden ist, werden zunächst relevante Unsicherheitsquellen identifiziert und deren Beitrag zur Gesamtunsicherheit ermittelt. Daraufhin erfolgt die Fortpflanzung der Messunsicherheit.
Im zweiten Abschnitt des Kapitels werden die allgemeinen Spezifikationen des neuen Online-MPS-Detektors im Hinblick auf den Einsatz bei der chromatographischen Trennung von MNP ermittelt. Dies ist nicht nur notwendig, um später die Leistungsfähigkeit verschiedener Detektoren zu vergleichen, sondern auch, um das geeignete Trennverfahren und die idealen Trennbedingungen für den jeweiligen Detektor ableiten zu können. Dazu werden die zuvor ermittelten Messunsicherheiten zur Bewertung der Messergebnisse und zur Bestimmung von Nachweis- (NG), Erfassungs- (EG) und Bestimmungsgrenze (BG) herangezogen.

6.1 Messunsicherheitsanalyse für den Online-MPS-Detektor

Die Grundlagen zur Durchführung der Unsicherheitsanalyse sind bereits in Abschnitt 2.4 dargestellt worden. Es ergibt sich für das hier verwendete Verfahren der MPS die Besonderheit, dass das spektrale magnetische Moment μ_n eine komplexwertige Messgröße darstellt, die in kartesischen Koordinaten oder Polarkoordinaten abgebildet und ausgewertet werden kann. Der funktionale Zusammenhang ist dabei durch die Gleichung für das Amplituden- und Phasensignal gegeben:

$$\begin{aligned} A_\mathrm{n} &= \sqrt{\mathrm{Re}\,(\mu_\mathrm{n})^2 + \mathrm{Im}\,(\mu_\mathrm{n})^2} \\ \text{und} \quad \varphi_\mathrm{n} &= \tan^{-1}\left(\frac{\mathrm{Im}\,(\mu_\mathrm{n})}{\mathrm{Re}\,(\mu_\mathrm{n})}\right) \cdot \frac{180^\circ}{\pi}. \end{aligned} \tag{6.1}$$

Im Allgemeinen wird die Darstellung in Polarkoordinaten aufgrund der besseren Anschaulichkeit bevorzugt (Amplitude A_n als Maß für das magnetische Moment μ, Phase φ_n hat Bezug zur mag-

https://doi.org/10.7795/110.20250911

netischen Relaxationszeit). Dennoch ist eine statistische Analyse und die Fortpflanzung der Messunsicherheit aufgrund der positiv definiten Amplitude und der zyklischen Phase in kartesischen Koordinaten zu empfehlen (nicht begrenzt und stetig) [221]. Dies gilt vor allem für den Fall kleiner Amplituden bzw. für komplexe Größen in der Nähe des Koordinatenursprungs (NG, EG und BG), da in diesem Fall die LMU (Gleichung (2.73)) unphysikalische Ergebnisse liefert. Eine Alternative zur LMU liefert in diesem Fall die Technik der MCS, die auch Inhalt der ersten Erweiterung des GUM (Beiblatt 1) ist [180]. Bei der MCS werden die zugrundeliegenden Verteilungen der Eingangsgrößen numerisch fortgepflanzt, um die Verteilung der Ausgangsgröße zu erhalten. Der Vertrauensbereich kann somit direkt – unabhängig von der Verteilungsform – der Verteilung entnommen werden.
Im Rahmen der Unsicherheitsanalyse wird geprüft, inwieweit die Eingangsgrößen ($\mathrm{Re}\,(\mu_n)$ und $\mathrm{Im}\,(\mu_n)$) durch besondere Einsatzbedingungen (sog. Einflussgrößen) beeinflusst werden (z.B. Temperatur, Anregungsamplitude, Schalten zwischen unterschiedlichen Anregungsamplituden). Dadurch wird aufgeschlüsselt, ob einschränkende Parameterbereiche für die Messung angegeben werden müssen (z.B. Temperaturbereich) und ob auftretende Veränderungen statistisch erfasst sowie bei der Fortpflanzung der Messunsicherheit berücksichtigt werden müssen [186]. In diesem Zusammenhang können die Eingangsgrößen auch durch entsprechende Untermodelle beschrieben werden (siehe Abschnitt 2.4). Dies ist Inhalt des folgenden Abschnitts.

6.1.1 Identifizierung von Unsicherheitsquellen der Eingangsgrößen bei der MPS-Messung

Die zufällige Variation von Messgrößen kann durch verschiedene Einflüsse hervorgerufen werden (z.B. Umgebungstemperatur, Netzspannung, äußere elektrische, magnetische und mechanische Felder, Eigenerwärmung/Überhitzung etc.) [186]. Es werden potentielle Einflussgrößen systematisch in Kategorien geordnet, die im Ursache-Wirkungsdiagramm in Abbildung 6.1 (auch *Ishikawa*-Diagramm) gezeigt sind. Dabei ist zu beachten, dass für die Einzelprobenmessung und die Messung mit Flusszelle eine Fallunterscheidung notwendig ist. Für den jeweiligen Messmodus können nämlich einzelne Einflussgrößen unterschiedliche Beiträge zur Unsicherheit liefern oder sogar komplett entfallen.
Einen wesentlichen Beitrag zur Messunsicherheit liefert das **Messsystem** selbst. Im Dauerbetrieb der Online-Messung kann die Erwärmung der Elektronik zusätzliche Driften verursachen. Dies ist insbesondere in Abhängigkeit der Leistungsabgabe zu untersuchen (Anregungsamplitude B_p). Dagegen wird der Einfluss der Auflösung[83] als geringfügig eingeschätzt und nicht weiter berücksichtigt. Die Genauigkeit der Kalibrierung des MPS-Gerätes (Anregungsamplitude, Übertragungsfunktion) liefert einen signifikanten Beitrag (siehe Abschnitt 3.4.2). Da jedoch der Vergleich mit Messdaten anderer Geräte nicht Inhalt dieser Arbeit ist, wird die Kalibrierunsicherheit nicht weiter berücksichtigt.
Zu den Eigenschaften des **Messobjektes** gehört z.B. die Menge der Probe bei der Messung. Diese hängt vom tatsächlichen Volumen im sensitiven Bereich der Detektionsspule ab. Zusätzlich ist die Probentemperatur entscheidend. Sie kann u.a. einen Einfluss auf die Magnetisierungsdynamik der MNP haben (siehe Abschnitt 2.2.6). In Abschnitt 5.3.1.1 ist bereits deutlich geworden, dass das

[83] Die Auflösung des Messsystems bei der Analog-Digital-Umsetzung verursacht die sog. Quantisierungsabweichung σ_Quant. Diese hängt von der Anzahl der Bits bei der Analog-Digital-Umsetzung ab [222]. Im vorliegenden Fall des verwendeten MPS-Gerätes erfolgt die Abtastung bei der Datenerfassung mit 24 Bit, wodurch ein Signal-Rausch-Abstand von 146 dB resultiert. Eine Berücksichtigung bei der Unsicherheitsanalyse ist daher nicht notwendig [77].

https://doi.org/10.7795/110.20250911

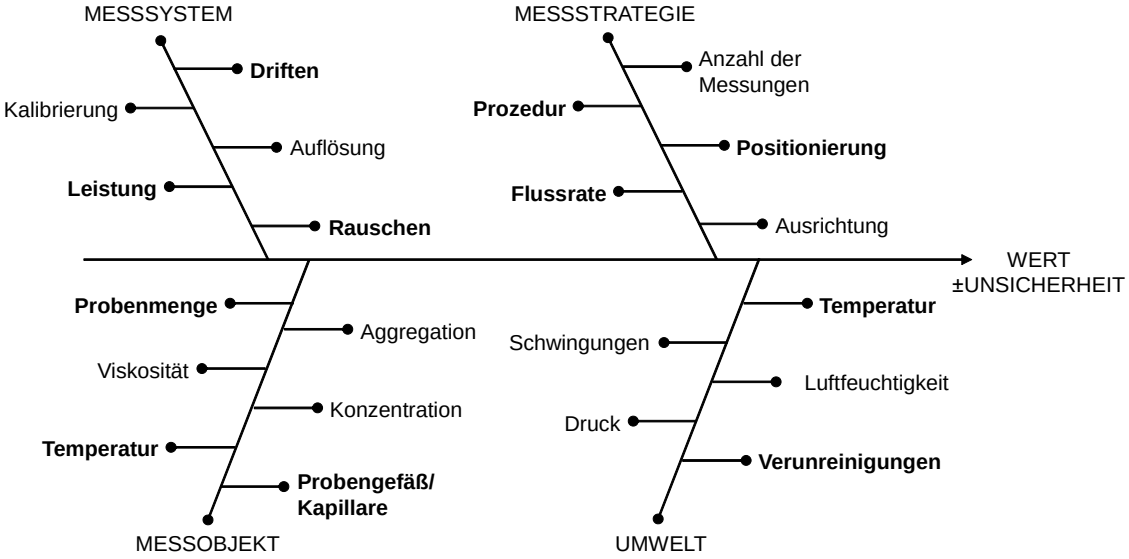


Abbildung 6.1: Ursache-Wirkungs-Diagramm (sog. *Ishikawa*-Diagramm) für verschiedene Einflussgrößen auf den Messprozess. Die allgemein als relevant identifizierten und zu quantifizierenden Beiträge zur Messunsicherheit sind im Diagramm entsprechend (fett) hervorgehoben.

Probengefäß den Messvorgang beeinflussen kann, z.B. durch magnetische Verunreinigungen. Diese genannten Einflussgrößen werden daher eingehender untersucht. Da nur sehr geringe MNP-Konzentrationen bei der chromatographischen Trennung den Detektor passieren, ist ein maßgeblicher Einfluss auf die Gesamtunsicherheit unwahrscheinlich. Erst bei sehr hohen Konzentrationen können Wechselwirkungseffekte das MPS-Signal signifikant beeinflussen [195]. Ebenso wird der Einfluss der Viskosität der Flüssigkeit nicht weiter untersucht, da in der vorliegenden Arbeit nur geringfügige Änderungen vorliegen (Medien, Zusätze). Änderungen des kolloidalen Zustandes der MNP (z.B. durch hohe Ionenstärke des Mediums) können starke Abweichungen der Messwerte hervorrufen. Durch eine entsprechende Etablierung des Verfahrens (siehe Kapitel 8) wird ein Beitrag zur Unsicherheit in dieser Arbeit ausgeschlossen.

Auch die **Messstrategie** hat einen Einfluss auf die Messunsicherheit. Demnach ist der Einfluss unterschiedlicher Messsequenzen (Wechsel der Anregungsamplitude) und Flussraten Teil der nachfolgenden Unsicherheitsanalyse. Zudem wird durch die inhomogene Sensitivitätsverteilung der Messspule (siehe Abschnitt 5.3.2) der Einfluss der Positionierung des Messobjektes (Position und Ausrichtung) quantifiziert. Dagegen kann der Einfluss der Anzahl der Messungen auf die Messunsicherheit mit den Regeln der LMU berechnet werden[84].

Schwingungen am Standort des Messgerätes und die Luftfeuchtigkeit sind **Umwelteinflüsse**, für die ein signifikanter Beitrag ausgeschlossen wird. Der Einfluss der Temperatur im Schlauchsystem wird dagegen im Zusammenhang mit der Probentemperatur untersucht. Der Druck spielt vor allem in chromatographischen Anlagen eine große Rolle und kann in den Kapillaren mancher Systeme bei $p = 100$ bar liegen. Im vorliegenden Fall wird die Wirkung des Druckes auf das MPS-Signal als gering eingestuft, da der Detektor am Ende der Messkette eingesetzt wird und bereits der Vorsäulendruck

[84] Bei den MPS-Messungen der folgenden Unsicherheitsanalyse werden mehrere Perioden P_P der Anregungsfrequenz $f_0 = 25$ kHz aufgezeichnet und gemittelt (Mittelungszeit $t_\mathrm{avg} = 10$ s, $P_\mathrm{P} = 250\,000$), wodurch sich die Unsicherheit um den Faktor $\sqrt{P_\mathrm{P}}$ vermindert. Zum Zweck der höheren zeitlichen Auflösung kann es im Anwendungsfall durchaus notwendig sein kürzere Mittelungszeiten zu verwenden. Die Unsicherheit erhöht sich dabei entsprechend. Dieses Verhalten wird zudem messtechnisch verifiziert (siehe dazu Abbildung A.17a im Anhang).

https://doi.org/10.7795/110.20250911

kleiner als 10 bar ist[85]. Der Eintrag von magnetischen Verunreinigungen der Umwelt (z.B. Staub) ist erfahrungsgemäß bei der Einzelprobenmessung zu berücksichtigen. Dieser kann auch als Variation der Kontamination des Probengefäßes verstanden werden und wird daher im Zusammenhang mit den Einflussgrößen des Messobjektes untersucht.

Eine statistische Auswertung der zufälligen Messabweichungen setzt voraus, dass systematische Abweichungen identifiziert und ggf. korrigiert werden. Im Anschluss kann der Beitrag der ausgewählten Einflussgrößen (hervorgehoben in Abbildung 6.1) zur Messunsicherheit der Eingangsgrößen (Real- und Imaginärteil) experimentell untersucht werden.

6.1.1.1 Systematische Messabweichungen

Zur Untersuchung geräteeigener systematischer Abweichungen werden Leersignale (ohne Probenstab bzw. Flusszelle) gemessen. Dazu werden 150 Messungen im zeitlichen Abstand von 4 s bei Anregungsamplituden von 0.05 mT bis 25 mT durchgeführt. In Abbildung 6.2 ist das zugehörige Spektrum der Mittelwerte (Anregungsamplitude $B_\mathrm{p} = 25$ mT) des Real- (unten) und Imaginärteils (oben) gezeigt. Für die Harmonischen des Messsignals $f = \mathrm{n} \cdot f_0$ liegt dieser Mittelwert im Bereich zwischen ± 0.01 pAm^2. Für die Harmonischen n (ausgefüllte Symbole) werden hingegen deutlich höhere Werte gemessen. Je niedriger die Frequenz, desto höher ist auch das Leersignal der Harmonischen. Unterhalb von $n < 225$ kHz (siehe Nebengrafiken der Abbildung 6.2) zeichnen sich vorwiegend die ungeraden Harmonischen durch hohe Leersignalbeträge aus und liegen betragsmäßig z.T. drei bis vier Größenordnungen über dem mittleren Signal der restlichen (nicht-harmonischen) Frequenzen. Dieses Verhalten zeigt zudem eine signifikante Feldabhängigkeit. Dies ist in Abbildung 6.3 für die Mittelwerte des Real- und Imaginärteils der dritten Harmonischen μ_3 gezeigt. Ab einer Anregungsamplitude von $B_\mathrm{p} \approx 1$ mT steigt der Betrag von μ_3 um drei Größenordnungen von ≈ 0.1 pAm^2 auf über 100 pAm^2. Dies wird für die anderen Frequenzen $f \neq \mathrm{n}$ nicht beobachtet (hier nicht gezeigt).

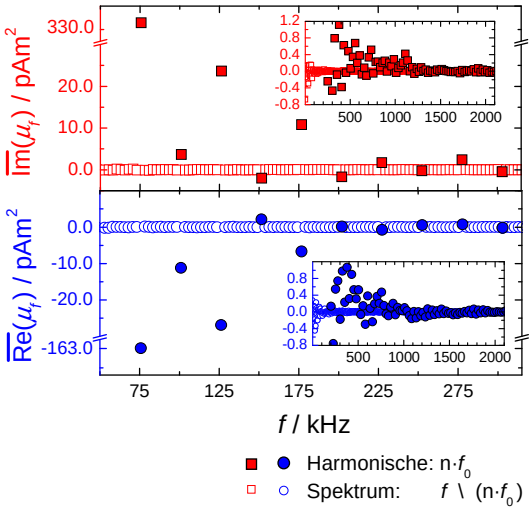


Abbildung 6.2: Mittelwerte des Imaginär- (rote Quadrate, oben) und Realteils (blaue Kreise, unten) vom Spektrum μ_f ermittelt durch 150 Leersignalmessungen für Frequenzen < 315 kHz. Die Harmonischen n sind durch ausgefüllte Symbole hervorgehoben. Nebengrafiken: Ausschnitte der Diagramme für höhere Frequenzen bis 2 MHz.

[85] Den stärksten Einfluss des Druckes auf die Magnetisierungsdynamik der MNP wird durch die Änderung der Viskosität hervorgerufen. Für die in dieser Arbeit zu erwartenden Drücke $p \ll 50$ bar ändert sich die Viskosität $\eta \approx 0.813$ Pas kaum [223]. Zudem geht die Viskosität η linear in die *Brown*sche Relaxationszeit ein (siehe Abschnitt 2.2.6). Eine Berücksichtigung der Druckänderung bei der Unsicherheitsanalyse ist demnach nicht notwendig.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

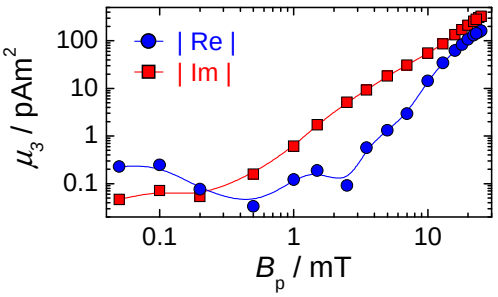


Abbildung 6.3: Abhängigkeit des Betrags von Real- (blaue Kreise) und Imaginärteil (rote Quadrate) der dritten Harmonischen μ_3 des unkorrigierten Leersignals von der Anregungsamplitude B_p.

Dieses Verhalten wird Nichtlinearitäten[86] in der Anregungskette (z.B. Verstärker, Filter, etc.) und schwachen magnetischen Verunreinigungen im Probenraum zugeschrieben. Die höchsten Signalamplituden bei der MPS-Messung von MNP werden bei hohen Anregungsamplituden erzeugt. Dabei ist die Signalintensität vor allem bei niedrigen Harmonischen des MPS-Spektrums am höchsten (siehe Kapitel 4). Da für diese Kombination (hohe Anregungsamplitude, niedrige Harmonische) auch die systematische Abweichung stärker in Erscheinung tritt, wird der Leersignalbestimmung besondere Beachtung geschenkt und erfolgt bei identischen Bedingungen (z.B. gleiche Anregungsamplitude). Besonders im Hinblick auf die Verwendung von Probenhalterungen (Flusszelle, Probenstab, Kapsel), die in den sensitiven Bereich der Messspule ragen, kann eine adäquate Untergrundkorrektur die Sensitivität der Messung erheblich – um bis zu zwei Größenordnungen – steigern.

6.1.1.2 Zeitliche Stabilität des MPS-Signals (Rauschen)

In der Chromatographie werden für das Rauschen hoch- und niederfrequente Beiträge unterschieden [224]. Das niederfrequente Rauschen bezieht sich dabei auf jenen Rauschbeitrag, dessen Frequenz geringer ist als die Frequenz der eluierenden Peaks und wird zurückgeführt auf Gasblasen und Verunreinigungen im Trennsystem. Hinzu kommt noch niederfrequentes Rauschen durch die Drift des Signals, die meist auf langsame Veränderungen der Gerätebestandteile mit der Temperatur oder dem Alter zurückzuführen ist.
Rauschbeiträge mit höheren Frequenzen als die der eluierenden Peaks werden dem hochfrequenten Rauschen zugeordnet [224]. Ursache dafür sind die statistische Verteilung der thermischen[87] und kinetischen Energie[88] der Ladungsträger, die zu einer Variation von Strom und Spannung in der Detektionsspule und der Elektronik des Systems führt und infolgedessen auch Einfluss auf die Messunsicherheit hat.

Niederfrequentes Rauschen (Drift)

Die Langzeitstabilität des MPS-Signals ist vor allem für die Online-Detektion bei der Partikel-Trennung erforderlich, da sich die Experimente üblicherweise über einen Zeitraum von mehreren Minuten bis hin zu wenigen Stunden erstrecken. Für die Bestimmung der Stabilität werden mit dem leeren MPS-Gerät (ohne Probenstab bzw. Flusszelle) Messungen bei einer Anregungsamplitude von 25 mT im zeitlichen Abstand von 4 s über einen Zeitraum von 4 h durchgeführt. Um den Einfluss der Er-

[86] Die geraden Harmonischen entstehen, wenn die nichtlineare Magnetisierungskurve einen zusätzlichen Offset aufweist.
[87] Durch die statistische Wärmebewegung der Ladungsträger werden Stromimpulse verursacht, die als thermisches Rauschen bezeichnet werden.
[88] Durch die statistische Verteilung der kinetischen Energie der Ladungsträger werden Potentialbarrieren nicht gleichmäßig überwunden. Die zeitliche Ladungsverteilung ist daher nicht konstant und verursacht das sog. Schrotrauschen.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

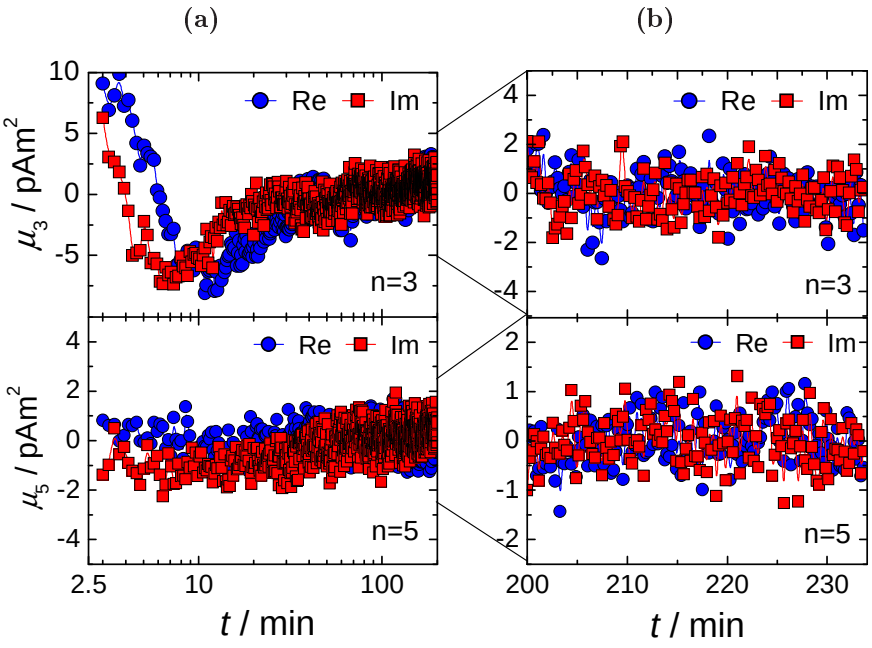


Abbildung 6.4: Zeitabhängigkeit des Imaginär- (rote Quadrate) und Realteils (blaue Kreise) der dritten (oben) und fünften (unten) Harmonischen des MPS-Signals ohne Probe (Anregung mit 25 mT). **a**) Gemessene Drift der Signale ab 2.5 min nach Einschalten des MPS-Geräts. **b**) Zeitliche Entwicklung der Signale im Gleichgewichtszustand ab 200 min nach Einschalten des MPS-Geräts.

wärmung der Gerätekomponenten zu erfassen, wird die Messreihe direkt nach Einschalten des MPS-Gerätes (zeitlicher Versatz $t = 3$ min) gestartet. Die dritte und fünfte Harmonische des MPS-Signals in Abhängigkeit der Messdauer ist in Abbildung 6.4a gezeigt. Es wird deutlich, dass in den ersten 20 min der Messung vor allem die Signale (Real-, Imaginärteil) der dritten Harmonischen einer zeitlichen Variation (bzw. Drift) unterliegen (± 10 pAm^2). Etwa 30 min nach Einschalten des MPS-Geräts stellt sich ein Gleichgewicht ein, so dass im kontinuierlichen Messbetrieb (200 min nach Einschalten) über einen Zeitraum von 35 min die Signaldrift kleiner als 1 pAm^2 ist (siehe Abbildung 6.4b). Ursächlich für die Drift der Signale sind Aufwärmprozesse der Elektronik, der Anregungsspule und der Anregungskompensation nach Einschalten des Gerätes. Für empfindliche Messungen wird das Gerät nach einer Warmlaufphase von mind. 30 min eingesetzt, da nach dieser Zeit die Unsicherheit durch Driften deutlich geringer ist. Zusätzliche niederfrequente Änderungen, die z.B. durch das Trennsystem hervorgerufen werden, werden durch eine entsprechende Untergrundkorrektur beseitigt (siehe dazu Abschnitt 7.3.1).

Hochfrequentes Rauschen

Häufig liefert das elektronische Rauschen den größten Beitrag zur Messunsicherheit. Für die Fortpflanzung der Unsicherheit ist es notwendig, die zufälligen Messabweichungen der Eingangsgrößen (Real- und Imaginärteil) bzgl. der Verteilungsform und -breite sowie hinsichtlich statistischer Abhängigkeiten (Korrelation) zu untersuchen (siehe Abschnitt 2.4). Zur Quantifizierung des elektronischen Rauschens werden daher die Signale der 150 Leersignalmessungen ausgewertet (siehe Abschnitt 6.1.1.1). Um weitere Unsicherheitsbeiträge auszuschließen (hohe Leistungsabgabe des Verstärkers, kontaminierte Probengefäße; siehe Abschnitt 6.1.1.3 und 6.1.1.8), wird zunächst bei geringster Anregungsamplitude $B_\mathrm{p} = 0.05$ mT ohne Probenstab bzw. Flusszelle gemessen.
In Abbildung 6.5b sind die Histogramme der mittelwertbereinigten Real- (unten, blau) und Ima-

https://doi.org/10.7795/110.20250911

ginärteile (oben, rot) der dritten Harmonischen bei geringster Anregungsamplitude $B_\mathrm{p} = 0.05$ mT gezeigt (Breite der Klassen 0.2 pAm^2). Mithilfe des *David*-Tests (siehe dazu Abschnitt 2.4) wird sichergestellt, dass den Wahrscheinlichkeitsverteilungen der Leersignale eine Normalverteilung zugrunde liegt. Für alle Frequenzen des Spektrums liegt die Prüfgröße (Quotient aus Spannweite und Standardabweichung) des Normalverteilungstests im erforderlichen Intervall $[1.99, 6.18]$. Auch bei Messungen mit höherer Anregungsamplitude fällt der Normalverteilungstest positiv aus. Dementsprechend wird für die erweiterte Unsicherheit (Vertrauensniveau $P = 90\%$) der Erweiterungsfaktor $k_\mathrm{E} = 1.65$ gewählt und für alle folgenden Darstellungen verwendet. Die somit resultierenden Unsicherheiten sind für alle Frequenzen des Spektrums in Abbildung 6.5a aufgetragen. In der doppeltlogarithmischen Skalierung der Achsen ist zu erkennen, dass das Rauschen mit zunehmender Frequenz linear bis auf einen konstanten Rauschpegel von 0.13 pAm^2 für $f > 1$ MHz abfällt. Da nach der Kalibrierung des MPS-Gerätes die Signale durch die Übertragungsfunktion üblicherweise frequenzabhängig verstärkt werden, nimmt der Rauschpegel mit abnehmender Frequenz zu[89]. Dieser Rauschpegel wird als $1/f$-Rauschen bezeichnet (grüne Linie in Abbildung 6.5a) und ist unabhängig von der verwendeten Anregungsamplitude [77]. Der Beitrag des $1/f$-Rauschens wird mit folgender Formel approximiert:

$$u_{1/f} = 89.7(4)\ \mathrm{nAm^2Hz} \cdot \frac{1}{f}. \tag{6.2}$$

Für die Unsicherheitsfortpflanzung der Eingangsgrößen (Real- und Imaginärteil) ist es notwendig zu prüfen, ob diese korreliert sind (siehe Abschnitt 2.4). Darüber hinaus vereinfacht sich die Berechnung, wenn für beide Eingangsgrößen die gleiche Verteilungsbreite bzw. Unsicherheit vorliegt. Dazu wird die Differenz der Standardunsicherheiten von Real- und Imaginärteil $[u\,(\mathrm{Re}) - u\,(\mathrm{Im})]$ auf

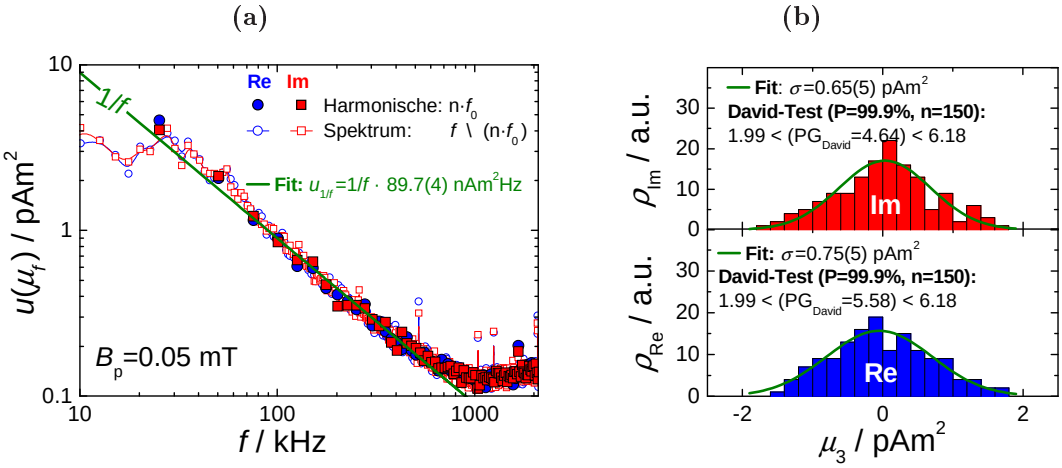


Abbildung 6.5: **a**) Frequenzabhängigkeit der erweiterten Unsicherheit ($k_\mathrm{E} = 1.65$) von Real- (blaue Kreise) und Imaginärteil (rote Quadrate) für das gesamte Spektrum aus 150 Leersignalmessungen bei geringster Anregungsamplitude $B_\mathrm{p} = 0.05$ mT. Der $1/f$-Verlauf des Spektrums (grüne Linie) wird mit Gleichung (6.2) beschrieben. **b**) Histogramme der gemessenen Signale von Real- (blau, unten) und Imaginärteil (rot, oben). Die Normalverteilungen werden mittels *David*-Test belegt. Die Anpassung einer Normalverteilungsfunktion an die Histogramme ergibt für Real- und Imaginärteil eine Standardabweichung von $\sigma \approx 0.7$.

[89] Mit der Übertragungsfunktion wird die gemessene Spannung $\hat{u}_\mathrm{ind}$ in das magnetische Moment $\hat{\mu}$ umgerechnet. Da zum einen die induzierte Spannung proportional zur zeitlichen Änderung des magnetischen Moments ist ($\hat{u}_\mathrm{ind} \propto \omega\hat{\mu}$) und zum anderen der Empfangsverstärker ein frequenzabhängiges Übertragungsverhalten aufweist, ist eine solche Kaibrierung erforderlich.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

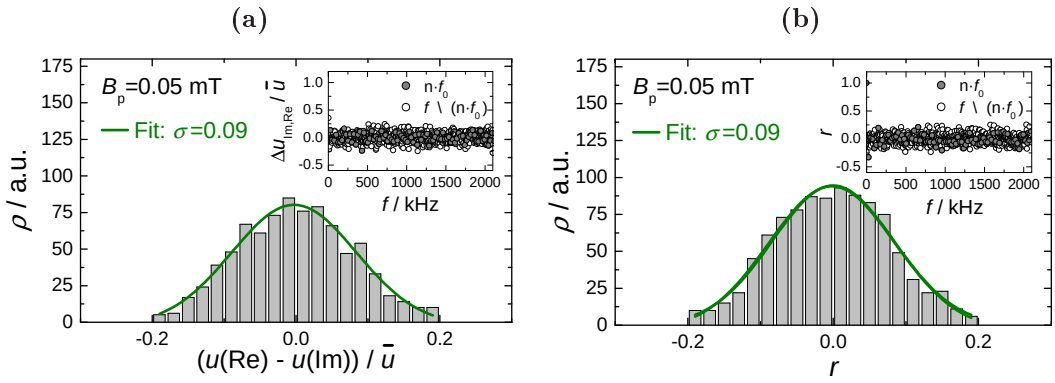


Abbildung 6.6: **a**) Für jede Frequenz der 150 Leersignalmessungen wird die Unsicherheit bestimmt und anschließend die Differenz der Standardunsicherheiten u des Real- und Imaginärteils normiert auf den jeweiligen Mittelwert $\overline{u} = (u\,(\mathrm{Re}) + u\,(\mathrm{Im}))/2$. Die Abbildung zeigt das Histogramm der berechneten Differenzen für alle Frequenzen und die Anpassung einer Normalfunktion mit der Standardabweichung 0.09 (grüne Linie). Nebengrafik: Darstellung der Differenz der normierten Standardunsicherheiten u in Abhängigkeit der Frequenz. **b**) Für jede Frequenz der 150 gemessenen Leersignale wird der Korrelationskoeffizient r zwischen Real- und Imaginärteil berechnet. Die Abbildung zeigt das Histogramm der ermittelten Korrelationskoeffizienten r für alle Frequenzen, angepasst mit einer Normalfunktion der Standardabweichung 0.09 (grüne Linie). Nebengrafik: Darstellung des Korrelationskoeffizienten r in Abhängigkeit der Frequenz.

den jeweiligen Mittelwert normiert und für jede Frequenz des Spektrums berechnet. Der Abbildung 6.6a ist zu entnehmen, dass die Differenzen für alle Frequenzen f des Spektrums mittelwertfrei und normalverteilt sind (Standardunsicherheit $u = 0.09$, siehe Histogramm in Abbildung 6.6a). Demzufolge kann bei der Unsicherheitsfortpflanzung davon ausgegangen werden, dass die Breite der Wahrscheinlichkeitsverteilung bzw. die Unsicherheit von Real- und Imaginärteil gleich ist und im Folgenden durch den jeweiligen Mittelwert $u\,(\mathrm{Re}, \mathrm{Im})$ repräsentiert werden kann. Der Korrelationskoeffizient r der Eingangsgrößen (Real- und Imaginärteil) ist hingegen in Abbildung 6.6b für alle Frequenzen des Spektrums aufgetragen. Außer für die erste und zweite Harmonische liegt keine signifikante Korrelation vor (Standardunsicherheit $u = 0.09$, siehe Histogramm in Abbildung 6.6b). Daher wird die Korrelation bei der Unsicherheitsfortpflanzung nicht berücksichtigt ($r = 0$).

6.1.1.3 Signalvariation bei hoher Anregungsamplitude

Hohe Anregungsamplituden B_p (bzw. eine hohe Leistung) werden vor allem dann benutzt, wenn die MPS zum empfindlichen Nachweis von MNP eingesetzt werden soll (siehe dazu Kapitel 4). Es wird daher untersucht, ob die dafür notwendige hohe Leistungsabgabe des Verstärkers einen Einfluss auf das Rauschen der Elektronik und die daraus resultierende Unsicherheit hat. Analog zur Untersuchung des Rauschens bei $B_\mathrm{p} = 0.05$ mT werden daher 150 Leersignalmessungen (ohne Probenstab bzw. Flusszelle) bei höheren Anregungsamplituden bis zu 25 mT aufgezeichnet.
In Abbildung 6.7a ist das Spektrum der mittleren Unsicherheit der Eingangsgrößen $u\,(\mathrm{Re}, \mathrm{Im})$ gezeigt. Im Gegensatz zum Verhalten bei geringeren Feldstärken (siehe Abbildung 6.5a) setzen sich bei einer Anregungsamplitude von $B_\mathrm{p} = 25$ mT die Harmonischen n deutlich vom $1/f$-Verhalten der restlichen Frequenzen ab und liegen bis zu einem Faktor 1.2 über dem nach Gleichung (6.2) berechneten Wert für $u_{1/f}$ (siehe Nebengrafik der Abbildung 6.7a). In Abbildung 6.7b ist dieses Verhalten in Abhängigkeit der Feldstärke für die dritte und fünfte Harmonische gezeigt. Bei An-

https://doi.org/10.7795/110.20250911

regungsamplituden ≤ 5 mT kann die Unsicherheit mit dem $1/f$-Verhalten nach Gleichung (6.2) sehr gut beschrieben werden. Für höhere Anregungsfelder nimmt die Unsicherheit dagegen um 20% zu. Dabei wird für die dritte und fünfte Harmonische der gleiche relative Anstieg des Rauschens $u\,(\mathrm{Re},\mathrm{Im})\,/u_{1/f}$ mit der Anregung festgestellt. Die Abhängigkeit der MPS-Signale von der Anregungsamplitude kann mit einer Sigmoidal-Funktion beschrieben werden (grüne Linien in Abbildung 6.7, rechts):

$$\begin{aligned} u_{\mathrm{Feld}}/u_{1/f} &= (1-a_1)\,/(1+(B_\mathrm{p}/a_2)^{a_3})+a_1. \\ a_1 &= 1.22(2) \\ a_2 &= 0.009(8)\ \mathrm{T} \\ a_3 &= 8(5) \end{aligned} \tag{6.3}$$

Als Ursache für das beschriebene Verhalten wird der Leistungsverstärker in der Anregungskette angesehen, da er bei hoher Leistungsabgabe das Eingangssignal nichtlinear verzerrt[90]. Aus diesem Grund wirkt sich das Rauschen ausschließlich auf die Harmonischen n aus. Diese Charakteristik wird allgemein als Klirrfaktor bezeichnet [225]. Im Vergleich zu üblichen Leistungsverstärkern zeichnet sich der eingebaute Verstärker (siehe Abschnitt 3.4.2) durch einen besonders geringen Klirrfaktor ($THD \approx 0.005\%$) aus. Dennoch treten auch für diesen Verstärker nichtlineare Verzerrungen bei hoher Anregungsamplitude auf.

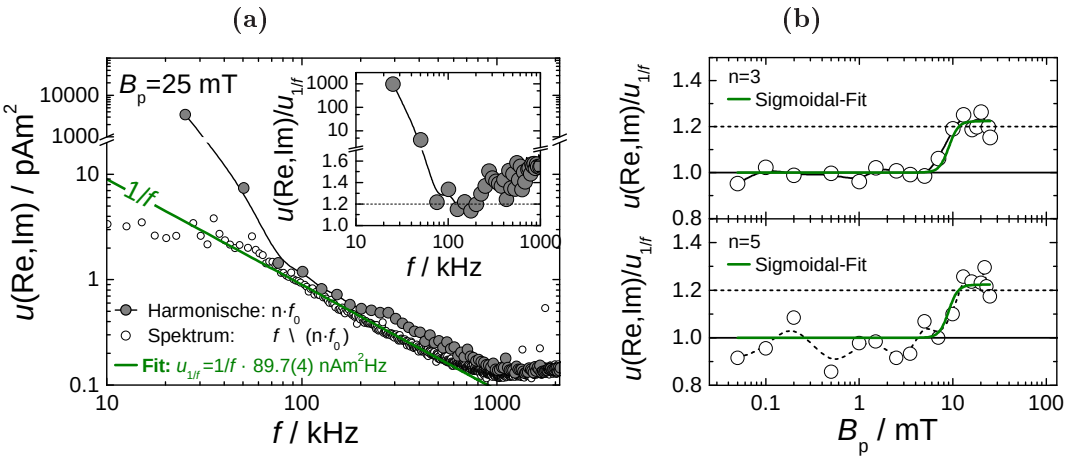


Abbildung 6.7: **a**) Erweiterte Unsicherheit ($k_\mathrm{E} = 1.65$) von Real- und Imaginärteil ($u\,(\mathrm{Re}) = u\,(\mathrm{Im})$) für das gesamte Spektrum aus 150 Leersignalmessungen bei höchster Anregungsamplitude $B_\mathrm{p} = 25$ mT. Der $1/f$-Verlauf des Spektrums (grüne Linie) wird mit Gleichung (6.2) beschrieben. Nebengrafik: Quotient aus der ermittelten Unsicherheit der Harmonischen $u\,(\mathrm{Re},\mathrm{Im})$ (Real- und Imaginärteil) und der berechneten Unsicherheit aus dem $1/f$-Verhalten. **b**) Verhältnis von ermittelter Unsicherheit und berechnetem $1/f$-Verhalten der Unsicherheit in Abhängigkeit der Anregungsamplitude B_p für die dritte (oben) und fünfte Harmonische (unten). Beide Verläufe werden mit einer Sigmoidalfunktion (siehe Anhang A.8.1, Gleichung (6.3)) angepasst.

[90] Nichtlineare Verzerrungen in Leistungsverstärkern werden durch Halbleiterbauteile (z.B. Transistoren) verursacht, die nur in einem begrenzten Bereich linear arbeiten.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

6.1.1.4 Unsicherheit bei der Bestimmung der Eisenmenge

Zur Normierung des MPS-Signals auf die jeweilige Probenmenge müssen die Konzentration und das effektive Volumen bekannt sein. Im Offline-Modus hängt die Unsicherheit der Konzentration von der jeweiligen Bestimmungsmethode ab. In dieser Arbeit wird die Konzentration des Eisens in der MNP-Probe photometrisch bestimmt (Phenanthroline-Protokoll, siehe Abschnitt 3.3). Sie ist entsprechend durch Mehrfachmessung bei jeder Eisengehaltsbestimmung abgeschätzt worden und liegt (abhängig von der eingesetzten Eisenmenge) im Bereich von 1% ($P = 90\%$). Der Beitrag der Pipettierungenauigkeit wird auf Basis der Herstellerangaben in die Unsicherheitsbetrachtung einbezogen (siehe Anhang A.8.2). Für das übliche Probenvolumen $V \approx 30$ µL liegt die Unsicherheit beim Pipettieren bei etwa 0.5% ($P = 90\%$, siehe Anhang A.8.2).
Auch bei der Messung im Online-Modus muss zur Bestimmung des Eisengehaltes das Probenvolumen bekannt sein. Die Unsicherheit des effektiven Probenvolumens der Flusszelle ergibt sich aus der Rückführung des Messsignals aus Abschnitt 6.2.6 und liegt ebenfalls bei etwa 0.5%. Zur Bestimmung der Eisenkonzentration im Online-Modus wird ein Spektrophotometer (UV/Vis-Detektor) eingesetzt, das zuvor mit unterschiedlichen MNP-Systemen kalibriert worden ist (siehe Abschnitt 7.3.3). Die Unsicherheit der linearen Kurvenanpassung bei der Kalibrierung liegt bei $u\,(\mathrm{K_{UV}}) = 9.6\%$ ($P = 90\%$). Da das UV/Vis-Detektorsignal, wie in Abschnitt 7.3.2 beschrieben, bzgl. der Detektor-Dispersion korrigiert wird, ist auch die Unsicherheit der Dispersionskorrektur zu berücksichtigen. Entsprechend Tabelle 7.1 kann die erweiterte Unsicherheit des Dispersionsparameters mit etwa 10.9% angenommen werden.
Für die Unsicherheit der Eisenmengenbestimmung mittels UV/Vis ergeben sich damit die relativen Unsicherheiten von 14.5% für den Online- und 1.1% für den Einzelproben-Modus.

6.1.1.5 Temperaturvariation im Probenraum

Die Probentemperatur hat Einfluss auf die Magnetisierungsdynamik der MNP (siehe Abschnitt 2.2.6). Die genaue Temperatur der durch die Flusszelle strömenden MNP ist aber nicht ohne weiteres bekannt und hängt im Wesentlichen von der Flussrate, dem Temperaturgradienten (Labor,

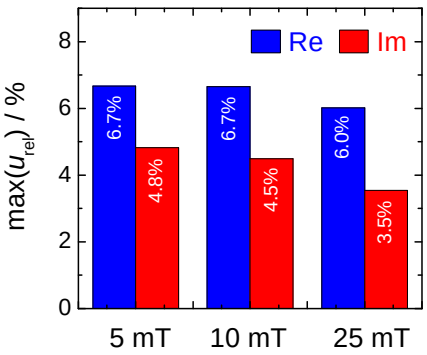


Abbildung 6.8: Resultierende relative Unsicherheit aus der Ungenauigkeit der Temperierung der Probe bei der MPS-Messung. Die angegebene maximale Unsicherheit $\max(u_{\mathrm{rel}})$ ergibt sich entsprechend Gleichung (2.72) aus der Differenz der simulierten Real- (blau) und Imaginärteile (rot) des MPS-Signals bei 308 K und 312 K ($k_{\mathrm{E}} = 1.56$, Rechteckverteilung). Dazu werden die MPS-Signale von MNP unterschiedlicher Kerngrößen ($d_{\mathrm{K}} =$ 5 nm bis 50 nm), Anisotropien ($K = 5$ kJ/m^3 bis 15 kJ/m^3) und Hüllschichtdicken ($\delta_{\mathrm{H}} = 0$ nm bis 16 nm) bei unterschiedlichen Anregungsamplituden ($B_{\mathrm{p}} = 5$ bis 25 mT) simuliert[91].

[91] Alle weiteren Struktur- und Umgebungsparameter sind (soweit nicht anders erwähnt) konstant: $\sigma_{\mathrm{K}} = 0.1$, $M_{\mathrm{s}} =$ 395 kA/m, $\alpha = 0.05$, $\eta = 0.001$ Pa s.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

Probenraum) und der Wärmeleitfähigkeit der Kapillare ab. Die Temperatur der klimatisierten Laborumgebung liegt bei $T = 295$ K. Dagegen wird für die Temperaturregelung des MPS-Geräts eine Zieltemperatur von $T = 310$ K eingestellt, da dies der Temperatur entspricht, bei der das MPS-Gerät kalibriert ist. Die Temperatur wird laut Herstellerangabe mit einer Unsicherheit von ±2 K geregelt. Es wird davon ausgegangen, dass die vorliegende Temperaturdifferenz zwischen Labor und MPS-Probenraum ($\Delta T = 15$ K) durch das große Oberfläche-zu-Volumen-Verhältnis der Kapillare ($3/4 r_{Kap} = 188$ 1/m) bei den verwendeten Flussraten $\dot{V} < 200$ µL/min ausreichend schnell ausgeglichen wird. Aus diesem Grund wird die Unsicherheit der geräteeigenen Temperaturregelung in die Unsicherheitsanalyse einfließen. Nach GUM sind Typ-B-Unsicherheiten unbekannter Verteilungsform immer mit einer rechteckförmigen Wahrscheinlichkeitsverteilung zu behandeln [179]. Daher wird für die obere und untere Grenze des Temperaturbereichs [308 K, 312 K] das MPS-Signal von MNP mit dem in Kapitel 4 verwendeten Modell simuliert. Die Unsicherheit $u(\mu_f)$ der simulierten Signale ergibt sich bei Annahme einer Rechteckverteilung aus Gleichung (2.72) mit dem zugehörigen Erweiterungsfaktor $k_{\mathrm{E}} = 1.56$ für Rechteckverteilungen (für $P = 90\%$).
Da der Einfluss der Temperatur auf die Magnetisierungsdynamik von verschiedenen Strukturdaten der MNP abhängt, wird die Modellierung der MPS-Signale bei 308 K und 312 K für MNP unterschiedlicher Größe ($d_{\mathrm{K}} = 5$ nm bis 50 nm), Anisotropien ($K = 5$ kJ/m^3 bis 15 kJ/m^3) und Hüllschichtdicken ($\delta_{\mathrm{H}} = 0$ nm bis 16 nm) durchgeführt. Die Parameter werden entsprechend der zu erwartenden Strukturdaten gewählt. Für jede Kombination dieser Eigenschaften wird die Unsicherheit entsprechend berechnet und ins Verhältnis zum simulierten MPS-Signal bei $T = 310$ K gesetzt (siehe Abbildung A.19 im Anhang). In Abbildung 6.8 ist die resultierende maximale Unsicherheit des Real- (blau) und Imaginärteils (rot) der dritten Harmonischen $\max(\mathrm{Re}(\mu_3))$ für verschiedene Anregungsamplituden gezeigt. Es wird deutlich, dass die Ungenauigkeit der Temperierung zu einer maximalen Unsicherheit von etwa $u_{\mathrm{rel}}(Re) = 6.7\%$ führt und auch bei verschiedenen Anregungsamplituden ähnlich hohe Werte annimmt. Die größte Abweichung der Signale wird für Partikeldurchmesser zwischen 15 nm und 30 nm mit der dicksten Hüllschicht ($\delta_{\mathrm{H}} = 16$ nm) ermittelt (siehe Abbildung A.19). Dieses Resultat kann durch Messungen an realen Proben qualitativ bestätigt werden (siehe Abbildung A.20 im Anhang A.8.5). Für die Fortpflanzung der Unsicherheit wird unabhängig von den Strukturdaten oder der Anregung die berechnete maximale Unsicherheit von 6.7% verwendet.

6.1.1.6 Einfluss der Flussrate auf das MPS-Signal

Im Folgenden wird der Einfluss der Kapillarströmung in der Flusszelle auf die Magnetisierungsdynamik der MNP untersucht, indem das MPS-Signal von MNP in der Flusszelle bei unterschiedlichen Flussraten gemessen wird. Dazu werden MNP homogen in einem geschlossenen Kreislauf (inkl. Flusszelle) verteilt und mittels Schlauchpumpe (ISMATEC® IPC-N4, Cole-Parmer GmbH) durch das MPS-Gerät geleitet. Das Experiment wird bei Flussraten zwischen $\dot{V} = 0$ mL/min und 2.7 mL/min durchgeführt, wobei zu jeder Flussrate MPS-Messungen bei verschiedenen Anregungsamplituden erfolgen (bis $B_{\mathrm{p}} = 2$ mT bis 25 mT). Es werden MNP-Systeme unterschiedlicher Größe (siehe Tabelle A.1 im Anhang) mit einer Konzentration von $c(\mathrm{Fe}) = 2.5$ mmol/L und einem Gesamtvolumen von $V = 1.5$ mL als Testsysteme verwendet (d.h. $m(\mathrm{Fe}) = 2.09$ mg). Aufgrund der Temperaturdifferenz zwischen Probengefäß und MPS-Probenraum wird nach jedem Wechsel der

[92] Der Erweiterungsfaktor resultiert aus dem geringen Stichprobenumfang ($N = 10$; siehe Abschnitt 2.4 und Tabelle A.12).

https://doi.org/10.7795/110.20250911

Strömungsgeschwindigkeit die erste Messung erst nach einer Zeitspanne von 10 min gestartet, so dass während der Messung keine Temperaturdriften zu erwarten sind [226].
In Abbildung 6.9 sind Real- (links) und Imaginärteil (rechts) des MPS-Signals der dritten Harmonischen in Abhängigkeit der Flussrate aufgetragen. Die Signale werden für jedes MNP-System normiert auf das Signal im statischen Fall ohne Strömung. Es ist zu erkennen, dass die Signale für Flussraten oberhalb von 200 µL/min signifikant vom statischen Fall abweichen. Bei der maximalen Flussrate (der verwendeten Pumpe) von 2.7 mL/min liegt die Abweichung bei ±10% (Realteil) bzw. ±20% (Imaginärteil). Auch bei Verwendung geringerer Anregungsamplituden wird beobachtet, dass sich die Unsicherheit im Real- und Imaginärteil kaum reduziert (siehe Abbildung A.21 im Anhang). Interessanterweise wird für die Abweichung der Amplitudenwerte der dritten Harmonischen A_3 eine leichte Abhängigkeit von der hydrodynamischen Größe der verwendeten MNP-Systeme gemessen. Wie in der Nebengrafik der Abbildung 6.9 für die maximale Flussrate gezeigt, nimmt A_3 mit zunehmender Größe stärker ab bzw. wird für kleine MNP größer. Eine Erklärung für den Einfluss der Strömungsgeschwindigkeit auf die Magnetisierungsdynamik von MNP kann das parabolische Flussprofil in der Kapillare sein. Besonders große MNP werden durch die resultierenden Scherkräfte in ihrem Ummagnetisierungsverhalten (*Brown*sche Relaxation) beeinflusst. Kleine MNP könnten durch den Windschatteneffekt[93] in der Strömung Ketten bilden, die in Richtung der Anregung zu größeren Signalamplituden führen.
Die maximale Flussrate der Experimente in Kapitel 8 wird daher auf 150 µL/min beschränkt (AF^4: 150 µL/min; DMT: 100 µL/min). Für diesen Parameterbereich liegt die Unsicherheit der Eingangsgrößen unter 2.5%.

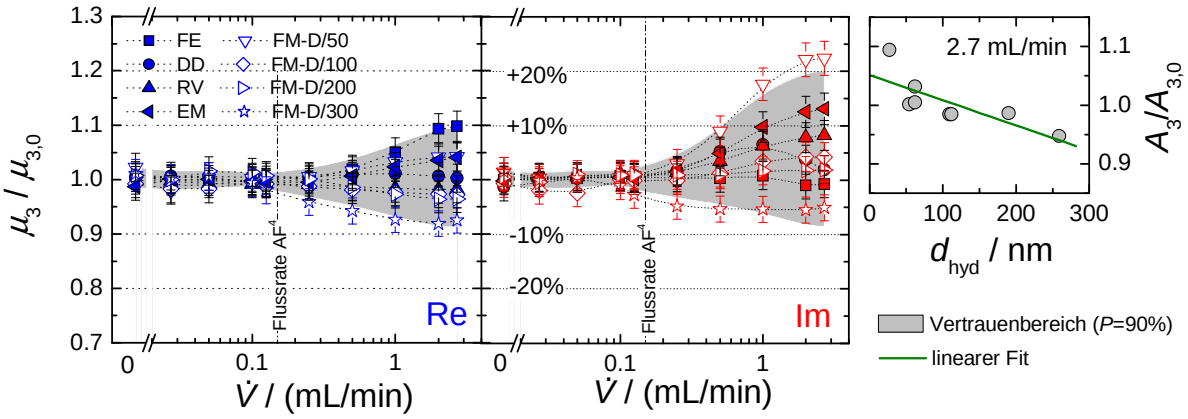


Abbildung 6.9: Gemessener Real- (links) und Imaginärteil (rechts) der dritten Harmonischen in Abhängigkeit der Flussrate $\dot{V}$ von MNP unterschiedlicher hydrodynamischer Größe d_{hyd} (Symbole) bei einer Anregungsamplitude von $B_{\mathrm{p}} = 25$ mT. Die Messsignale μ_3 werden normiert auf das Signal im Ruhezustand $\mu_{3,0}$ ohne Strömung $\dot{V} = 0$ mL/min. Die Strich-Punkt-Linie zeigt die übliche Flussrate, die in dieser Arbeit verwendet wird. Der graue Bereich markiert den Vertrauensbereich der normalverteilten Messwerte ($P = 90\%$, $k_{\mathrm{E}} = 1.83$)[92]. In der Nebengrafik ist die maximale Abweichung der Amplitude der dritten Harmonischen in Abhängigkeit der hydrodynamischen Größe der MNP gezeigt. Die grüne Linie markiert die Anpassung der Messdaten mit einer linearen Funktion.

[93] Der Nachstrom oder auch Windschatteneffekt sorgt dafür, dass die Geschwindigkeit hinter einer umströmten Kugel nahezu Null wird [227].

https://doi.org/10.7795/110.20250911

6.1.1.7 Positioniergenauigkeit

Für die Gegenüberstellung der Messresultate ist die Unsicherheit der Positionierung der Flusszelle von Bedeutung. Im Vergleich zum Offline-Modus, bei dem ein kleines Probenvolumen ($V \approx 30$ µL) im sensitiven Bereich der Messspule positioniert wird, nimmt das Volumen der Flusszelle Bereiche unterschiedlicher Sensitivität ein (siehe Abschnitt 5.3.2). Aus diesem Grund werden bei der Konstruktion Maßnahmen zur reproduzierbaren Positionierung der Flusszelle getroffen (siehe Abschnitt 5.4).
Zur Untersuchung des Einflusses der Positioniergenauigkeit wird die Flusszelle mit MNP (RV) befüllt, so dass das Volumen in der Kapillare den Messbereich komplett ausfüllt. Die Anregungsamplitude und Konzentration der MNP werden derart gewählt ($B_\mathrm{p} = 25$ mT, $c(Fe) = 50$ mmol/L), dass das Rauschen der Elektronik keinen signifikanten Einfluss auf das Messsignal hat. Das Rauschen liegt somit 6 Größenordnungen unter dem MPS-Signal der MNP. Es werden 20 Messungen durchgeführt, wobei nach jeder Messung die Flusszelle entfernt und wieder in das Gerät eingesetzt wird. Zum Vergleich mit dem konventionellen Offline-Modus werden 30 µL derselben MNP-Probe in eine Proben-Kapsel (PCR tube) gefüllt und mit der gleichen Prozedur vermessen. Für die Auswertung der Standardunsicherheit wird ein Vertrauensniveau von $P = 90\%$ unter Annahme einer Normalverteilung angesetzt ($k_\mathrm{E} = 1.73$)[94].
In Abbildung 6.10 sind die relativen Standardunsicherheiten gezeigt. Es ist zu erkennen, dass sowohl im Offline-Modus, als auch bei der Messung mit der Flusszelle die relative Unsicherheit unter 0.1% liegt. Dabei ist die Unsicherheit der Positionierung der Flusszelle nur marginal höher als im Offline-Modus. Aufgrund des geringen Beitrags wird die Unsicherheit der Positionierung in dieser Arbeit nicht weiter berücksichtigt.

6.1.1.8 Parasitäre Beiträge zum MPS-Signal aus Probengefäß und Kapillare

Die Beiträge zum MPS-Signal von unterschiedlichen Kapillaren oder Probengefäßen können auch bei der Verwendung des gleichen Materials variieren. Ursache dafür sind magnetische Verunreinigungen, die entweder im Material enthalten sind oder daran haften (z.B. elektrostatische Anziehung von magnetischem Staub aus der Umwelt). Daher werden MPS-Messungen bei verschiedenen Anregungsamplituden ($B_\mathrm{p} = 5$ mT bis 25 mT) an 20 Kapillaren (FEP) und 20 Probengefäßen (PCR) durchgeführt. Für die Auswertung der Standardunsicherheiten wird, wie zuvor, ein Vertrauensniveau von $P = 90\%$ unter Annahme einer Normalverteilung angesetzt ($k_\mathrm{E} = 1.73$)[95].
In Abbildung 6.10b sind die ermittelten Unsicherheiten gezeigt. Es ist zu erkennen, dass die Unsicherheit der dritten Harmonischen des MPS-Signals sowohl für die Kapillaren, als auch für die Probengefäße etwa 15 pAm^2 beträgt. Dieser Wert liegt mehr als eine Größenordnung über dem Rauschen des MPS-Signals (grüne Linie in Abbildung 6.10b). Gleiches gilt auch für die Unsicherheit der fünften Harmonischen. Zusätzlich wird eine signifikante Abhängigkeit von der Anregungsamplitude festgestellt. Bei $B_\mathrm{p} = 10$ mT liegt die Unsicherheit der dritten Harmonischen demnach nur noch um Faktor 2 über dem Rauschen und bei $B_\mathrm{p} = 5$ mT kann kein zusätzlicher Beitrag durch das Probenwechseln ermittelt werden.
Dieser Unsicherheitsbeitrag kann reduziert werden, wenn das MPS-Signal durch den Abzug des

[94] Der Erweiterungsfaktor resultiert aus dem geringen Stichprobenumfang (siehe Abschnitt 2.4 und Tab. A.12).
[95] Der Erweiterungsfaktor resultiert aus dem geringen Stichprobenumfang (siehe Abschnitt 2.4 und Tab. A.12).

https://doi.org/10.7795/110.20250911

entsprechenden Untergrundes korrigiert wird[96]. Dazu muss zunächst das Signal des leeren Gefäßes aufgezeichnet werden, bevor die Messung im identischen Gefäß mit der MNP-Probe erfolgt[97]. Im Offline-Modus wird häufig nicht dasselbe, sondern nur ein äquivalentes Probengefäß für die Untergrundkorrektur verwendet. Demzufolge ist die Unsicherheit entsprechend höher als im Online-Modus. Da bei der Messung mit einer Flusszelle das Wechseln der Probengefäße entfällt, wird die Unsicherheit nicht von der starken Materialvariation dominiert. Durch die signifikante Abhängigkeit der Unsicherheit von der Anregungsamplitude kann je nach MPS-Signal des MNP-Systems die Nachweisgrenze bei geringeren Anregungsamplituden niedriger sein.

6.1.1.9 Auswirkung unterschiedlicher Messprozeduren auf die Unsicherheit

Bei der Online-Detektion gibt es die Möglichkeit die MPS-Messung kontinuierlich bei einer festen Anregungsamplitude B_p durchzuführen oder, zur genaueren Strukturaufklärung (siehe Kapitel 8) von MNP, Messungen bei verschiedenen Anregungsamplituden durchzuführen. Da beide Messprozeduren in Kapitel 8 Anwendung finden, sollten mögliche Unsicherheitsunterschiede ausgeschlossen werden, die z.B. aufgrund unterschiedlicher Erwärmung der Spule und thermischer Ausdehnung resultieren können. Es werden daher 150 Leersignale (mit Wasser gefüllte Flusszelle) im zeitlichen Abstand von 4 s kontinuierlich bei einer Anregungsamplitude $B_\mathrm{p} = 25$ mT sowie als Folge von drei Anregungsamplituden ($B_\mathrm{p} = 5$ mT, 10 mT und 25 mT) in 50-facher Wiederholung gemessen, so dass für beide Prozeduren die gleiche Gesamtdauer von 35 min erreicht wird. Für die Bestimmung

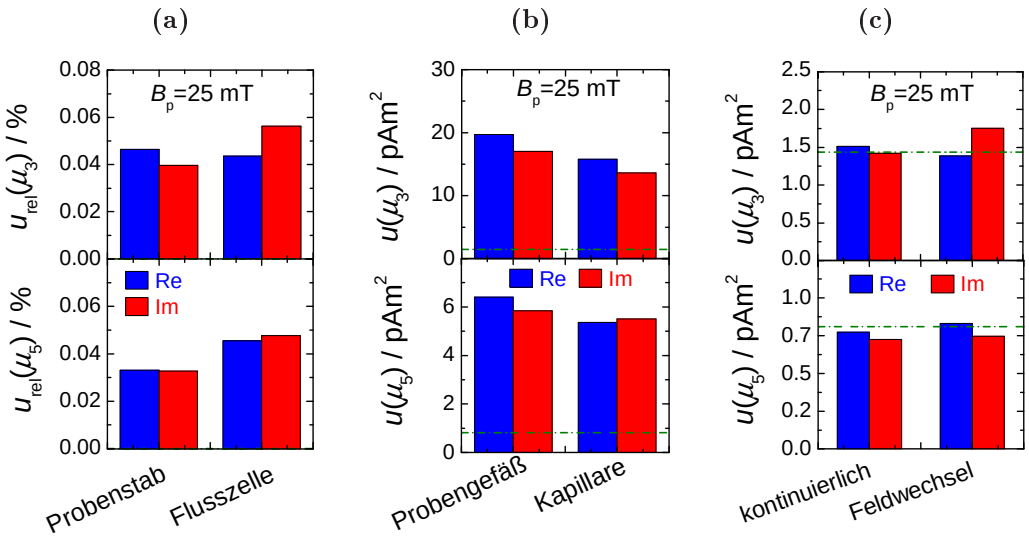


Abbildung 6.10: Unsicherheit u ($k_\mathrm{E} = 1.65$) des Real- (blau) und Imaginärteils (rot) von μ_n (Anregung mit 25 mT) der dritten (oben) und fünften (unten) Harmonischen, die aus **(a)** der Positionierungenauigkeit (Probenstab, Flusszelle), **(b)** der Variation des Materials (Kapillare, Probengefäß) und **(c)** der Verwendung unterschiedlicher Messprozeduren (kontinuierlich, Wechsel der Anregungsamplituden) resultiert. Die grünen Strich-Punkt-Linien markieren den Unsicherheitsbetrag des Rauschens bei $B_\mathrm{p} = 25$ mT.

[96] Wird von dem Messsignal einer Probe ein Untergrundsignal abgezogen, so erhöht sich die Unsicherheit der Probenmessung um den Faktor $\sqrt{2}$. Der Faktor reduziert sich, wenn das Proben- und/oder Untergrundsignal n-fach gemittelt wird: $\sqrt{1/n_{Probe} + 1/n_{Untergrund}}$.

[97] Zusätzlich wird beobachtet, dass durch die Reinigung der Probengefäße mit fusselfreien Labortüchern die Signalvariation der Probengefäße reduziert werden kann. Für sehr empfindliche Messungen empfiehlt sich diese Prozedur.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

der Unsicherheiten werden nur die Messsignale bei 25 mT untersucht. Für die Auswertung der Standardunsicherheiten wird ein Vertrauensniveau von $P = 90\%$ unter Annahme einer Normalverteilung angesetzt ($k_\mathrm{E} = 1.68$)[98]. Dabei wird für beide Messprozeduren nur jeder dritte Messwert der 150 Messungen berücksichtigt.
In Abbildung 6.10c ist die Unsicherheit der dritten (oben) und fünften (unten) Harmonischen für Real- und Imaginärteil des MPS-Signals in Abhängigkeit der Messprozedur gezeigt. Sowohl für die dritte, als auch für die fünfte Harmonische (Real- und Imaginärteil) können keine signifikanten Unterschiede der ermittelten Unsicherheiten festgestellt werden. Demnach hat die Messprozedur für die untersuchten Fälle keine Auswirkung auf die resultierende Unsicherheit der Messung.

6.1.2 Bewertung der Gesamtunsicherheit der Eingangsgrößen

Eine Übersicht der untersuchten Unsicherheitsbeiträge (Mittelwert von Real- und Imaginärteil) zeigt Tabelle 6.1. Im Offline-Modus wird die Unsicherheit hauptsächlich durch die parasitären Signalbeiträge aus den Probengefäßen bestimmt, die mehr als eine Größenordnung über dem elektronischen Rauschen des MPS-Gerätes liegen. Dieser Beitrag entfällt für die kontinuierliche MPS-Messung mit einer Flusszelle, da das Leersignal vor jedem Experiment bestimmt und korrigiert wird und darüber hinaus keine signifikante Drift des Messsignals gefunden wird. In diesem Fall dominiert das Rauschen der Elektronik die Messunsicherheit. Das spektrale Rauschniveau und die Abhängigkeit von der Anregungsamplitude werden mit entsprechenden Gleichungen näherungsweise beschrieben (Gleichung (6.2) und (6.3)). Die Ungenauigkeit der Probentemperierung führt hingegen zu einer relativen Unsicherheit von etwa 5% und überwiegt daher erst bei großen Messsignalen. Dagegen sind der Einfluss der Messprozedur und der Positionierung zu vernachlässigen. Werden die Messsignale auf die Eisenmenge normiert, muss zusätzlich die Unsicherheit der Eisenmasse (Konzentrationsbestimmung, Volumen) berücksichtigt werden. Im Online-Modus ist dieser Unsicherheitsbeitrag deutlich höher als bei der Einzelprobenmessung. Darüber hinaus kann festgestellt werden, dass die systematischen Abweichungen der Eingangsgrößen (Real- und Imaginärteil des MPS-Signals) vor allem bei hohen Anregungsamplituden eine Korrektur der Messsignale erforderlich machen. Gemäß LMU erhöht sich die Unsicherheit der korrigierten Signale daher um den Faktor $\sqrt{2}$.

Tabelle 6.1: Unsicherheitsbeiträge ($P = 90\%$) bei der MPS-Messung im Online-Modus für die dritte Harmonische bei $B_\mathrm{p} = 25$ mT und $\dot{V} \cdot 100$ µL/min.

Beitrag	Online-Modus	Offline-Modus
Drift	< 0.03 pAm^2/min	
Rauschen	1.46 pAm^2	
Kapillare/Probengefäß	14.6 pAm^2	18.4 pAm^2
Temperatur	4.75%	
Positionierung	0.05%	0.04%
Prozedur	$< 0.01\%$	
Flussrate	$< 2.5\%$	
Eisenmenge	14.5%	1.1%

[98] Der Erweiterungsfaktor resultiert aus dem geringen Stichprobenumfang (siehe Abschnitt 2.4 und Tabelle A.12).

https://doi.org/10.7795/110.20250911

6.1.3 Fortpflanzung der Messunsicherheit

Wie in Abschnitt 6.1 erwähnt, erfolgt die Fortpflanzung der Messunsicherheit der Eingangsgrößen (Real- und Imaginärteil) auf Grundlage der MCS. Zur Erzeugung von komplexen und mehrdimensionalen Zufallsgrößen im Sinne der MCS ist im GUM-Beiblatt 1 eine Methode für korrelierte Normalverteilungen beschrieben [180, 228]. Dazu wird ein n-dimensionaler Zufallsvektor μ' aus einer Standardnormalverteilung gezogen (Erwartungswert $x_i = 0$, Standardabweichung σ). Mit der einmalig bestimmten, oberen Dreiecksmatrix D^{T} aus der Cholesky-Zerlegung der Kovarianzmatrix U_x (siehe Gleichung (2.73)) ergibt sich aus der affinen Transformation die n-dimensionale Normalverteilung[99]: $\mu = \mu_{\mathrm{E}} + \mathrm{D}^{\mathrm{T}}\mu'$. Dabei stellt μ_{E} den zweidimensionalen Erwartungswert des komplexen spektralen magnetischen Moments dar und μ den unsicherheitsbehafteten Messwert. Die notwendigen Varianzen und Kovarianzen der Eingangsgrößen $\mathrm{Re}\,(\mu)$ und $\mathrm{Im}\,(\mu)$ sind bereits in Abschnitt 6.1.1 ermittelt worden. Für die MCS werden $\mathrm{n} = 10^6$ Simulationen durchgeführt. Diese Anzahl n liegt deutlich über dem empfohlenen Minimalwert von $K_{\mathrm{P}} = 3.2 \cdot 10^4$ (siehe Gleichung (2.75)). Für eine Gegenüberstellung mit der konventionellen LMU (siehe Abschnitt 2.4) wird diese ebenfalls durchgeführt.

Für den vorliegenden Fall unkorrelierter Real- und Imaginärteile gleicher Verteilungsbreite ($r = 0$, $\sigma := \sigma_{\mathrm{Re}} = \sigma_{\mathrm{Im}} = 1$) mit Erwartungswert $|\mu_{\mathrm{E}}| = 0$ nimmt die Häufigkeitsverteilung der Amplitudenwerte $\rho\,(A)$ die Form einer *Rayleigh*-Verteilung an (siehe Abbildung A.22a, rechts, im Anhang)[100]. Der Mittelwert dieser Verteilung entspricht $\sigma\sqrt{\pi/2}$ und bildet die untere Grenze der positiv definiten Amplitude. Dieser Schätzwert liegt mit einer statistischen Sicherheit von $P = 90\%$ im Intervall $[0.19 \cdot \sigma, 2.24 \cdot \sigma]$. Für das Phasensignal φ ergibt die MCS dagegen eine Gleichverteilung zwischen 0° und 360°. Wird diese Zufallsverteilung von einem ausreichend großen Messsignal $|\mu_{\mathrm{E}}| \gg \sigma$ überlagert, nimmt die Häufigkeitsverteilung der Amplituden die Form einer Normalverteilung mit Mittelwert $|\mu_{\mathrm{E}}|$ an und eine entsprechende Phase bildet sich aus (siehe Abbildung A.22b, rechts, im Anhang). Zur Darstellung der Unsicherheiten $u\,(A)$ und $u\,(\varphi)$ in den folgenden Kapiteln werden MCS zur Fort-

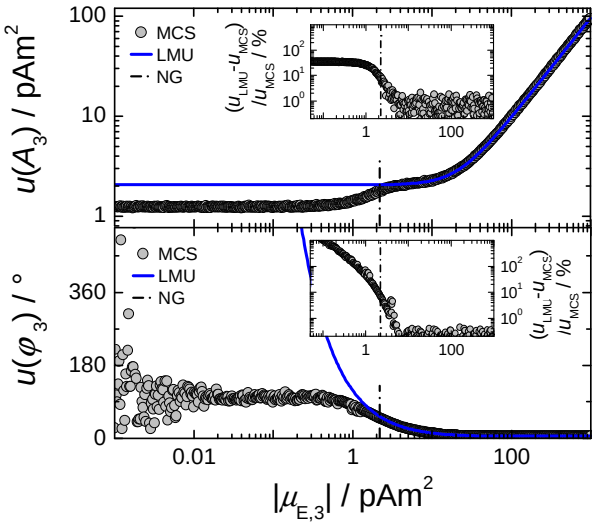


Abbildung 6.11: Berechnete Unsicherheit der Amplitude A_3 (oben) und der Phase φ_3 (unten) des MPS-Signals aus den Unsicherheiten der Eingangsgrößen (Real- und Imaginärteil). Die MCS und die LMU liefern abweichende Resultate im Bereich kleiner Messsignale $|\mu_3|$.

[99] Die derart generierten Werte z genügen der sog. multivariaten Normalverteilung. Im zweidimensionalen Fall spricht man auch von einer bivariaten Verteilung.

[100] Abweichungen von diesem Idealfall treten auf, wenn korrelierte Eingangsgrößen ($r > 0$) oder ungleiche Verteilungsbreiten ($\sigma_{\mathrm{Re}} \neq \sigma_{\mathrm{Im}}$) angenommen werden. Dabei ändert sich nicht nur das Amplitudensignal, sondern es bilden sich auch entsprechende Häufungsbereiche in der Verteilung der resultierenden Phase aus.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

pflanzung der Unsicherheiten der Eingangsgrößen (Abschnitt 6.1.1) durchgeführt. In Abbildung 6.11 ist die Unsicherheitsfortpflanzung beispielhaft für die dritte Harmonische dargestellt, für den Fall, dass die Messung mit einer Flusszelle bei einer Anregungsamplitude von $B_\mathrm{p} = 25\,\mathrm{mT}$ durchgeführt wird. Die gezeigte Unsicherheit $u(A)$ stellt dabei die Differenz zwischen oberer Intervallgrenze des Vertrauensbereichs ($P = 90\%$) und dem Mittelwert dar. Die Berechnung der gezeigten NG wird im folgenden Abschnitt 6.2.5 vorgestellt. Bei großen Messsignalen $|\mu_\mathrm{E}| \gg$ NG stimmen die Lösungen von MCS und LMU überein (siehe auch Nebengrafik der Abbildung 6.11, oben). Gelangt jedoch das Messsignal in den Größenbereich der NG, nimmt die Unsicherheit der Amplitude ab und läuft für $|\mu_\mathrm{E}| \ll$ NG auf den Grenzwert $u(A) = 0.98 \cdot \sigma$ zu. Die Lösung der LMU liegt in diesem Bereich etwa 70% über diesem Wert. Auch die Unsicherheit der Phase bewegt sich auf einen Grenzwert $u(\varphi) \approx 162°$ zu, wohingegen die Lösung der LMU keinen Grenzwert findet $u(\varphi) \to \infty$. Es bleibt festzuhalten, dass die Unsicherheit für Phase und Amplitude an der NG etwa 10% kleiner ist, wenn die Fortpflanzung der Unsicherheit mittels MCS statt mit der LMU erfolgt (siehe Nebengrafiken der Abbildung 6.11).
Für eine physikalisch sinnvolle Abschätzung der Messunsicherheit bei der MPS ist die MCS zu bevorzugen, um die Besonderheiten im Bereich komplexer Messgrößen mit geringer Signalamplitude zu berücksichtigen. Bei Messsignalen, die deutlich oberhalb der NG liegen, ist die Fortpflanzung der Messunsicherheit mittels LMU durchaus ausreichend. Es sollte jedoch darauf geachtet werden, dass die Messunsicherheit unterhalb der NG unterschätzt wird, wenn die Auswertung der Leersignalmessung in Polarkoordinaten erfolgt. Darüber hinaus ist festzustellen, dass die MPS-Signale im Bereich der NG nicht normalverteilt sind. Die besondere Wahrscheinlichkeitsverteilung sollte bei der Festlegung der NG, EG und BG berücksichtigt werden.

6.2 Bestimmung der allgemeinen Detektorspezifikationen

Nach der Bestimmung der Messunsicherheit des MPS-Detektors soll dieser nun im folgenden Abschnitt im Hinblick auf den Einsatz bei der chromatographischen Trennung von MNP charakterisiert werden. Die Angabe der Detektorspezifikationen erfolgt dabei in standardisierter Form, um für zukünftige Anwendungen eine Vergleichbarkeit mit anderen Online-Detektoren herzustellen bzw. ideale Trennbedingungen für den vorliegenden Online-MPS-Detektor ableiten zu können. Umfassende Übersichten zur Spezifikation definierter Eigenschaften von chromatograpfischen Detektoren sind in den Büchern von *Scott*, *Kromidas* und *Stauffer* zu finden [182, 224, 229, 230]. Demnach sollten folgende Eigenschaften von Online-Detektoren angegeben werden:

- Allgemeine Klassifikation des Messprinzips,
- Rauschen,
- Linearität,
- Nachweisempfindlichkeit,
- Sensitivität,
- linearer dynamischer Bereich,
- Flusszellenvolumen/-länge,
- Empfindlichkeit für Änderungen der Flussrate,
- Empfindlichkeit für Änderungen der Temperatur,
- Empfindlichkeit für Änderungen des Druckes,
- Dispersion des Detektors.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

Die ermittelten Spezifikationen für das entwickelte Online-MPS-Verfahren sind in der Zusammenfassung des Abschnittes 6.2.8 in Tabelle 6.3 zu finden. Für das Rauschen, die Empfindlichkeit für Änderungen der Temperatur, des Druckes[101] und der Flussgeschwindigkeit sind in Abschnitt 6.1.1 bereits Werte angegeben. Die Dispersion wird dagegen im späteren Abschnitt 7.3.2 in Zusammenhang mit der Dispersion des Gesamtsystems (gesamte Detektorkette, Verbindungen, Kapillaren) untersucht. Aus diesem Grund soll im Folgenden neben der allgemeinen Klassifikation des Messprinzips auch die Bestimmung von charakteristischen Werten für die Linearität, die Nachweisempfindlichkeit, die Sensitivität und den linearen dynamischen Bereich erfolgen. Aufgrund des Messprinzips unter Verwendung magnetischer Felder und der möglichen Dipol-Dipol-Wechselwirkung der MNP (siehe Gleichung (2.14)) ist es zusätzlich notwendig, die Empfindlichkeit für hohe Anregungsfelder des MPS-Detektors zu untersuchen. Zur Untersuchung der Eigenschaften werden die in Abschnitt 3.1 vorgestellten unterschiedlichen MNP-Systeme verwendet.

6.2.1 Allgemeine Klassifikation des Messprinzips

Prinzipiell können Detektoren nach folgenden Messprinzipien klassifiziert werden: zerstörend/nicht zerstörend, selektiv/spezifisch/universell sowie konzentrations-/massenstromabhängig [230].

Wenn ein Detektor zerstörend ist, kann er für präparative Trennungen nicht eingesetzt werden bzw. er sollte sich in einer Detektorkette an letzter Stelle befinden. Nach dem physikalischen Prinzip ist die MPS als nicht zerstörendes Verfahren einzustufen, da die MNP durch ein äußeres Feld angeregt und nicht-invasiv detektiert werden. Dennoch kann durch die Verwendung hoher magnetischer Anregungsfelder die magnetische Dipol-Dipol-Wechselwirkung von MNP (siehe Gleichung (2.14)) zu einer dauerhaften Veränderung der Probe führen. Auch wenn sie keiner Standardspezifikation für Online-Detektoren entspricht, so wird die Empfindlichkeit für hohe Anregungsfelder dennoch im Abschnitt 6.2.7 untersucht.

Häufig wird die Unterscheidung für Detektoren zwischen selektiv und spezifisch umgangen, da sie nicht immer eindeutig vorzunehmen ist [66, 230]. Definitionsgemäß weist eine spezifische Methode einen Analyten nach, ohne durch andere Analyten beeinflusst zu werden [182]. Dagegen liefert eine selektive Methode Ergebnisse für alle zu untersuchenden Analyten, da sie in der Lage ist, die Analyten gleichzeitig ohne gegenseitige Beeinflussung nachzuweisen [182]. Der MPS-Detektor liefert ein Signal, das in der Regel als MNP-spezifisch bezeichnet wird, da andere Materialien mit linearem Magnetisierungsverhalten nicht zum Messsignal beitragen [167, 219, 231]. Dabei ist jedoch zu beachten, dass das MPS-Verfahren für unterschiedliche MNP gleiche (mehrdeutige) Messsignale liefern kann und daher in Bezug auf die Untersuchung der MNP-Struktur nur ein selektives Verfahren darstellt.

Das vom MPS-Detektor erzeugte Signal hängt von der Konzentration der MNP im Flüssigkeitsstrom ab, weshalb die MPS (wie die dynamische und statische Lichtstreuung sowie die Spektrophotometrie) den konzentrationsabhängigen Verfahren zuzuordnen ist[102]. Aus diesem Grund wirkt sich die

[101] Für spezielle Anwendungen (z.B. Hochleistungsflüssigkeitschromatographie) kann neben der Druckempfindlichkeit des Detektorsignals auch die Druckempfindlichkeit der Materialien von Interesse sein. Prinzipiell hängt diese Druckempfindlichkeit von der verwendeten Kapillare ab und kann den zugehörigen Datenblättern entnommen werden. In dieser Arbeit wird der Detektor am Ende der Detektorkette eingereiht, weshalb die Druckbelastung gering ist.

[102] Massenstromabhängige Verfahren bestimmen die Anzahl der Teilchen des Analyten. Zählende Detektoren, wie z.B.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

Aufenthaltszeit einer Fraktion im Messbereich der Flusszelle (bzw. die Flussrate) auf die Breite des Zeitsignals; das Chromatogramm aus. Für die universelle Darstellung der Chromatogramme und Durchführung der Dispersionskorrektur (siehe Abschnitt 7.3.2) wird das Messsignal daher in Abhängigkeit des Elutionsvolumens $V_\mathrm{E} = t \cdot \dot{V}$ dargestellt.

6.2.2 Linearität

Die Linearität des Detektorsignals ist eine wichtige Voraussetzung, um eine bestimmte Partikelspezies quantifizieren zu können. Ein Detektor wird als ideal linear bezeichnet, wenn das Ausgangssignal y (hier: Signalamplitude A_n) als einfache lineare Antwortfunktion $y = m \cdot x$ mit dem konstanten Anstieg m (hier: Nachweisempfindlichkeit A_n^*) in Abhängigkeit des Eingangssignals x (hier: Eisenmasse m_Fe) beschrieben werden kann. Für gewöhnlich wird die Bedingung für Linearität aufgrund von Imperfektionen, die technischen Aufbauten inhärent sind, nur näherungsweise erfüllt. Darüber hinaus ist die Linearität in vielen Fällen nur in einem bestimmten Konzentrationsbereich gegeben. Im Bereich niedriger Eingangssignale (d.h. geringe Analytkonzentrationen) wird das Messsignal vom Rauschen bestimmt (siehe Abschnitt 6.1.1.2). Zudem kann bei sehr hohen Eingangssignalen das Ausgangssignal nicht-proportional ansteigen bzw. Sättigungseffekte zeigen. Dieser Effekt tritt häufig aufgrund von physikalischen Grenzen bei der Signalentstehung (z.B. Ausgangsspannung bei Photodioden) oder in der Elektronik auf. Im vorliegenden Fall kann insbesondere die magnetische Wechselwirkung der MNP untereinander das Ausgangssignal bei hohen MNP-Konzentrationen beeinflussen und bedarf daher besonderer Berücksichtigung [195].
Um die Detektoren hinsichtlich ihrer Linearität untereinander zu vergleichen, haben *Scott* und *Fowlis* 1963 vorgeschlagen, die Bewertung der Messsignale einer Konzentrationsreihe mithilfe einer Potenzfunktion mit dem Reaktions-Index r (engl. *response index*) durchzuführen. Für das MPS-

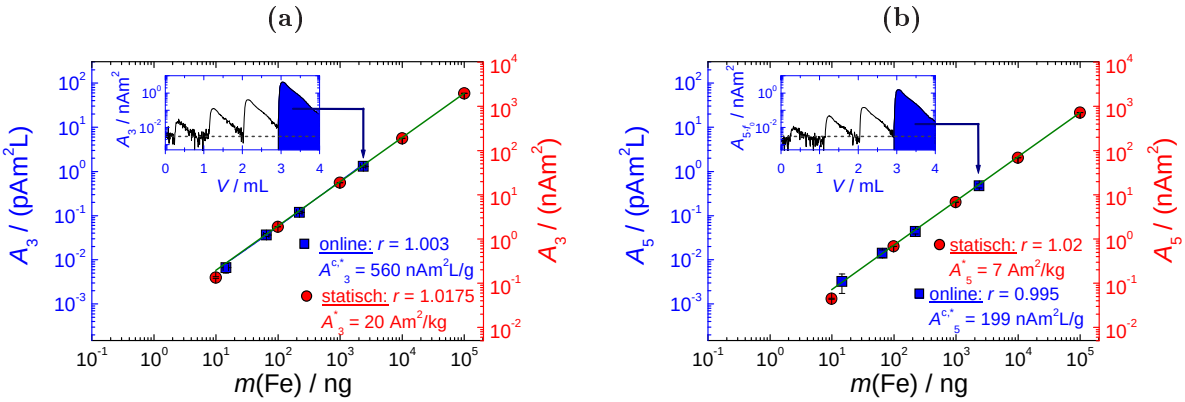


Abbildung 6.12: MPS-Signalamplituden A_3 (**a**) und A_5 (**b**) von HK in Abhängigkeit der eingesetzten Eisenmenge im Einzelproben-Modus (rot) sowie bei der Online-Detektion (blau). Bei der Einzelproben-Messung werden 30 µL der MNP-Probe in ein Probengefäß gefüllt und die Signalamplitude gemessen. Bei der Online-Detektion (Mittelungszeit: $t_\mathrm{abg} = 1$ s) wird ein Bolus injiziert, der bei einer Flussrate von $\dot{V} = 100$ µL/min durch die Flusszelle strömt. Die aufgezeichneten MPS-Signale A_3 und A_5 werden für jeden Bolus unterschiedlicher Eisenmenge über das eluierende Volumen $V_\mathrm{elu} = \dot{V} \cdot t$ integriert (siehe Nebengrafiken in **a** und **b**). Die Unsicherheiten bei der Online-Detektion ergeben sich aus den statistisch unabhängigen Einzelunsicherheiten der gemessenen Signalamplitude zu jedem Messzeitpunkt.

das Massenspektrometer sind dieser Kategorie zuzuordnen.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

Signal ergibt sich folgender Zusammenhang:

$$A_\mathrm{n} = A_\mathrm{n}^* m\,(\mathrm{Fe})^r\,. \tag{6.4}$$

Dabei stellt A_n^* die Nachweisempfindlichkeit dar, die sich aus dem Anstieg der konzentrationsabhängigen Messsignale ergibt. Im Bereich der Analytik wird ein Detektorsignal als linear angenommen, wenn r zwischen 0.98 und 1.03 liegt.
Um den Reaktionsindex r zu bestimmen, werden Verdünnungsreihen ($1:1$ bis $1:10^6$) der unterschiedlichen MNP-Systeme (siehe Tabelle A.1 im Anhang) angefertigt und anschließend im Einzelproben-Modus ($V = 30$ µL) bei verschiedenen Anregungsamplituden gemessen ($B_\mathrm{p} = 5$ mT, 10 mT und 25 mT).
Zusätzlich wird das MPS-Signal im Online-Modus aufgezeichnet. Dazu werden Boli unterschiedlicher Eisenmengen (20 ng, 60 ng, 200 ng und 2000 ng) von RV, EM, FE, DD und HK durch die Flusszelle geleitet ($\dot{V} = 100$ µL/min). Das dabei aufgezeichnete Signal wird integriert ($\sum A_3 \cdot \Delta V_\mathrm{i}$) und mit der nominell applizierten Eisenmenge verglichen (siehe dazu Abbildung A.7 im Anhang A.7.2).

Abbildung 6.12 zeigt die MPS-Signalamplituden A_3 für HK in Abhängigkeit der eingesetzten Eisenmasse $m\,(\mathrm{Fe})$ für die Einzelprobenmessung sowie für das integrale Signal $A_3 \cdot V_\mathrm{elu}$ des Online-Modus' bei $B_\mathrm{p} = 25$ mT. Es kann festgestellt werden, dass ein linearer Zusammenhang zwischen dem MPS-Signal und der eingesetzten Eisenmenge besteht. Doch auch bei sehr hohen Konzentrationen bis 60 mmol/L ist keine Abweichung vom linearen Verhalten erkennbar. Der Reaktions-Index liegt im untersuchten Konzentrationsbereich bei $r = 1$. Auch bei der Online-Messung bleibt dieser Zusammenhang bestehen. Bei keinem der untersuchten MNP-Systeme kann eine Abweichung vom linearen Verhalten im verfügbaren Konzentrationsbereich ermittelt werden (max. Konzentration: $c\,(\mathrm{Fe}) = 500$ mmol/L) und auch der Reaktions-Index liegt bei allen Proben im geforderten Intervall zwischen 0.98 und 1.03 (siehe Abbildung A.6 im Anhang)[103].

6.2.3 Empfindlichkeit des Detektors für den Nachweis von MNP

Die Nachweisempfindlichkeit des MPS-Verfahrens wird üblicherweise als Signal pro Eisenmasse angegeben und kann im Wesentlichen durch die Anregungsfrequenz und die Anregungsamplitude variiert werden. Zusätzlich hängt die Empfindlichkeit ab von den magnetischen Eigenschaften des zu detektierenden MNP-Systems (siehe Kapitel 4). Die Beurteilung der Nachweisempfindlichkeit muss daher immer in Bezug auf definierte Messbedingungen und ein definiertes MNP-System erfolgen [230]. Da bisher kein Standard für MNP existiert, werden für die Bestimmung der Nachweisempfindlichkeit A_n^* unterschiedliche MNP-Systeme (siehe Tabelle A.1) untersucht.
Dazu werden die MPS-Signale von Verdünnungsreihen der MNP gemessen und ausgewertet. Aus dem Anstieg der Messsignale in Abhängigkeit der Eisenmenge wird die Nachweisempfindlichkeit A_n^* abgeleitet (siehe Gleichung (6.4)). Die höchste Empfindlichkeit wird für MNP im Bereich von $d_\mathrm{hyd} \approx 50$ nm bestimmt (HK, RV, DD, FM-D/50). Zusätzlich zeigt sich, dass A_n^* mit zunehmender Anregungsamplitude ansteigt. Dabei ist die feldabhängige Zunahme von A_n^* für jedes MNP-System unterschiedlich (siehe Abbildung 6.13, links). Ab $B_\mathrm{p} \approx 10$ mT beginnen die signalstärks-

[103] Es zeigt sich, das einzelne höhere Harmonische bei sehr hohen Konzentrationen $c\,(\mathrm{Fe}) > 200$ mmol/L dennoch Sättigungseffekte aufweisen. Insbesondere für RV wird dieses Verhalten festgestellt [195].

https://doi.org/10.7795/110.20250911

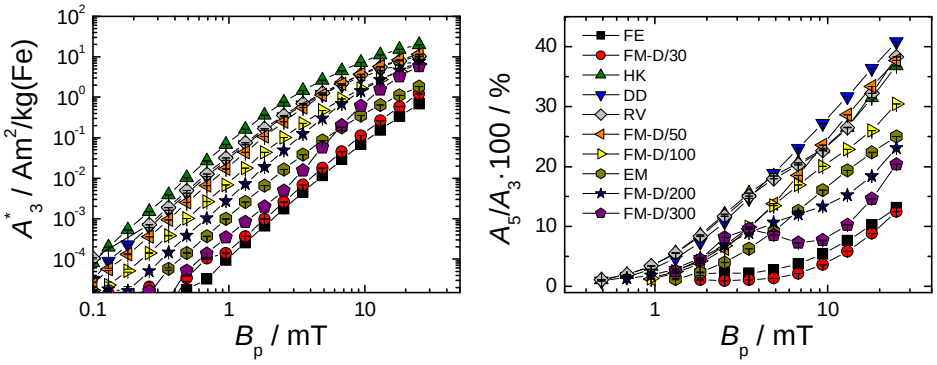


Abbildung 6.13: a) Empfindlichkeit des MPS-Detektorsignals (dritte Harmonische) in Abhängigkeit der Anregungsamplitude B_p. **b**) Verhältnis der dritten zur fünften Harmonischen A_5/A_3 in Abhängigkeit der Anregungsamplitude B_p.

ten MNP bereits Effekte der Sättigung zu zeigen, wohingegen die Signale hydrodynamisch kleiner MNP (FM-D/30, FE) mit zunehmender Anregungsamplitude bis $B_\mathrm{p} = 25$ mT linear an Amplitude gewinnen. Wird die Anregungsamplitude z.B. von 5 mT auf 25 mT erhöht, kann in etwa eine zehn- bis hundertfach höhere Sensitivität erreicht werden. Darüber hinaus werden die Spektren flacher, je größer die Anregungsamplitude ist. Dies zeigt sich insbesondere im Verhältnis der Harmonischen A_5/A_3, das kontinuierlich mit B_p zunimmt (siehe Abbildung 6.13, Mitte). Dieses Verhalten entspricht dem in Abschnitt 4.2.1 modellierten Zusammenhang zwischen MNP-Größe und MPS-Signal. Um einen möglichst großen Anteil MNP mit unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften empfindlich nachzuweisen und zu charakterisieren, ist die Verwendung hoher Anregungsamplituden notwendig; insbesondere dann, wenn zusätzlich eine Aussage über die Form des Spektrums getroffen werden soll. Gerade für kleine MNP fallen die Signalamplituden mit der Zahl der Harmonischen stark ab. Zur genaueren Strukturaufklärung der MNP ist es hilfreich Messungen auch bei geringeren Anregungsamplituden durchzuführen. Dabei muss entsprechend mit einem Verlust an Sensitivität gerechnet werden.

6.2.4 Linearer dynamischer Bereich

Der lineare dynamische Bereich (LDB) gibt den Konzentrationsbereich an, in dem der Reaktions-Index r im geforderten Intervall $[0.98, 1.03]$ liegt. Üblicherweise wird der LDB als dimensionslose Größe angegeben und berechnet sich aus dem Verhältnis von Ober- zu Untergrenze des linearen Bereiches.
Da sich die MPS-Signale der untersuchten Proben über den gesamten Bereich der gemessenen Eisenmassen linear verhalten, wird der LDB aus der höchsten verfügbaren Eisenmenge und der Eisenmenge an der Erfassungsgrenze bestimmt. Der wahre LDB liegt also u.U. noch höher. Für das MNP-System DD wird der größte LDB mit $2.5 \cdot 10^6$ ermittelt. Sehr viel höhere Ausgangskonzentrationen als bei diesem MNP-System ($c\,(\mathrm{Fe}) = 935$ mmol/L) sind unüblich. Da auch die EG mit $m\,(\mathrm{Fe}) = 0.6$ ng sehr gering ist, sind größere LDB als für das MNP-System DD nicht zu erwarten. Der LDB wird geringer, wenn die Anregungsamplitude reduziert wird (siehe Tabelle A.14). Diese Untersuchung demonstriert den bemerkenswert großen Bereich von über sechs Dekaden des MPS-Verfahrens.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

6.2.5 Sensitivität

Die genauen Definitionen von Nachweis- (NG), Erfassungs- (EG) und Bestimmungsgrenze (BG) sind bereits in Abschnitt 2.4 herausgearbeitet worden. Bei der MPS-Messung besteht die Besonderheit, dass die Wahrscheinlichkeitsverteilung der Amplitude um den Blindwert BW die Form einer *Rayleigh*-Verteilung annimmt (siehe Abschnitt 6.1.3). Bei normalverteilten Größen und einem Vertrauensniveau von $P = 90\%$ würde die Wahrscheinlichkeit, den BW oberhalb der NG zu finden, 5% betragen. Da die Wahrscheinlichkeitsverteilung der MPS-Amplitude um den BW einer *Rayleigh*-Verteilung entspricht, wird das halbseitige Toleranzintervall mit dem Vertrauensniveau $P = 95\%$ bestimmt. Die Obergrenze gibt die NG an. Für Messwerte, die oberhalb dieser Grenze liegen, nimmt die Wahrscheinlichkeitsverteilung wieder die Form einer Normalverteilung an, so dass mit den gegebenen Formeln der LMU gerechnet werden kann (siehe Abschnitt 2.4, Gleichung (2.73)). Dabei werden nur die Hauptbeiträge für die Online-Detektion nach Abschnitt 6.1.2 berücksichtigt, um die NG, EG und BG des MPS-Signals zu berechnen. Die Resultate sind für die dritte Harmonische in Abbildung 6.14 exemplarisch dargestellt. Eine Zusammenfassung der Grenzen für den jeweiligen Messmodus (Einzelprobe, Online) ist für die dritte und fünfte Harmonische im Anhang A.10 (Tabelle A.15) zu finden. Anhand der ermittelten Grenzen wird deutlich, dass die Messung im Online-Modus wesentlich empfindlicher ist, als im Einzelproben-Modus.
Mithilfe der spezifischen Signalamplitude A_n^* (siehe Abschnitt 6.2.3) kann nun für jedes MNP-System die zugehörige Grenze der nachweisbaren Eisenmenge bestimmt werden. Die Eisenmenge an der NG wird mit folgender Gleichung berechnet:

$$m\,(\mathrm{Fe})_\mathrm{NG} = A_\mathrm{n,NG}/A_\mathrm{n}^*. \tag{6.5}$$

Die NG von A_3 und A_5 wird für verschiedene MNP für den Fall einer Online-Messung mit Flusszelle mit der Gleichung (6.5) errechnet (siehe Abbildung 6.15). Erwartungsgemäß ist die Eisenmenge an der NG der dritten Harmonischen für jene MNP mit der höchsten spezifischen Signalamplitude am geringsten ($m\,(\mathrm{Fe})_\mathrm{NG} < 1$ ng), wenn die maximale Anregungsamplitude $B_\mathrm{p} = 25$ mT zur Messung verwendet wird. Mit abnehmender Anregungsamplitude nimmt auch die Empfindlichkeit der MPS-Messung ab, so dass bei $B_\mathrm{p} = 25$ mT $= 1$ mT im Mittel 1 µg MNP-Eisen für den Nachweis notwendig ist. Diese Resultate zeigen eine sehr gute Übereinstimmung mit der modellierten Sensitivität in Abschnitt 4.2.4 (siehe Abbildung 4.5). Für eine Kerngröße von $d_\mathrm{K} \approx 22$ nm liegt der modellierte Wert an der Nachweisgrenze bei etwa 30 ng für $B_\mathrm{p} = 1$ mT und bei etwa 0.1 ng für $B_\mathrm{p} = 25$ mT. Diese Werte werden auch für RV mit einer Kerngröße von $d_\mathrm{K} \approx 28$ nm messtechnisch ermittelt.
Aufgrund der geringeren NG ist die Messung im Online-Modus deutlich empfindlicher (siehe dazu Abbildung A.23 im Anhang). Für die dritte Harmonische ist die Online-Messung bei $B_\mathrm{p} = 25$ mT

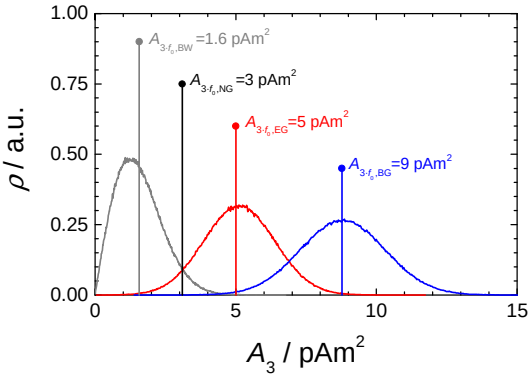


Abbildung 6.14: Wahrscheinlichkeitsverteilungen der dritten Harmonischen des MPS-Signals $\rho\,(A_3)$ um den Blindwert (grau), die EG (rot) und BG (blau) bei einer Anregungsamplitude von $B_\mathrm{p} = 25$ mT. 5% der Wahrscheinlichkeitsverteilung des Blindwertes liegen oberhalb der NG (schwarze Strich-Punkt-Linie).

https://doi.org/10.7795/110.20250911

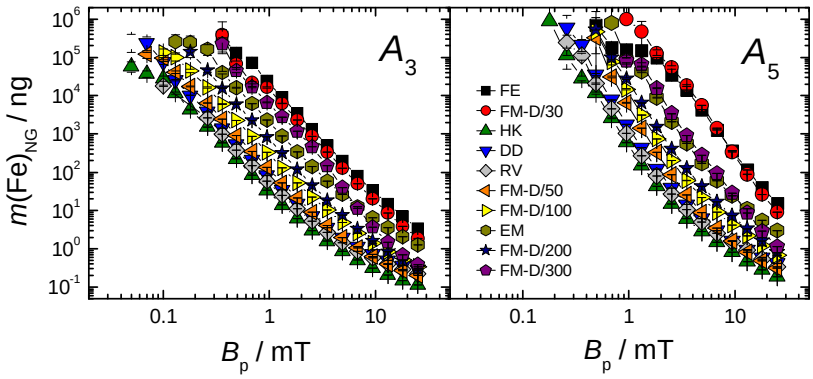


Abbildung 6.15: Ermittelte minimale Eisenmenge an der NG der dritten (links) und fünften (rechts) Harmonischen für verschiedene MNP-Systeme bei unterschiedlichen Anregungsamplituden B_p (0.05 mT bis 25 mT).

um eine Größenordnung empfindlicher als im Einzelproben-Modus. Im Einzelproben-Modus tritt zudem die Besonderheit auf, dass die NG mit der Anregungsamplitude stark zunimmt. In diesem Fall kann es durchaus sein, dass die Messung bei einer geringeren Anregungsamplitude empfindlicher ist. Ebenso kann im Einzelproben-Modus bei manchen MNP A_5 empfindlicher sein als A_3. Bei $B_\mathrm{p} = 25$ mT ist das Verhältnis der Rauschamplituden $u(A_5)/(A_3) = 33\%$. MNP mit einem flacheren Verlauf der Amplituden $A_5/A_3 > 33\%$ sind empfindlicher über A_5 nachweisbar (z.B. DD, FM-D/50, HK, RV). Bei der Messung im Online-Modus liegt das Verhältnis der Rauschamplituden bei $u(A_5)/(A_3) = 60\%$. Aus der Theorie (siehe Kapitel 4) ergibt sich, dass selbst ideale MNP keine flacheren spektralen Verläufe erzeugen können, weshalb die höchste Sensitivität für A_3 besteht.

6.2.6 Flusszellenvolumen/-länge

Der gesamte Detektor benötigt vom Ein- bis zum Auslass ein Volumen von $V = 243.3$ µL. Dies ist der langen Wegstrecke durch die Schirmung bis in die Messpule und wieder heraus geschuldet. Das reale Volumen der Flusszelle in der Empfangsspule beträgt nur $V = 33.5$ µL (siehe Abschnitt 5.4). Da die Flusszelle aber Bereiche unterschiedlicher Sensitivität in der Messspule ausfüllt, ist das effektive Messvolumen geringer. Für jede Konfiguration von Kapillare und Windungszahl muss daher eine Rückführung des Messsignals über eine Referenzmessung im kalibrierten Grundzustand (Einzelprobenmessung) durchgeführt werden.
Dazu werden unterschiedliche MNP-Systeme im Standard-Probengefäß und in der Flusszelle gemessen (RV, FE, EM, HK, DD, FM-D/30, FM-D/50, FM-D/100). Als Referenz werden 30 µL jeder Probe ($c(\mathrm{Fe}) = 2.5$ mmol/L) in ein PCR-Gefäß gefüllt. Um die Ungenauigkeit bei der Pipettierung (siehe Abschnitt 6.1.1) zu umgehen, werden die Volumina gravimetrisch und demzufolge mit höherer Genauigkeit bestimmt[104]. Die für diese Arbeit verwendete Flusszelle (Innendurchmesser $d_\mathrm{i} = 0.8$ mm, 3 Windungen) wird mit ausreichender Menge der gleichen Probe befüllt, so dass das in der Kapillare enthaltene Probenvolumen den Messbereich maximal ausfüllt. Die MPS-Messungen an den Proben in der Flusszelle und im PCR-Gefäß erfolgen bei der höchsten Anregungsamplitude ($B_\mathrm{p} = 25$ mT).

[104] Die Unsicherheit bei der Pipettierung von $V = 30$ µL liegt bei 0.15 µL (siehe Tabelle A.13 im Anhang). Die Unsicherheit bei gravimetrischer Bestimmung des Volumens beträgt dagegen 0.01 µL (Waage: SHIMADZU AUW120D).

https://doi.org/10.7795/110.20250911

In Abbildung 6.16 sind die gemessenen Amplituden A_n in der Kapillare gegen die zugehörige A_n der Batchmessung für jedes MNP-System dargestellt. Dazu werden die Messsignale auf die jeweilige Eisenmenge (PCR-Gefäß) bzw. auf die eingesetzte Eisenkonzentration (Flusszelle) normiert. Der Anstieg der angepassten linearen Funktion ergibt das effektive Messvolumen der Flusszelle $V_{\text{eff}} = 29$ µL (Unsicherheit: $u(V) = 0.2$ µL). Das effektive Volumen entspricht somit nur der Hälfte des tatsächlichen Volumens in der Messspule (siehe Abschnitt 5.4). Dies ist auf die unterschiedliche Sensitivität der Spule im Messvolumen zurückzuführen (siehe Abschnitt 5.3.2). Das ermittelte Volumen entspricht dennoch dem Dreifachen des geforderten Mindestvolumens von 10 µL.
Ein Einfluss auf die Form der Spektren durch die Messung in der Kapillare wird nicht festgestellt (siehe Abbildung 6.16). Dies liegt vermutlich daran, dass sich der sensitive Bereich der Messspule im homogenen Bereich der Anregungsspule befindet. Die detektierten MNP sind daher derselben magnetischen Anregungsamplitude ausgesetzt; unabhängig von ihrer Position im empfindlichen Bereich der Messspule.

6.2.7 Empfindlichkeit für hohe Anregungsamplituden

Bei der Online-MPS-Messung mit einer Flusszelle durchlaufen die MNP starke Feldänderungen, bevor sie in den homogenen Bereich der Anregungsspule gelangen. Dabei besteht die Gefahr, dass die MNP durch die Feldgradienten lokal angereichert werden (siehe Gleichung (2.8)) und Aggregate bilden. Darüber hinaus ist durch die gleichmäßige Ausrichtung der magnetischen Momente die Dipol-Dipol-Wechselwirkung zwischen den Partikeln begünstigt (siehe Gleichung (2.14)). Entsprechend Abschnitt 2.2.10 kann die sterisch und/oder elektrostatisch aufgebaute Energiebarriere dadurch leichter überwunden werden, wodurch eine irreversible Aggregation entstehen kann. Um derartige Effekte auszuschließen, werden MNP mittels Schlauchpumpe (ISMATEC® IPC-N4, Cole-Parmer GmbH) über einen Zeitraum von 10 min bei maximaler Anregungsamplitude ($B_{\text{p}} = 25$ mT) kontinuierlich durch das MPS-Gerät geleitet. Es werden MNP-Systeme unterschiedlicher Größe (siehe

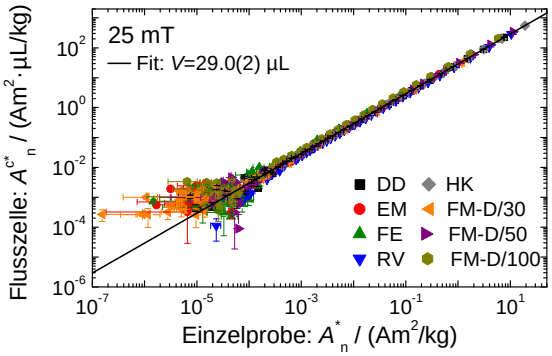


Abbildung 6.16: MPS-Signalamplituden der ungeraden Harmonischen (n = 3 bis 99) aus Messungen verschiedener MNP-Systeme in einer Flusszelle. Das MPS-Signal der MNP in der Flusszelle wird aufgetragen über das zugehörige Messsignal der gleichen MNP-Probe im PCR-Gefäß. Die Signalamplituden werden normiert auf die jeweilig eingesetzte Eisenmenge (PCR-Gefäß) bzw. auf die Eisenkonzentration (Flusszelle). Die grüne Linie markiert den Verlauf der linearen Kurvenanpassung.

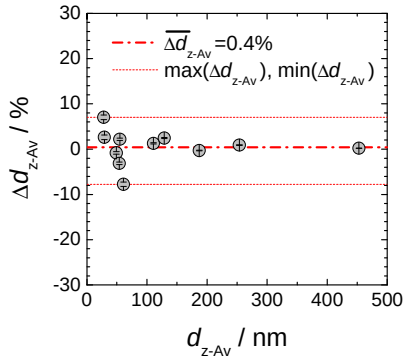


Abbildung 6.17: Prozentuale Änderung des hydrodynamischen Durchmessers $d_{\text{z-Av}}$ (aus DLS) verschiedener MNP-Systeme nach der Zirkulation (Dauer: 10 min) durch das MPS-Gerät bei maximaler Anregungsamplitude ($B_{\text{p}} = 25$ mT). Auf der Abszissenachse ist $d_{\text{z-Av}}$ des Ausgangszustandes der MNP aufgetragen.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

Tabelle A.1 im Anhang) mit einer Konzentration von $c\,(\mathrm{Fe}) = 2.5$ mmol/L und einem Gesamtvolumen von $V = 1.5$ mL als Testsysteme verwendet (d.h. $m\,(\mathrm{Fe}) = 2.09$ mg). Nach der Zirkulation einer MNP-Probe wird die Flusszelle bei eingeschalteter Anregung mit aq. dest. gespült ($V = 15$ mL). Anschließend wird die Flusszelle aus dem MPS-Gerät entfernt, auf einem Vortex-Mixer geschüttelt und das enthaltene Volumen ausgespült. 100 µL der Probe werden in ein PCR-Gefäß gefüllt und mittels MPS ($B_\mathrm{p} = 25$ mT) gemessen. Zudem wird vor und nach dem Experiment die hydrodynamische Größe der MNP mittels dynamischer Lichtstreuung (DLS) bestimmt.
Das MPS-Signal der gemessenen Spülungen aller Zirkulationsexperimente liegt unterhalb der BG von $A_{3,BG} = 121$ pAm^2. Abhängig von der MPS-Signalamplitude des jeweiligen MNP-Systems (siehe Tabelle A.10 im Anhang) liegt die Eisenmenge somit mindestens unter $m\,(\mathrm{Fe}) \approx 180$ ng. Bezogen auf die zirkulierende Gesamteisenmenge ist das ein Anteil von $< 0.1\%$.
Die Resultate der DLS-Messung an den verschiedenen MNP-Systemen vor und nach der 10 min andauernden Zirkulation durch das MPS-Gerät sind in Abbildung 6.17 gezeigt. Es ist zu erkennen, dass die Abweichung der hydrodynamischen Größe $d_{\text{z-avg}}$ vor und nach der Zirkulation durch das MPS-Gerät bei maximal 7% liegt; bezogen auf den Ausgangszustand. Außerdem werden keine systematischen Abweichungen zu größeren Strukturen (Aggregaten) gefunden. Im Mittel ist d_{z-Av} nur um 0.4% erhöht. Ein signifikanter Einfluss des Messverfahrens auf die Probe wird daher ausgeschlossen.

6.2.8 Zusammenfassung der Detektorspezifikationen

Mit dem MPS-Verfahren können MNP spezifisch, zerstörungsfrei und mit hoher Empfindlichkeit (siehe Tabelle 6.3) nachgewiesen werden. Darüber hinaus ist das Verfahren durch seine hohe Messgeschwindigkeit ($f_0 = 25$ kHz) besonders für die chromatographische Online-Detektion geeignet. Bei moderaten Flussraten unterhalb von 150 µL/min resultiert durch die Strömung kein signifikanter Beitrag zur Gesamtunsicherheit. Durch den großen LDB können MNP über den gesamten Konzentrationsbereich quantitativ erfasst werden. Die Messung im Online-Modus bietet im Vergleich zum Einzelproben-Modus den Vorteil geringerer Unsicherheitsbeiträge und damit höherer

Tabelle 6.3: Detektorspezifikationen für verschiedene Anregungsamplituden B_p. Die Detektorspezifikationen sind mit den MNP-Modellsystemen dieser Arbeit ermittelt worden (siehe Tabelle A.1 im Anhang)[105].

Spezifikation	Anregungsamplitude B_p / mT		
	5	10	25
Rauschen, $A_{3,\mathrm{N}}$ / pAm^2	1.20	1.38	1.46
Linearität, r	$0.988 - 1.034$	$0.992 - 1.032$	$0.988 - 1.029$
Nachweisempfindlichkeit, A_3^* / (Am^2/kg(Fe))	$0.01 - 3$	$0.08 - 8$	$0.7 - 20$
Sensitivität, m_{EG}(Fe) / ng	$1.5 - 329$	$0.6 - 56$	$0.3 - 7$
(lin.) dynamischer Bereich, LDB / x10^6	$0.001 - 0.5$	$0.01 - 1.2$	$0.07 - 2.5$
Messvolumen, V / µL		33.5	
effektives Messvolumen, V / µL		29.0	
Gesamtvolumen, V / µL		243.3	
Dispersion des Detektors, τ_{exp} / µL		170	

[105] Es ist zu beachten, dass die Detektorspezifikationen mit Modellsystemen ermittelt worden sind. Bei der Verwendung anderer MNP-Systeme können r, A_3^*, m_{EG}(Fe) und LDB daher abweichen.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

Sensitivität. Dagegen ist die Normierung der MPS-Signale auf die eluierende Eisenmenge mit einer größeren Unsicherheit behaftet, da die Kalibrierung des UV/Vis-Detektors und die Korrektur der Detektor-Dispersion (siehe Abschnitt 7.3.2) derzeit noch zu ungenau sind. Da das MPS-Signal weitere Signalparameter aufweist, die eine Aussage über die MNP-Eigenschaften zulässt (Verhältnis der Harmonischen, Phase), die unabhängig von der MNP-Konzentration erfasst werden, ist eine magnetische Charakterisierung von MNP auch ohne zusätzliche Detektoren möglich.

Mit der entwickelten Flusszelle aus Kapitel 5 und der umfassenden Charakterisierung des MPS-Detektors in diesem Kapitel ist ein gezielter und sachgerechter Einsatz als Online-Detektor bei der chromatographischen Trennung von MNP nun möglich.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

7 Weiterentwicklung eines chromatographischen Analysesystems für die Trennung und Charakterisierung von MNP

In den vorangegangenen Kapiteln ist die Entwicklung und umfassende Charakterisierung eines Geräts zur magnetischen Online-Messung auf Basis der Magnetpartikelspektroskopie (MPS) erfolgt. Ein zentrales Ziel dieser Arbeit ist es, diesen Online-MPS-Detektor mit einem chromatographischen Analysesystem zu koppeln. In diesem Kapitel wird dazu eine kommerzielle Anlage zur Trennung und Charakterisierung von magnetischen Nanopartikeln (MNP) um das neue Detektormodul erweitert. Der Gesamtaufbau wird zu Beginn vorgestellt. Dieser besteht aus Steuerung, Pumpen, Trenn- und Detektormodulen. Für einen automatisierten Betrieb der Anlage wird die Steuerung und Datenerfassung des MPS-Detektors an die gerätetechnischen Gegebenheiten angepasst. Darüber hinaus erfolgt die Entwicklung einer geeigneten Nachbearbeitung der Messdaten in Bezug auf die späteren Messaufgaben. Außerdem wird die erweiterte Anlage verwendet, um das neue Verfahren der dynamisch-magnetischen Trennung (DMT) zu testen. Der Aufbau des dafür entwickelten DMT-Moduls wird im letzten Teil dieses Kapitels beschrieben.

7.1 Allgemeiner Aufbau der chromatographischen Anlage

Der Online-MPS-Detektor wird in das kommerzielle Trennsystem der Firma *Postnova Analytics GmbH* (AF2000, siehe Abschnitt 3.5) integriert. Dieses Trennsystem setzt sich zusammen aus einem Pumpensystem (inkl. Entgaser PN7520, Filter, isokratische Pumpen PN1130, Drucksensor), dem Trennmodul zur asymmetrischen Flussfeld-Flussfraktionierung (AF^4), einer Detektorkette, bestehend aus Spektrophotometer (UV/Vis; PN3211), Mehrwinkellichtstreu-Detektor (MALS; PN3621) und dynamischem Lichtstreudetektor (DLS; PN3700; siehe Abbildung 7.1), sowie einem Computer zur Steuerung und Datenerfassung. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, am Ende der Detektorkette einen programmierbaren Fraktionssammler (FC203B, *Gilson*) anzuschließen. Mithilfe einer Relais-Box (PN9020) ist es möglich, die Detektoren (DLS, UV/Vis und MALS) und den Fraktionssammler zum Zeitpunkt der Probeninjektion gleichzeitig zu starten und die Detektorsignale (inkl. Druckmessung) während des Trennvorgangs auszulesen.
Der MPS-Detektor wird für die Experimente dieser Arbeit in der Detektorkette an vorletzter Stelle zwischen MALS- und DLS-Detektor installiert. Zur Verbindung der Detektoren werden Kapillaren mit einem Innendurchmesser von 0.25 mm verwendet. Die Gesamtlänge der Kapillare beträgt 1.87 m (UV/Vis zu MALS: 35 cm, MALS zu MPS: 90 cm, MPS zu DLS: 62 cm).

https://doi.org/10.7795/110.20250911

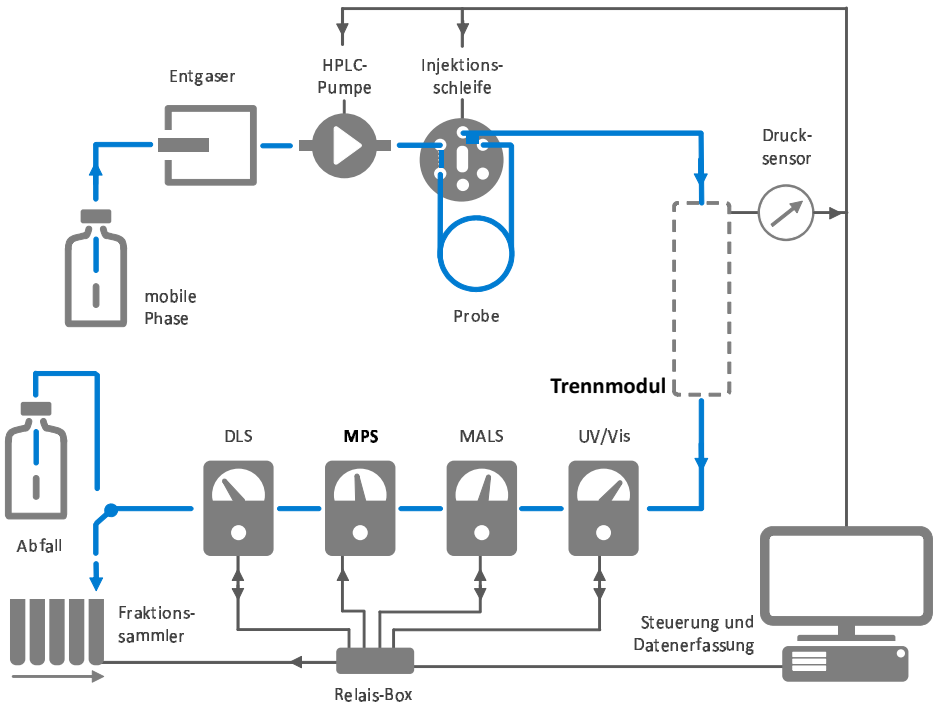


Abbildung 7.1: Prinzipieller Aufbau der verwendeten Anlage zur Größentrennung mit HPLC-Pumpenaufbau (oben), Trennmodul (mittig) und Detektorkette (unten), bestehend aus UV/Vis-, MALS-, MPS- und DLS-Detektor. Die Steuerung und Datenerfassung erfolgt über einen Computer (rechts). Die Detektoren werden über eine Relais-Box (unten) bei der Probeninjektion zeitgleich gestartet.

7.2 Steuerung und Datenerfassung

Der getriggerte Start der Trennungen erfolgt über die Software-Oberfläche der Anlage oder durch manuelles Öffnen der Injektionsschleife. Um auch einen getriggerten Start der MPS-Messung zu ermöglichen, ist an der *PTB* ein LabView-Programm entwickelt worden (Zusammenarbeit mit *Ernst A. Welge*). Bei Eingang des Triggersignals der Relais-Box am MPS-Rechner wird dort ein zuvor definiertes Messskript durch das LabView-Programm gestartet. Für die Experimente werden zwei unterschiedliche Messskripte erstellt und verwendet. Das erste Skript führt eine definierte Anzahl an MPS-Messungen kontinuierlich bei der höchsten Anregungsamplitude $B_\mathrm{p} = 25$ mT durch. Das zweite wird für Messungen mit drei Anregungsamplituden ($B_\mathrm{p} = 5$ mT, $B_\mathrm{p} = 10$ mT und $B_\mathrm{p} = 25$ mT) in wiederkehrender Reihenfolge definierter Anzahl verwendet. Nach Abschluss des Skriptes werden die Messdaten ausgelesen und ausgewertet. Die Echtzeitdarstellung der MPS-Messdaten zusammen mit den anderen Detektorsignalen wird im Rahmen dieser Arbeit nicht realisiert.

7.3 Bearbeitung der Messdaten

7.3.1 Untergrundkorrektur

Zur Datenprozessierung und Auswertung der MPS-Messungen ist ein MATLAB-Programm (*The Math. Works, Inc.*, R2006b) erstellt worden. Damit können die Daten eingelesen, dokumentiert und bzgl. des Untergrundsignals korrigiert werden. Zur Definition des Untergrundsignals stehen

https://doi.org/10.7795/110.20250911

verschiedene Verfahren zur Auswahl. Neben der manuellen Eingabe eines Wertes kann auch ein Bereich ausgewählt werden, in dem das Untergrundsignal durch Mittelwertbildung bestimmt wird. Darüber hinaus kann das Untergrundsignal auch als Funktion der Zeit (linear, polynomial, exponentiell) über mehrere Stützpunkte definiert werden. Das auf diese Art bestimmte Signal wird von den Messdaten (getrennt für Real- und Imaginärteil) subtrahiert (Beispiel: siehe A.25).

7.3.2 Dispersionskorrektur

Eine eindeutige zeitliche Zuordnung der Detektorsignale ist in vielen Fällen durch die Korrektur des zeitlichen Versatzes der Signale zwischen den Detektoren möglich. Bei der Verwendung mehrerer Detektoren kann zusätzlich eine Korrektur der Dispersion, die sich von Detektor zu Detektor aufsummiert, notwendig sein (siehe Abschnitt 2.3.4). Die Dispersion, die durch das parabolische Flussprofil über die Gesamtlänge der Verbindungskapillare entsteht, kann mit Gleichung (2.62) abgeschätzt werden und liegt für MNP mit einer hydrodynamischen Größe von $d_{\text{z-Av}} = 40$ nm bei etwa 95 µL. Zusätzlich trägt auch jeder Detektor zur Gesamtdispersion bei (siehe Abschnitt 2.3). In diesem Abschnitt wird daher die resultierende Dispersion der Detektorkette messtechnisch ermittelt, um eine eindeutige zeitliche Zuordnung der Detektorsignale zu gewährleisten.
Die Dispersion der Detektorkette wird untersucht, indem Bolusinjektionen ($V = 20$ µL, $\dot{V} = 100$ µL/min) mit verschiedenen MNP-Systemen (DD, RV, HK, EM, FE) durchgeführt werden. Die Detektorsignale (MPS: $B_\text{p} = 25$ mT; UV/Vis: $\lambda = 280$ nm; MALS: $\theta_\text{S} = 92°$; DLS: $\theta_\text{S} = 173°$) werden aufgezeichnet, bzgl. des Untergrundsignals korrigiert und anschließend auf das gleiche integrale Signal normiert. Die Korrektur der Detektor-Dispersion wird entsprechend Gleichung (2.68) mit verschiedenen Verschmierungsfunktionen $X\,(t - \tau_t)$ getestet (siehe Abbildung A.24 im Anhang). In Abbildung 7.2 sind die Signale des MALS- (blaue Linie) und MPS-Detektors (rote Linie) in Abhängigkeit des Elutionsvolumens ($V_\text{elu} = \dot{V} \cdot t$) für einen Bolus mit HK gezeigt ($c\,(\text{Fe}) = 2.1$ mmol/L). Die Signale werden zur besseren Anschaulichkeit bzgl. des zeitlichen Versatzes korrigiert. Es ist zu erkennen, dass sich die Messsignale von MALS- und MPS-Detektor deutlich unterscheiden (Halbwertsbreite MALS-Signal: 95 µL, MPS-Signal: 222 µL). Um trotz dieser signifikanten Dispersion eine zeitliche Zuordnung der Detektorsignale zu gewährleisten, wird eine Verschmierung des MALS-Signals vorgenommen (schwarze Linie). Dazu wird das MALS-Signal mit verschiedenen Funktionen gefaltet. Dabei stellte sich heraus, dass die Exponentialfunktion den Dispersionsprozess am besten beschreibt, da die mittlere quadratische Abweichung (MSE) zwischen dem gefalteten Signal und dem MPS-Signal am geringsten ist (siehe Abbildung A.24 im Anhang). Die Verschmierung kann erfolg-

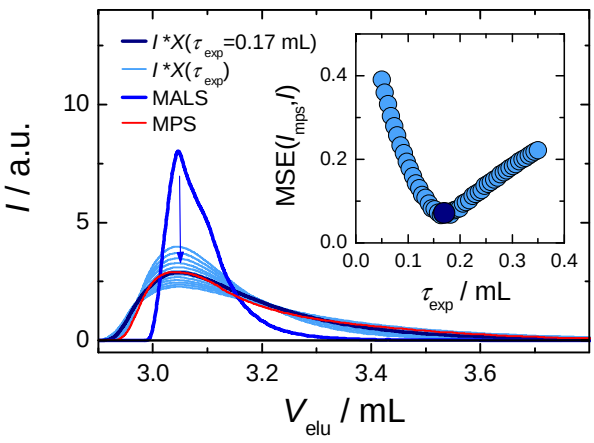


Abbildung 7.2: Gemessenes Signal des MALS- ($\theta_\text{S} = 92°$, blaue Linie) und MPS-Detektors ($B_\text{p} = 25$ mT, rote Linie) eines Bolus mit HK ($V = 20$ µL, $c\,(\text{Fe}) = 2.1$ mmol/L) in Abhängigkeit des eluierten Volumens ($V_\text{elu} = t \cdot 100$ µL/min). Zur besseren zeitlichen Zuordnung der Messsignale wird das MALS-Signal mit einer Exponentialfunktion verschmiert (graue Linien). Die beste Übereinstimmung (schwarze Linie) wird für eine Exponentialfunktion mit der Dispersionskonstanten $\tau_\text{exp} = 0.17$ mL gefunden (siehe Nebengrafik).

https://doi.org/10.7795/110.20250911

Tabelle 7.1: Dispersionsparameter τ_{exp}, der aus Bolus-Experimenten mit unterschiedlichen MNP-Systemen abgeleitet wird. Die Dispersion wird für die jeweiligen Detektorabschnitte UV/Vis-MALS, MALS-MPS und MPS-DLS bestimmt. Die in den Klammern angegebene Unsicherheit entspricht der Schrittweite der Dispersionskonstanten bei der Simulation der Verschmierung.

MNP-System	UV/Vis-MALS τ_{exp} µL	UV/Vis-MPS τ_{exp} µL	MALS-MPS τ_{exp} µL	MPS-DLS τ_{exp} µL
EM	13.2(1)	197.2(4)	196.8(4)	37.6(3)
FE	12.0(1)	176.5(4)	176.1(4)	45.4(3)
DD	12.3(1)	179.0(4)	178.6(4)	32.7(3)
HK	15.6(1)	167.8(4)	167.1(4)	34.0(3)
RV	11.2(1)	192.1(4)	191.8(4)	29.4(3)
$\overline{\tau}_{\mathrm{exp}}$	13 (2)	183 (12)	182 (12)	36 (6)

reich für alle untersuchten MNP-Systeme durchgeführt werden sowie für alle anderen Abschnitte der Detektorkette (UV/Vis-MALS und MPS-DLS). Dennoch ist die Dispersion zwischen MALS- und MPS-Detektor am größten ($\tau_{\mathrm{exp}} \approx 182$ µL) und entspricht etwa dem drei- bis fünffachen der anderen Abschnitte (siehe Nebengrafik der Abbildung 7.2). Die ermittelten Dispersionskonstanten sind in Tabelle 7.1 aufgelistet.
Die Resultate der Dispersionsuntersuchung weisen darauf hin, dass der dominierende Beitrag zur Verschmierung durch Mischkammereffekte hervorgerufen wird anstatt durch Diffusionsprozesse (z.B. Volumen-Dispersion in Verbindungsleitungen). Dies betrifft vor allem die Verbindung zwischen MPS- und MALS-Detektor. Daher liegt die Vermutung nahe, dass sich am Übergang der englumigen Verbindungskapillare ($d_{\mathrm{Kap}} = 0.25$ mm) zur Kapillare der MPS-Flusszelle ($d_{\mathrm{Kap}} = 0.8$ mm) turbulente Strömungsbereiche ausbilden und somit eine Durchmischung verursachen. Um die Dispersion zu korrigieren, werden die UV/Vis- ($\tau_{\mathrm{exp}} = 200$ µL) und MALS-Signale ($\tau_{\mathrm{exp}} = 170$ µL) im folgenden Kapitel mit den entsprechenden Funktionen gefaltet. Die verhältnismäßig geringe Dispersion zwischen MPS- und DLS-Detektor wird vernachlässigt.

7.3.3 Konzentrationsbestimmung

Im vorliegendem Fall wird zur Online-Konzentrationsbestimmung ein UV/Vis-Detektor verwendet (gewählte Wellenlänge $\lambda = 280$ nm). Zur Bestimmung der Eisenkonzentration muss der UV/Vis-Detektor vorab kalibriert werden. Bei der Kalibrierung werden Verdünnungsreihen unterschiedlicher MNP-Systeme verwendet (Proben: RV, EM, FE, HK; Verdünnungsfaktoren: 100, 1 000, 3 000, 30 000), die als Boli bei einer Flussrate von $\dot{V} = 100$ µL/min appliziert werden. Als mobile Phase dient aq. dest. (mit einem Volumenanteil von 0.2% FL-70 und 2 mmol/L $NaNO_3$). Das zeitabhängige Messsignal des Detektors (Auflösung: 2 s) wird aufgezeichnet, bzgl. der Basislinie korrigiert und für jeden einzelnen Bolus integriert (siehe Abbildung 7.3). Die Unsicherheit der gemessenen Spannung des Detektors wird anhand des Rauschens der Basislinie bestimmt und liegt bei $u(U) = 10.4$ µV ($P = 90\%$, $k_{\mathrm{E}} = 1.65$, siehe Abbildung A.13 im Anhang). Die resultierenden Messwerte werden gegen die applizierte Eisenmenge aufgetragen und lassen sich durch eine lineare Kalibrierfunktion mit dem Anstieg $\mathrm{K_{UV}} = 60$ g/(VL) beschreiben (siehe Nebengrafik der Abbildung 7.3). Die relative Unsicherheit der Kurvenanpassung liegt bei $u_{\mathrm{rel}}(\mathrm{K_{UV}}) = 9.6\%$ ($P = 90\%$). Für RV und HK wird die Kalibrierung zusätzlich in Carboxydextran-Lösung durchgeführt, um auch die Absorptionsmessung im trüben Medium zu testen. Nur bei einer starken Verdünnung der Carboxydextran-Lösung

https://doi.org/10.7795/110.20250911

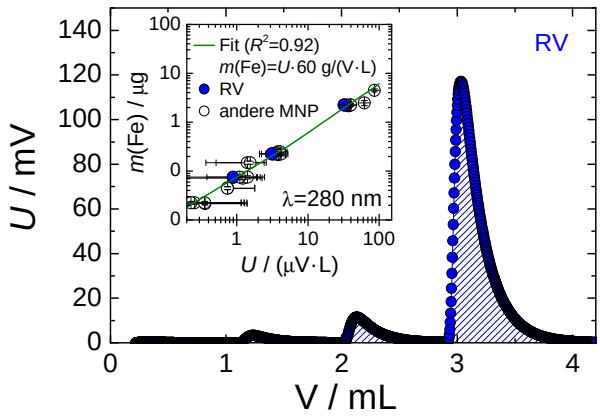


Abbildung 7.3: Zeitabhängiges Detektorsignal von Boli unterschiedlicher Eisenkonzentrationen. Es werden dazu $V = 20$ µL von RV mit einer Konzentration von $c(Fe) = 112$ µg/mL, 11.2 µg/mL, 3.7 µg/mL und 1.1 µg/mL verwendet. Nebengrafik: Das integrierte Detektorsignal jedes einzelnen Bolus von RV (blaue Kreise) sowie EM, FE, DD und HK (leere Kreise) werden gegen die jeweils eingesetzte Eisenmenge aufgetragen und mit einer linearen Funktion (grüne Linie) angepasst.

ist eine Kalibrierung möglich gewesen[106] (Massenanteil Carboxydextran von 0.01%). Die Kalibrierung ergibt den gleichen Anstieg wie in der aq.-dest.-Lösung (siehe Abbildung A.13 im Anhang). Mithilfe der NG des UV/Vis-Detektorsignals, die sich aus der Signalvariation der Basislinie ergibt (siehe Abbildung A.13 im Anhang), kann die minimale Konzentration berechnet werden, die mit dem Detektor bei gegebenem Vertrauensniveau nachgewiesen werden kann: $c(\mathrm{Fe}) = 0.6$ µg/mL.

7.3.4 Größenbestimmung von magnetischen Nanopartikeln aus der statischen Lichtstreuung

Die mitgelieferte Software des MALS-Detektors erlaubt die Bestimmung der geometrischen Partikelgrößen aus der winkelabhängigen Streulichtintensität basierend auf der RDG-Theorie (siehe Abschnitt 2.2.8). Diese ist jedoch nur in einem beschränkten Bereich der Partikel-Größe und des Brechungsindex' des Materials gültig [140]. Entsprechend Abschnitt 2.2.8 gilt die RDG-Theorie nur für geringe Unterschiede der Brechungsindizes von Medium n_M und Partikel n_P. Für das hauptsächlich aus aq. dest. bestehende Trägermedium kann $n_\mathrm{M} = 1.33$ angenommen werden. Der komplexe Brechungsindex von MNP aus Magnetit ist bei einer Wellenlänge von $\lambda = 532$ nm wie folgt gegeben: $n_\mathrm{P} = 2.3456 + 0.0926 \cdot \mathrm{i}$ [232]. Entsprechend der Bedingung aus Gleichung (2.37) liegen die MNP im Grenzbereich für die Gültigkeit der RDG-Theorie, da sich $|n_\mathrm{M}/n_\mathrm{P} - 1| = 0.8$ ergibt. Die Abweichung der beiden Modelle ist in Abbildung A.3 im Anhang für unterschiedliche Partikelgrößen dargestellt. Im Hinblick auf die Untersuchung von MNP aus Eisenoxid erfolgt die Bestimmung der MNP-Größe daher mithilfe des *Mie*-Modells (siehe Abschnitt A.4 im Anhang). Die Modellanpassung wird mit einem MATLAB-Programm (*The Math. Works, Inc.*, R2006b) unter der Annahme sphärischer Partikel aus Magnetit durchgeführt.

[106] Bei der DMT ist eine 50-fach höhere Konzentration des Carboxydextrans verwendet worden, weshalb eine UV/Vis-Detektion nicht zur Konzentrationsbestimmung eingesetzt worden ist.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

7.4 Trennmodule

7.4.1 AF^4-Modul

Um eine Trennung nach dem Prinzip der AF^4 durchzuführen, wird auf das kommerzielle Trennmodul der Firma *Postnova Analytics GmbH* zurückgegriffen. Der Aufbau dieses Moduls ist bereits in Abschnitt 3.5 (siehe Abbildung 3.6) vorgestellt worden. Die Steuerung und Datenerfassung für das Trennmodul sowie für das gesamte Trennsystem (inkl. Detektoren) sind daher in einem Rechner integriert.

7.4.2 DMT-Modul

Der Aufbau von Anlagen zur DMT ist ein Teilprojekt des BMBF-Forschungsvorhabens *MAPIT* gewesen (siehe Abschnitt 4.3), das in enger Kooperation der Projektteilnehmer *Philips* (Theorie der DMT, Spulenbau), *Bayer HealthCare AG* (Trennsäule, Trennung) und der *PTB* (Feldgenerator, Trennung, Charakterisierung) bearbeitet worden ist. Im Laufe des Projektes ist das hier verwendete Trennmodul entwickelt worden. Die wesentlichen Bestandteile des Moduls sind die chromatographische Trennsäule (siehe Abschnitt 4.3.1) und der Feldgenerator zur Erzeugung magnetischer Wechselfelder. Dieser generiert Felder mit einer Frequenz von $f_{\mathrm{DMT}} \approx 500$ kHz (siehe Abschnitt 4.3.2.4) und einer maximalen Amplitude von $B_{\mathrm{ex}} = 15$ mT (siehe Abschnitt 4.3.2.2). Darüber hinaus wird ein Feldgenerator zur Erzeugung eines statischen Feldes als Referenzsystem eingesetzt.

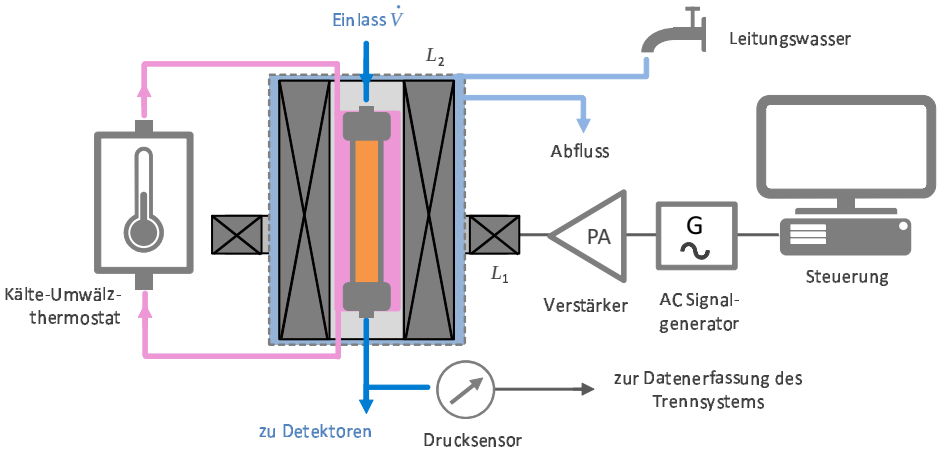


Abbildung 7.4: Prinzipieller Aufbau des DMT-Moduls mit der Trennsäule (orange) im Zentrum der DMT-Spule L_2 (grau). Die Zuleitung der Kühlflüssigkeiten für das DMT-Modul erfolgt über Silikonschläuche. Diese werden um die Spule (hellblau) und die Trennsäule (rosa) gewickelt und sind mit dem Leitungswasseranschluss bzw. Kälte-Umwälzthermostat verbunden. Die Ansteuerung erfolgt über einen separaten Computer, der die Frequenz und Signalspannung des Signalgenerators regelt. Das Signal wird durch einen Verstärker entsprechend angehoben, um die notwendige Feldamplitude in der Einkoppelspule L_1 zu erzeugen.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

7.4.2.1 Feldgenerator des DMT-Moduls

Der prinzipielle Aufbau des DMT-Moduls ist in Abbildung 7.4 dargestellt. Zur Erzeugung dynamischer Magnetfelder für die DMT wird ein Schwingkreis mit einer Zylinderspule und Kondensatoren aufgebaut (Zusammenarbeit mit *Dr. Olaf Kosch*). Der Schwingkreis wird durch induktive Kopplung mit einer Wechselstromquelle und einer Einkoppelspule in Resonanz betrieben (siehe Nebengrafik in Abbildung 7.5). Die DMT-Spule besteht aus einem Spulenkörper mit einem Außendurchmesser von $\varnothing_\mathrm{a} = 55$ mm und einem Innendurchmesser von $\varnothing_\mathrm{i} = 35$ mm. Darauf wird eine Solenoidspule mit der Gesamtlänge von $l = 240$ mm gewickelt (siehe Abbildung 7.5, a). Die Spule besteht aus 12 Windungen mit jeweils vier parallelen Einzeldrähten. Für die Einzeldrähte werden Hochfrequenz-Litze (Rupalit® V155, Isolierung: zwei Lagen Naturseidenumspinnung, eine Lage Mylar-Folie; *Pack Feindrähte*) verwendet, die wiederum aus einem Bündel von verdrillten Kupferlackdrähten besteht (23 000 Einzeldrähte, Einzeldrahtdurchmesser $\varnothing = 20$ µm, Bündeldurchmesser $\varnothing = 5$ mm). Der Vorteil der HF-Litze ist, dass durch die dünnen Einzeldrähte die Wirbelstromverluste verringert werden, die vor allem bei hohen Frequenzen und großen Leiterquerschnitten auftreten [233]. Für die Induktivität der Spule wird ein Wert von $L_2 = \mu_0\, N^2\, A/l = 2.13$ µH berechnet. Der Schwingkreis sollte eine Resonanzfrequenz von $f_\mathrm{DMT} = 500$ kHz aufweisen (siehe Abschnitt 4.3.2.4). Die dafür erforderliche Kapazität kann mit Gleichung (7.1) berechnet werden:

$$C = \left(f_\mathrm{R}\, 2\pi\sqrt{L_2}\right)^{-2} = 0.048\ \mu\mathrm{F}. \tag{7.1}$$

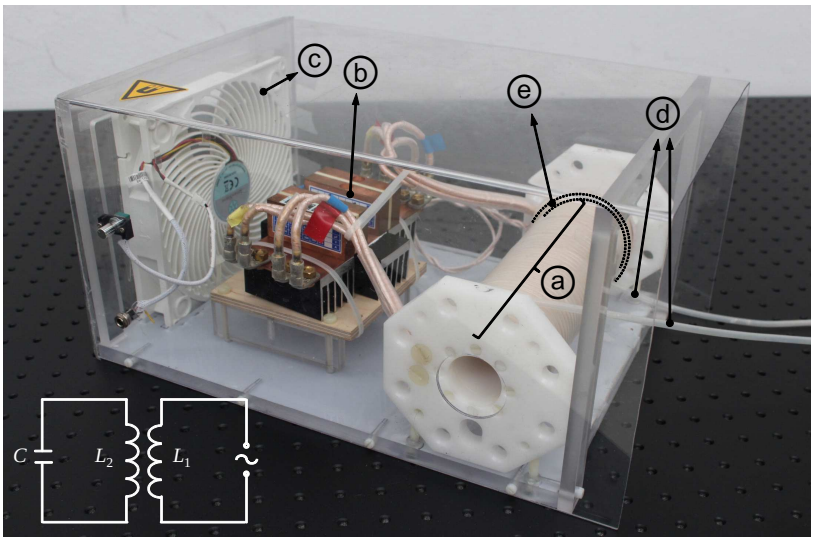


Abbildung 7.5: Foto des Trennmoduls zur DMT, bestehend aus einem Schwingkreis mit DMT-Spule ⓐ und Kondensatoren ⓑ sowie einer Einkoppelspule ⓔ für die induktive Kopplung (durch Strich-Punkt-Linie hervorgehoben). Die Kühlung der Kondensatoren und der DMT-Spule erfolgt über einen Lüfter ⓒ. Darüber hinaus wird die DMT-Spule zusätzlich mit Leitungswasser gekühlt ⓓ. Nebengrafik: Elektronische Schaltung des DMT-Trennmoduls. Der Schwingkreis aus Kondensatoren der Gesamtkapazität $C = 0.05$ µF und der DMT-Spule mit der Induktivität $L_2 = 2.2$ µH wird durch induktive Kopplung mit einer Einkoppelspule der Induktivität $L_1 = 4$ µH und einer Wechselstromquelle in Resonanz betrieben.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

Im Aufbau wird schließlich eine Gesamtkapazität von $C_{\mathrm{ges}} = 0.05$ µF durch eine Reihenschaltung von zwei Kondensatoren (CSM 150/200, *Celem Power Capacitors*) mit $C = 0.1$ µF erzeugt, die die notwendige Spannungsfestigkeit gewährleisten ($V_{\mathrm{rms,max}} = 1$ kV). Die gemessene Resonanzfrequenz $f_{\mathrm{DMT}} = 486$ kHz des aufgebauten Schwingkreises liegt nur geringfügig unter der geforderten und zuvor berechneten Frequenz für die DMT (siehe Abschnitt 4.3.2.4). Die induktive Kopplung des Schwingkreises erfolgt mit einer Einkoppelspule, die aus zwei Windungen mit einem Innendurchmesser von $\varnothing_{\mathrm{i}} = 75$ mm besteht. Sie wird direkt auf das untere Ende der DMT-Spule gewickelt (siehe Abbildung 7.5, e). Die Induktivität der Einkoppelspule beträgt $L_1 = 2.7$ µH. Das notwendige Sinussignal wird von einen Signalgenerator erzeugt (33120A, *Agilent*), durch einen Leistungsverstärker verstärkt (1040L, $P = 400$ Watt; *Electronics & Innovation*) und an die Einkoppelspule weitergeleitet. Durch die starke Erwärmung des Schwingkreises bei hohen Anregungsamplituden werden Spule und Kondensatoren im Dauerbetrieb mit Leitungswasser und Luft gekühlt (siehe Abbildung 7.5, d und c).
Zur Steuerung und Regelung des Feldgenerators ist ein LabView-Programm an der *PTB* entwickelt worden (Zusammenarbeit mit *Ernst A. Welge*). Auf der Benutzeroberfläche können die Anregungsamplitude, die Frequenz zum Startzeitpunkt und die Dauer der Felderzeugung eingestellt werden. Um über den gesamten Zeitraum der DMT eine konstante Leitungsabgabe des Verstärkers zu gewährleisten, wird die Frequenz des Sendesignals durch das Programm derart geregelt, dass die reflektierte Leistung am Verstärker minimiert wird. Abhängig von der Leistungsabgabe ändert sich die Frequenz bei der DMT aus diesem Grund um maximal 3 kHz ($< 1\%$). Für die Einstellung der Anregungsamplitude auf der Benutzeroberfläche muss ein Kalibrierfaktor $\mathrm{K_{AC}}$ bestimmt werden, der das Verhältnis zwischen Sendesignal und Feld in der DMT-Spule beschreibt. Da die theoretische Berechnung von $\mathrm{K_{AC}}$ durch Ungenauigkeiten in der Fertigung und Montage bei der Spulenherstellung ungeeignet ist, wird eine Kalibrierspule hergestellt, um das erzeugte Feld im Zentrum der DMT-Spule in Abhängigkeit der Ausgangsspannung des Signalgenerators zu messen. Die Messung ergibt einen Wert von: $\mathrm{K_{AC}} = 17.4$ mT/V. Um den Feldgenerator im Dauerbetrieb zu testen, wird dieser über einen Zeitraum von 1 h bei unterschiedlichen Leistungsstufen betrieben. Über einen solchen Zeitraum können maximal 14 mT erzeugt werden (80% der maximalen Verstärkerleistung). Für höhere Anregungsfelder ist die Abweichung der Feldamplitude im Beobachtungszeitraum größer als 5%. Daher werden für die DMT nur Felder unterhalb von 14 mT über den Zeitraum der Experimente erzeugt (siehe Abschnitt 4.3.3).
Darüber hinaus wird eine Spule für Trennungen mit statischen Feldern entwickelt. Dazu werden 1250 Windungen Kupferlackdraht ($\varnothing = 1$ mm) in 10 Lagen auf einen Spulenkörper mit Innendurchmesser $\varnothing_{\mathrm{i}} = 80$ mm gewickelt (Gesamtlänge der Spule: $l = 200$ mm). Das Verhältnis zwischen dem Spulenstrom, der von der Stromquelle bereitgestellt wird, und dem Feld im Zentrum der Spule wird mithilfe einer Hallsonde ermittelt und beträgt $\mathrm{K_{DC}} = 6.9$ mT/A. Mit der statischen Feldspule können 15 mT im Dauerbetrieb von über 1 h erzeugt werden (Feldänderung $< 5\%$).

7.4.2.2 Trennsäule des DMT-Moduls

Für die Herstellung der Trennsäule wird ein Säulenkörper aus Glas mit einem Innendurchmesser von $\varnothing = 10$ mm und einer Gesamtlänge von $l_{\mathrm{S}} = 100$ mm (Omnifit® Labware BenchMark Glassäule, *Diba Industries, Inc.*) beschafft. Für eine gleichmäßige Verteilung der Probe in der Säule ist diese mit Fritten ausgestattet, die die stationäre Phase einrahmen (siehe Abbildung 7.6, c). Da die Porengröße der Fritten (10 µm) für die verwendete stationäre Phase zu groß ist, werden zusätzliche Filterpapiere (Porengröße 0.45 µm, Supor®-450 Polyethersulfon Membranfilterscheiben, *Pall Cor-*

https://doi.org/10.7795/110.20250911

poration) zwischen der Fritte und der stationären Phase eingesetzt (siehe Abbildung 7.6, b). Die stationäre Phase besteht zu einem Großteil aus schwachmagnetischen Beads aus Polystyrol (PRP-Infinity, *CS-Chromatographie Service GmbH*) mit einem Durchmesser von 4 µm. Die magnetischen Beads werden, entsprechend den Überlegungen aus Abschnitt 4.3.1, mit einem Volumenanteil von 4% in der stationären Phase verteilt. Die stationäre Phase in der Trennsäule hat eine Länge von $l_S = 45$ mm (siehe Abbildung 7.6, a).
Da eine signifikante Erwärmung der stationären Phase während der DMT auftritt (siehe Abschnitt 8.4.3), muss die Trennsäule zusätzlich gekühlt werden. Dazu wird ein Kälte-Umwälzthermostat verwendet. Als Kühlflüssigkeit dient silikatfreies Vollkonzentrat auf Basis von Glysantin (Anti Freeze G12+, *PEMCO*), das durch einen Silikonschlauch gepumpt wird, der um die Trennsäule gewickelt ist (siehe Abbildung 7.4b.e).

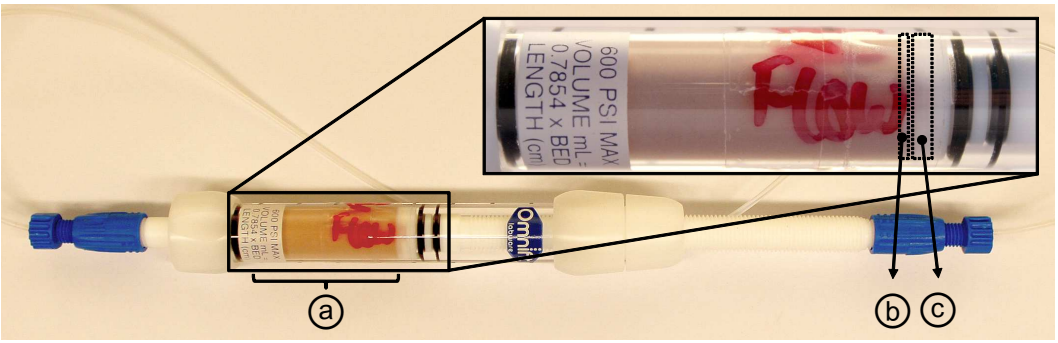


Abbildung 7.6: Säule zur DMT von MNP, bestehend aus einem Säulenkörper aus Glas (Omnifit® Labware BenchMark Glassäule, *Diba Industries, Inc.*), der mit der stationären Phase ⓐ befüllt wird (Länge des Säulenbetts $l_S = 45$ mm). Zur homogenen Verteilung der Probe auf der stationären Phase wird diese durch Fritten eingefasst ⓒ. Um die Fritten vor dem Eindringen der Beads zu schützen, werden zusätzliche Filterpapiere ⓑ eingesetzt.

Auswahl der magnetischen Beads für die DMT

Das Funktionsprinzip der DMT sieht vor, dass die stationäre Phase zu einem Volumenanteil von maximal 4% aus magnetischen Kugeln besteht (siehe Abschnitt 4.3.1). Magnetische Beads sind potentiell für die DMT geeignet, da sie aus einer schwachmagnetischen Matrix mit eingebetteten MNP bestehen. Dadurch können die notwendigen Feldbereiche in der Trennsäule definiert erzeugt werden (keine starken Feldgradienten an Domänengrenzen). Abhängig von der Beschaffenheit des magnetischen Anteils besteht zudem die Möglichkeit, dass das magnetische Moment des Beads der hochfrequenten Anregungen verlustfrei folgen kann (geringe Phase). Die Modellierung der DMT ergibt, dass der optimale Bereich für die Größe der Beads zwischen 1 µm und 4 µm liegt (siehe Abschnitt 4.3.2.3). Um die Eignung von unterschiedlichen Beads für die DMT zu bewerten, sind die Herstellerangaben bzgl. Größe und magnetischem Anteil nicht ausreichend, da vor allem das magnetische Verhalten die Qualität der Beads bestimmt. Aus diesem Grund wird das quasistatische sowie das dynamische Magnetisierungsverhalten mittels Magnetometrie (M-H) bzw. MPS an ausgewählten Beads gemessen (siehe Tabelle A.2). Um die Sedimentation zu unterbinden und das Verhalten in der stationären Phase zu imitieren, werden die Proben vor der Untersuchung immobilisiert[107].
Abbildung 7.7a zeigt das feldabhängige magnetische Moment eines Beads μ_B, das sich aus dem gemessenen magnetischen Moment, dem Volumenanteil des Eisens und der Anzahl der Beads in

[107] Zur Immobilisierung der pulverförmigen *Beads* werden diese mit Gipspulver vermengt und nach Zugabe von aq. dest. getrocknet.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

der gesamten Probe ergibt. Es ist zu erkennen, dass das magnetische Moment von DB und M1 um Faktor drei größer ist als bei den anderen Proben. Zur Untersuchung des dynamischen Magnetisierungsverhaltens mittels MPS wurde die Phase der ersten Harmonischen φ_1 ermittelt, da diese das Ummagnetisierungsverhalten des magnetischen Momentes am besten beschreibt. Da die erste Harmonische mit dem verfügbaren MPS-Gerät nicht gemessen werden kann, wird das Phasenspektrum zur ersten Harmonischen extrapoliert. Abbildung 7.7b zeigt φ_1 für die unterschiedlichen Beads in Abhängigkeit der Anregungsamplitude. Es wird deutlich, dass φ_1 für G1 und G2 am geringsten ist. Einen großen Phasenversatz zeigen M1 und M2 unterhalb von $B = 15$ mT. Die Phase der DB liegt im gesamten Bereich der Anregungsamplituden zwischen $-5°$ und $-10°$. Es ist zu beachten, dass die Anregungsfrequenz der MPS deutlich geringer ist als bei der DMT. Dadurch eignet sich die Auswertung der MPS-Daten nur für einen relativen Vergleich der Proben.
Für die stationäre Phase der Trennsäule werden die DB ausgewählt, da sie im Bereich der verwendeten Feldstärke das höchste magnetische Moment und einen geringen Phasenversatz aufweisen. Da diese Beads mit COOH-Gruppen funktionalisiert sind, müssen sie durch Spülung mit basischer Lösung vor der Verwendung neutralisiert werden.

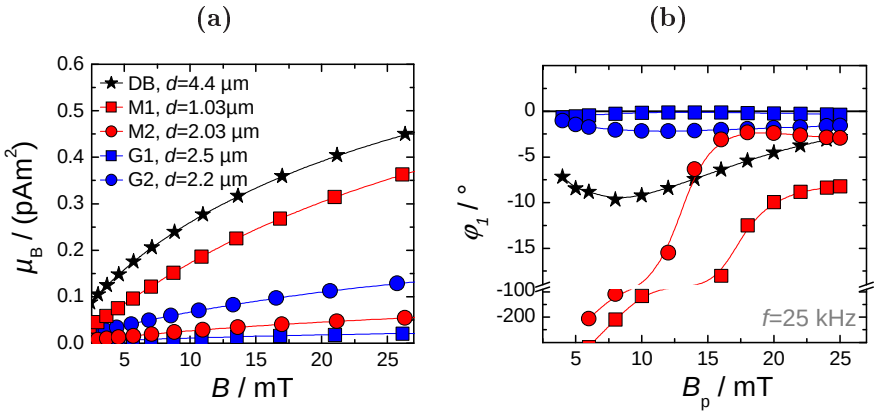


Abbildung 7.7: a) Quasistatisches Magnetisierungsverhalten unterschiedlicher Beads für die DMT. Das magnetische Moment μ_B eines Beads ergibt sich aus dem gemessenen magnetischen Moment, dem Volumenanteil des Eisens und der Anzahl der Beads in der Probe. **b**) Phase der ersten Harmonischen φ_1 des MPS-Signals ($f_0 = 25$ kHz) von unterschiedlichen Beads in Abhängigkeit der Anregungsamplitude B_p. Da φ_1 der Probe mit dem verfügbaren MPS-Gerät nicht gemessen werden kann, wird diese mittels Extrapolation des Phasenspektrums zur ersten Harmonischen ermittelt.

7.4.2.3 Zusammensetzung des Trägermediums bei der DMT

Die Zusammensetzung des Trägermediums kann den Erfolg der chromatographischen Trennung maßgeblich beeinflussen (siehe dazu Abschnitt 8.2.1). Bei der DMT liegt im Vergleich zur AF[4] die Besonderheit vor, dass durch die engen Zwischenräume in der stationären Phase erhebliche Scherkräfte auf die MNP wirken können. In diesem Zusammenhang besteht die Gefahr, dass jene MNP, die in der Trennsäule zurückgehalten werden, die stabilisierende Hülle verlieren. Die daraus resultierende irreversible Aggregation würde die magnetischen Eigenschaften der zurückgehaltenen MNP und damit den Trennerfolg nachträglich vermindern. Aus diesem Grund erfolgt die DMT der MNP in einem Trägermedium mit Bestandteilen der stabilisierenden MNP-Hüllschicht (hier Carboxydextran, *Meito Sangyo*). Die Optimierung des Trägermediums mit Stabilisator ist im Rah-

https://doi.org/10.7795/110.20250911

men des BMBF-Forschungsvorhabens *MAPIT* zu großen Anteilen bei *Bayer HealthCare* durch *Dr. Andreas Ide* erfolgt. Dabei ist hauptsächlich die unspezifische Wechselwirkung von MNP mit der stationären Phase untersucht worden. Diese kann reduziert werden, indem vor dem Packen der Trennsäule die Neutralisation der Carboxylgruppen der magnetischen Dynabeads® (Waschen mit Natronlauge) durchgeführt wird. Darüber hinaus bewirkt ein Trägermedium mit Ammoniak (NH_3, Volumenanteil 0.5%), Natriumazid (NaN_3, Massenanteil 0.05%) und Carboxydextran (Massenanteil 0.5%) die geringste Affinität der MNP zur stationären Phase. Dieses Trägermedium wird in allen DMT-Experimenten eingesetzt.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

https://doi.org/10.7795/110.20250911

8 Trennung und Charakterisierung von MNP mittels MPS-Kopplungstechniken

In den vorangegangenen Kapiteln ist ein Verfahren auf Basis der Magnetpartikelspektroskopie-Methode (MPS-Methode) für die Charakterisierung von magnetischen Nanopartikeln (MNP) in strömenden Medien etabliert worden (Kapitel 5 und 6). Durch die Kopplung dieses online-fähigen MPS-Detektors mit einer chromatographischen Anlage (Kapitel 7) besteht nun die Möglichkeit, die Leistungsfähigkeit dieser neuen Kopplungsverfahren am Beispiel der chromatographischen Trennung von MNP zu demonstrieren. Im Mittelpunkt steht dabei die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Magnetismus und Größe der MNP sowie die Verbesserung der MPI-Signaleigenschaften. Dazu werden Trennungen nach hydrodynamischer Größe (etablierte asymmetrische Flussfeld-Flussfraktionierung, AF^4) sowie nach dynamisch-magnetischem Moment (dynamisch-magnetische Trennung, DMT) durchgeführt.
Im ersten Teil dieses Kapitels erfolgt die Etablierung einer geeigneten Trennmethode für die AF^4 mithilfe des Online-MPS-Detektors und die Charakterisierung unterschiedlicher MNP-Systeme mit diesem Kopplungsverfahren. Darauf aufbauend wird im zweiten Teil dieses Kapitels die DMT zur Verbesserung der MPI-Signaleigenschaften von MNP eingesetzt. Durch die Kopplung mit dem Online-MPS-Detektor ist es möglich, eine geeignete Methode zu entwickeln, die eine Trennung von MNP mit verbesserten MPI-Signaleigenschaften zur Folge hat.
Zunächst werden jedoch die bei der Trennung verwendeten MNP-Systeme mit den herkömmlichen Verfahren zur strukturellen und magnetischen Charakterisierung untersucht.

8.1 Allgemeine Offline-Charakterisierung der MNP

Für die chromatographische Trennung mittels AF^4 werden unterschiedliche kommerzielle MNP-Systeme, wie Feraheme® (FE), Endorem® (EM), Resovist® (RV) sowie Ferucarbotran (DD) – ein Vorläufer der endgültigen Formulierung RV – eingesetzt. Aufgrund seiner Relevanz für das präklinische MPI wird darüber hinaus HK111F3 (HK), eine Neuentwicklung der Arbeitsgruppe *Experimentelle Radiologie* der *Charité*, für die Experimente ausgewählt. Die Charakterisierung erfolgt zunächst mit den Standardmethoden zur Größenbestimmung (Transmissionselektronenmikroskopie, TEM[108]; dynamische Lichtstreuung, DLS) und zur Bestimmung der magnetischen Eigenschaften (Magnetometrie, M-H) von MNP (für Messablauf und Auswertung siehe Kapitel 3) sowie mit Offline-MPS.

[108] Die TEM-Aufnahmen, die zur Untersuchung von EM herangezogen werden, sind den Arbeiten von *Jung* et al. und *Casula* et al. entnommen [234, 235].

https://doi.org/10.7795/110.20250911

Die TEM-Aufnahmen zeigen unterschiedliche morphologische Strukturen für die untersuchten MNP-Systeme. Bei EM und FE können die einzelnen Kristalle in den Abbildungen sehr gut unterschieden werden. Dabei sind für FE isolierte Einzelkerne zu erkennen (siehe Abildung 8.1a), wohingegen für EM die Einzelkerne in großen lockeren Aggregaten organisiert sind (siehe [235]) und [234]). Bei DD sind Aggregate mit irregulärer Form sichtbar, die aus vielen Einzelkristallen bestehen (siehe Abbildung 8.1c). In einzelnen Bereichen sind Kristalle gleicher Orientierung erkennbar, die auch als Einzelkristall-Einheiten aufgefasst werden können. Darüber hinaus sind in den Aufnahmen auch isolierte Einzelkristalle sichtbar, die nicht in Aggregaten organisiert sind. Der Volumenanteil der beiden Populationen in der Probe wird nicht bestimmt, da Trocknungsartefakte eine Zuordnung zusätzlich erschweren. Bei HK sind zwei unterschiedliche Morphologien für die enthaltenen Partikel festzustellen (siehe Abbildung 8.1b). Zum einen liegen große Einzelkristalle mit einem Anteil von 36% in der Probe vor (Typ I). Zum anderen sind kompakte Aggregate zu erkennen (36%), die aus vielen Einzelkristallen mit einer Größe von wenigen Nanometern zusammengesetzt sind (Typ II). Die Größe der Aggregate entspricht in etwa jener der Einzelkristalle. Im Gegensatz zu DD sind die MNP von HK annähernd kugelförmig. Eine TEM-Untersuchung von RV wird in dieser Arbeit nicht durchgeführt, führt aber in anderen Arbeiten zu den gleichen Resultaten wie DD in dieser Untersuchung [27, 39, 236]. Der mittlere volumengewichtete Durchmesser der ermittelten Häufigkeitsverteilung aus den TEM-Daten ist für die untersuchten MNP-Systeme in Tabelle 8.1 zu finden. Dazu wird die Häufigkeitsverteilung mit einer logarithmischen Normalfunktion angepasst (siehe

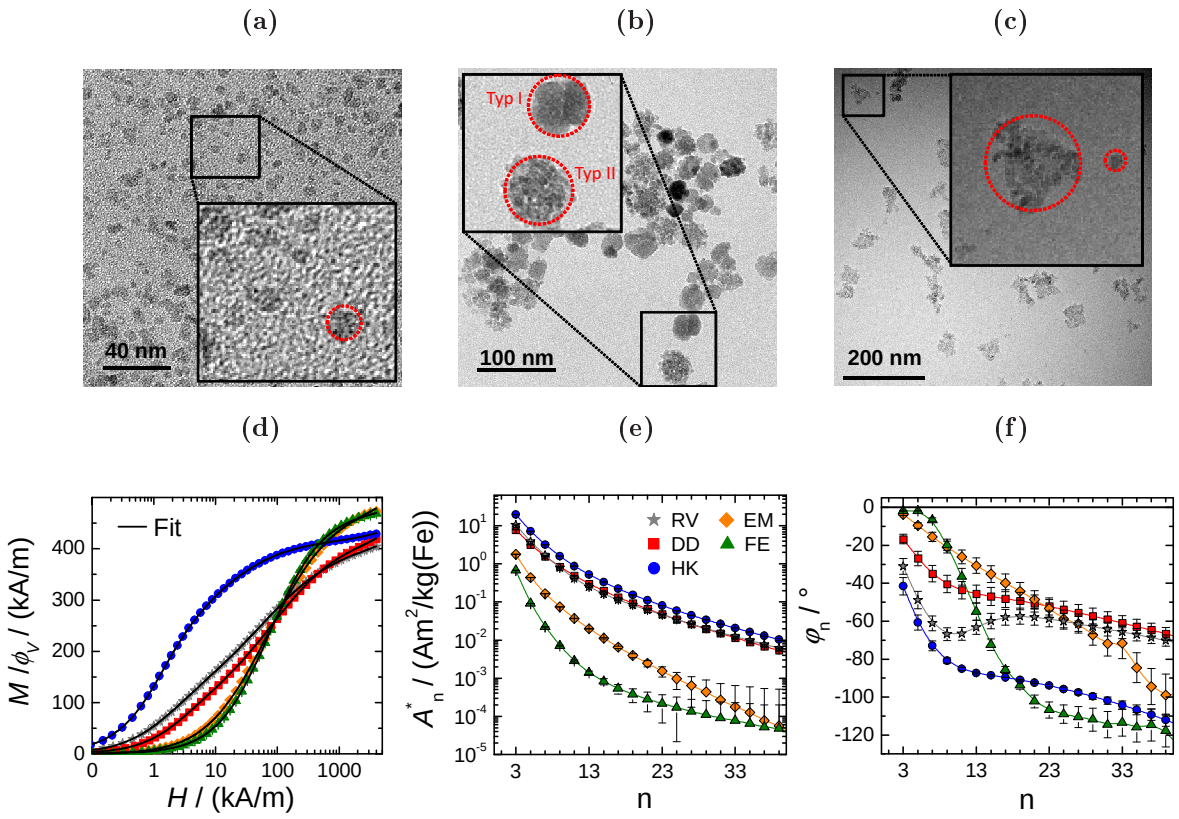


Abbildung 8.1: TEM-Aufnahmen von FE (**a**), EM (**b**) und DD (**c**) mit Vergrößerungsbereich für einzelne Partikel. Für HK sind die beiden Partikeltypen (Typ I, Typ II) dargestellt (rote Kreise). Die magnetische Charakterisierung der MNP erfolgt mittels M-H- (**d**) und MPS-Messung (**e**, **f**). Zur Bestimmung der effektiven magnetischen Größen der MNP werden die M-H-Daten mit der *Langevin*-Funktion angepasst (durchgezogene Linien). Die Messung der MPS-Amplituden A_n^* und des Phasenspektrums φ_n erfolgt bei $B_p = 25$ mT. Die eingezeichneten Linien in den Abbildungen **e** und **f** dienen der besseren Blickführung und stellen keinen funktionalen Zusammenhang dar.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

Gleichung (2.18)). Die unterschiedlichen Morphologien lassen auf einen anderen Magnetismus der MNP-Systeme schließen, der mithilfe der M-H-Messung untersucht wird.
Durch die Modellanpassung an die gemessenen Magnetisierungskurven aus der M-H-Messung kann die effektive magnetische Kerngröße $d_{\mathrm{K,m}}$ der MNP bestimmt werden. Die resultierende mittlere volumengewichtete Größe $\overline{d}_{\mathrm{K,m}}$ für FE und EM entspricht in etwa der Größe der Einzelkristalle aus der TEM-Untersuchung. Die Modellanpassung an die Magnetisierungskurven von RV, DD und HK führt zu einer deutlichen Verringerung der Residuen, für den Fall, dass eine bimodale Verteilung der Größen angenommen wird (siehe Abschnitt 3.4.1). Mit einem effektiven magnetischen Durchmesser von 27.6 nm wird für die größere Population von HK der höchste Wert für $\overline{d}_{\mathrm{K,m}}$ ermittelt. Diese Population ist mit einem Volumenanteil von 50% in HK vertreten. Bei RV und DD ist der Anteil und die Größe der zweiten Population deutlich geringer als bei HK. Obwohl RV und DD aus dem gleichen Basismaterial bestehen, ist der MNP-Durchmesser der zweiten Population von RV im Vergleich zu DD 15% größer und etwas häufiger in der Probe vertreten (ca. 6% häufiger). Die Sättigungsmagnetisierung M_{S} von RV, DD und HK ist ca. 20% kleiner als bei FE und EM. Prinzipiell ist z.T. ein sehr unterschiedliches magnetisches Verhalten bei den untersuchten MNP-Systemen zu erkennen (siehe Abbildung 8.1).
Die Messung der hydrodynamischen Größe der MNP ergibt für EM die breiteste Verteilung mit dem größten Wert für $d_{\mathrm{z\text{-}Av}}$. FE weist dagegen die kleinste hydrodynamische Größe bei moderater Verteilungsbreite auf. Im Vergleich dazu unterscheiden sich RV und DD bzgl. $d_{\mathrm{z\text{-}Av}}$ und PDI kaum. Es kann jedoch mittels DLS keine bimodale Verteilung der MNP gemessen werden. Für HK wird zwar eine ähnliche Größe $d_{\mathrm{z\text{-}Av}}$ gemessen, allerdings ist die Breite der Verteilung deutlich geringer. Eine AF^4 ist daher vor allem für EM, FE, DD und RV sinnvoll, da die enthaltenen MNP eine breite Verteilung der hydrodynamischen Größen zeigen. Darüber hinaus wird das Zetapotential ζ mittels DLS bestimmt, das für alle untersuchten Proben eine negative Ladung der Oberfläche ergibt. Für die Fokussierung bei der AF^4 kann es daher von Vorteil sein die elektrostatische Abstoßung unter den MNP durch Salzzugabe zu reduzieren.

Tabelle 8.1: Ergebnisse der Charakterisierung unterschiedlicher MNP-Systeme mittels M-H, DLS und TEM (siehe Kapitel 3). Die Bestimmung des Eisengehaltes erfolgt mit der Phenanthroline-Methode (siehe Abschnitt 3.3). Für die Bestimmung der Verteilung effektiver magnetischer Größen $\rho\,(d_{\mathrm{K,m}})$ aus den M-H-Daten wird eine logarithmische Normalverteilung angenommen. Dabei kann für RV, DD und HK durch Annahme einer bimodalen Verteilung eine bessere Kurvenanpassung erfolgen. Der Anteil der jeweiligen Population ist mit β_{m} angegeben. Für die Bestimmung der Größenverteilungsparameter aus den TEM-Aufnahmen wird die Häufigkeitsverteilung der MNP mit einer logarithmischen Normalfunktion angepasst (siehe Gleichung (2.18)). Dabei entsprechen $\overline{d}_{\mathrm{TEM}}$ und $\overline{d}_{\mathrm{K,m}}$ den mittleren Durchmessern der volumengewichteten Verteilung.

ID	$\overline{d}_{\mathrm{TEM}}$ nm	σ_{TEM}	M_{S} Am^2/kg	$\overline{d}_{\mathrm{K,m}}$ nm	$\sigma_{\mathrm{K,m}}$	β_{m} %	$d_{\mathrm{z\text{-}Av}}$ nm	PDI	ζ mV
EM	6.7 (5)[a]	0.28 (9)	125.6 (2)	5.1 (1)	0.44 (1)	100	111 (4)	0.5 (2)	−31 (2)
FE	5.6 (4)	0.4 (1)	124.8 (1)	5.8 (1)	0.32 (1)	100	27 (7)	0.26 (3)	−29 (2)
RV			104.3 (8)	5.2 (6) 22 (2)	0.47 (4) 0.20 (1)	64.4 35.6	61.6 (9)	0.28 (1)	−37 (3)
DD	55 (6)[b]	0.2 (1)	107.3 (1)	5.0 (1) 19.1 (1)	0.42 (1) 0.25 (1)	70.9 29.1	54 (2)	0.22 (3)	−40 (3)
HK	34.3 (2)	0.25 (7)	109.3 (1)	9.0 (6) 27.6 (9)	0.59 (2) 0.10 (1)	50 50	53 (2)	0.10 (2)	−48 (4)

[a] Extrahiert aus Messdaten von *Casula* et al. [235] und *Jung* et al. [234].
[b] Größe der Aggregate. In der Probe liegen auch vereinzelte Kristalle mit einer Größe von 4.0 (1) nm und einer Verteilungsbreite von 0.32 (2) vor.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

Die MPS-Messung der MNP erfolgt bei einer Anregungsamplitude von $B_\mathrm{p} = 25$ mT. Die Signalamplituden A_n werden auf den jeweiligen Eisengehalt der Proben normiert. Es ist zu erkennen, dass die MNP-Systeme mit den größten effektiven magnetischen Kerngrößen $\overline{d}_\mathrm{K,m}$ (RV, DD und HK) auch die höchsten Amplitudenwerte über den gesamten Bereich der Frequenzen des MPS-Spektrums aufweisen. Dagegen fallen die Amplituden von FE und EM mit der Zahl der Harmonischen stark ab. Im Phasenspektrum sind starke Unterschiede zwischen den MNP-Systemen zu erkennen. Es zeigt sich jedoch, dass der größte Phasenversatz $|\varphi_3|$ bei niedrigen Harmonischen ($\mathrm{n} < 13$) von RV, DD und HK gemessen wird. Demzufolge sind diese MNP-Systeme aufgrund der hohen Anisotropie oder der hydrodynamischen Größe nicht in der Lage, der Anregung bei $f_0 = 25$ kHz verlustfrei zu folgen (siehe Abschnitt 4.2.2).
Die Zusammenfassung der Strukturparameter und magnetischen Eigenschaften der MNP-Systeme ist in Tabelle 8.1 zu finden.
Für die AF^4-Methodenentwicklung wird DD gewählt, da dieses MNP-System entsprechend der Offline-Charakterisierung sowohl aus kleinen, als auch aus großen MNP besteht und daher als repräsentativ für die anderen MNP-Systeme angesehen werden kann.

8.2 AF^4-Methodenentwicklung zur Charakterisierung von MNP mittels Online-MPS

In den folgenden Abschnitten wird der Online-MPS-Detektor bei der systematischen Methodenentwicklung zur Trennung von MNP mittels AF^4 eingesetzt. Viele Parameter können den Trennprozess bei der AF^4 beeinflussen. Entsprechend Abschnitt 3.5 können als wesentliche Einflussgrößen folgende Parameter genannt werden: Zusammensetzung der Trägerflüssigkeit, Verhältnis von Quer- $\dot{V}_\perp$ zu Kanalflussrate $\dot{V}_\mathrm{Kan}$, Kanalhöhe, Analytmenge, Relaxationszeit und Membranmaterial.

Auf Grundlage der Zetapotential-Messung an den MNP-Systemen (siehe Abschitt 8.1) wird entschieden, für den Trennkanal eine Membran aus regenerierter Cellulose (RC, Trenngrenze 10 kDa $\approx$ 1 nm, *Postnova Analytics GmbH*) zu wählen. Die negative Ladung der RC führt bei den negativ geladenen MNP zu einer repulsiven elektrostatischen Wechselwirkung. Dies wirkt der irreversiblen Adhäsion der MNP an der Membran entgegen (vor allem während des Fokussierungsschritts; siehe Abschnitt 3.5). Ist die repulsive Wechselwirkung zwischen Membran und MNP jedoch zu stark, kann dadurch die Qualität der Trennung negativ beeinflusst werden. Die Zusammensetzung der Trägerflüssigkeit, die Konzentration der MNP, das externe Kraftfeld (Querfluss) sowie die Dauer der Fokussierung (Relaxationszeit) sind daher entscheidende Parameter zur Feinabstimmung der Wechselwirkungseffekte und damit auch des Erfolgs der Trennung [209, 237]. Eine unzureichende Abstimmung kann sich nachteilig auf die Retentionszeit der Partikel auswirken, da die Partikel entweder das angestrebte Konzentrationsprofil im Kanal nicht ausbilden (zu frühe Elution) oder andernfalls an der Membran haften bleiben (Probenverlust). Diese vier Parameter werden in den nachfolgenden Abschnitten zur Methodenentwicklung variiert. Ein weiterer Einflussparameter – die Kanalströmung V_Kan – wird nicht geändert und liegt bei allen Experimenten bei 0.5 mL/min. Geringere Flussraten würden die Analysezeit und die Wahrscheinlichkeit der Wechselwirkung erhöhen. Höhere Flussraten als 1 mL/min lassen sich mit dieser Anlage nicht erzeugen, da der Kanaldruck sonst zu groß ist. Außerdem wird eine Kanalhöhe von $w = 500$ µm gewählt. Da die Retentionszeit t_R proportional zu w^2 ist (siehe Gleichung (3.13)), führt der hohe Kanal dazu, dass auch die hydrodynamisch kleinen Partikel der Proben noch einen ausreichenden zeitlichen Abstand zum Leersignal (engl. *void peak*)

https://doi.org/10.7795/110.20250911

aufweisen.

Zur Entwicklung einer geeigneten Methode bei der AF^4 werden sowohl die zeitabhängigen Detektorsignale ausgewertet als auch charakteristische Größen einer Trennung verglichen. Eine solche Größe ist die Verweildauer der MNP im Trennkanal. Diese wird durch das Retentionsverhältnis R beschrieben, das in Abschnitt 2.3 als das Verhältnis von Totzeit t_0 und Retentionszeit t_R definiert ist (bzw. durch die zugehörigen Volumina $V = t \cdot \dot{V}_\mathrm{Det}$). Für das Elugramm der Online-Messung mittels MPS und UV/Vis wird t_R für die Maxima des Messsignals bestimmt. Eine weitere Größe bzw. ein entscheidendes Qualitätskriterium[109] von Trennverfahren ist die Wiederfindungsrate. Sie ergibt sich aus dem Verhältnis von injizierter Masse m_0 und ermittelter Masse m. Die Masse m (Fe) wird dabei durch Integration des Konzentrationssignals aus dem kalibrierten UV/Vis-Signal bestimmt (siehe Abschnitt 7.3.3). Zusätzlich erfolgt der Vergleich von injizierter zu detektierter MNP-Menge mittels Online-MPS. Dazu wird die Probe vor der Trennung mittels MPS im Einzelproben-Modus gemessen und $A_{3,0}$ bestimmt (gleiche Menge und Konzentration wie bei der Trennung). Die mittels Online-MPS detektierte Gesamtmenge bei der Trennung wird durch Integration des Messsignals A_3 bestimmt:

$$A_{3,\Sigma} = \frac{1}{V_\mathrm{mess}} \int_{V_\mathrm{E}} A_3 \mathrm{d}V_\mathrm{E}. \tag{8.1}$$

Dabei stellt V_mess das effektive Messvolumen der Flusszelle von 29 µL entsprechend der Detektorspezifikationen dar (siehe Tabelle 6.3).

8.2.1 Zusammensetzung des Trägermediums bei der AF^4

Die Zusammensetzung des Trägermediums beeinflusst maßgeblich die Wechselwirkungseffekte zwischen den MNP [80] sowie zwischen MNP und Membran während der Trennung [237]. Die Variation der elektrostatischen Wechselwirkung kann über die Ionenkonzentration des Mediums eingestellt werden (siehe Abschnitt 2.2.10). Zur Kontrolle der Wechselwirkungseffekte kommen aber auch Tensidlösungen in Frage [161]. In dieser Arbeit werden Salzlösungen mit Natriumnitrat ($NaNO_3$), Natriumchlorid (NaCl) und Ammoniumnitrat (NH_4NO_3) sowie Lösungen mit dem anionischen Tensid FL-70® (Fisherbrand®, *Fisher Scientific*) hergestellt und bei der Trennung getestet. Da die AF^4-Experimente mit einem hohen Zeitaufwand verbunden sind, wird eine Vorabuntersuchung durchgeführt. Durch Berechnungen der Wechselwirkung in Abhängigkeit der Ionenkonzentration und Offline-MPS-Messungen kann der Einfluss des Mediums auf die AF^4 von MNP näherungsweise bestimmt werden, bevor die AF^4-Experimente erfolgen. Dies ist in den folgenden Abschnitten gezeigt.

8.2.1.1 Berechnung der notwendigen Ionenkonzentration

Die Berechnung der Wechselwirkungsenergie in Abhängigkeit der Ionenkonzentration erfolgt auf Grundlage der DLVO-Theorie (siehe Abschnitt 2.2.10) unter Berücksichtigung der elektrostatischen, sterischen, *Van-der-Waals*- und magnetischen Dipol-Dipol-Wechselwirkungsenergie. Diese einzelnen Energiebeiträge werden für die interpartikuläre Wechselwirkung zwischen den MNP sowie für

[109] Zwei weitere Kriterien für die Evaluation von chromatographischen Trennungen sind die Selektivität und der Auflösungsfaktor. Diese geben Auskunft über die Leistungsfähigkeit des Verfahrens bei der Trennung von zwei Komponenten [209].

https://doi.org/10.7795/110.20250911

die Wechselwirkung der MNP mit einer Membran aus RC bilanziert. Die Modellierung erfolgt für die große Population von DD (siehe Tabelle 8.1), dessen mittleres magnetisches Moment aus den M-H-Daten abgeleitet wird: $\overline{\mu} = M_S \frac{\pi}{6} \overline{d_{K,m}}^3$. Für die Berechnung der Hüllschichtdicke der MNP werden die Daten aus DLS und TEM herangezogen: $\delta_H = (\overline{d_{TEM}} - d_{z\text{-}Av})/2$.

In Abbildung 8.2a ist der *Debye-Hückel*-Parameter $1/\kappa$ als Funktion der Ionenkonzentration c_I gezeigt. Dieser Parameter gibt an, wie groß die Ausdehnung der Ionenschicht um ein MNP ist. Es ist zu erkennen, dass die Ionenschicht durch eine höhere c_I im Medium deutlich reduziert werden kann. Die waagerechte Strich-Punkt-Linie markiert dabei den mittleren Partikelabstand von DD, wenn eine übliche Eisenkonzentration von $c(\mathrm{Fe}) = 10$ mmol/L bei der AF^4 injiziert wird. Durch die Fokussierung steigt die Konzentration um etwa drei Größenordnungen (siehe Abschnitt 3.5). Mit der resultierenden Konzentration im Trennkanal kann mithilfe von Gleichung (3.3) das Einheitsvolumen V_{EZ} berechnet werden, das ein MNP belegt. Für den mittleren Partikelabstand folgt dann[110]: $\langle s \rangle = \sqrt[3]{V_{EZ}} - d_K$. Demzufolge beträgt der mittlere Abstand von MNP aus Magnetit mit einer Kerngröße von 48 nm näherungsweise 25 nm. Wie in Abbildung 8.2a gezeigt, sollte c_I des Trägermediums größer als 0.6 mmol/L sein, damit sich die Elektronenwolken von zwei MNP nicht zu stark überlappen und die MNP während der Fokussierung das angestrebte Konzentrationsprofil schneller erreichen.

Eine höhere Ionenkonzentration führt jedoch zu einer geringeren Energiebarriere der Wechselwirkung. Dieser Zusammenhang ist in Abbildung 8.2b für den Abstand s der Oberflächen von zwei Partikelkernen, bzw. in Abbildung 8.2c für den Abstand von Partikelkern und Membran gezeigt. Die Energiebarriere E_{PP} zwischen zwei Partikeln ist bei $c_I \approx 8$ mmol/L so gering, dass sie mit hoher Wahrscheinlichkeit durch E_{th} überwunden werden kann (siehe Abschnitt 2.2.10). Darüber hinaus ist

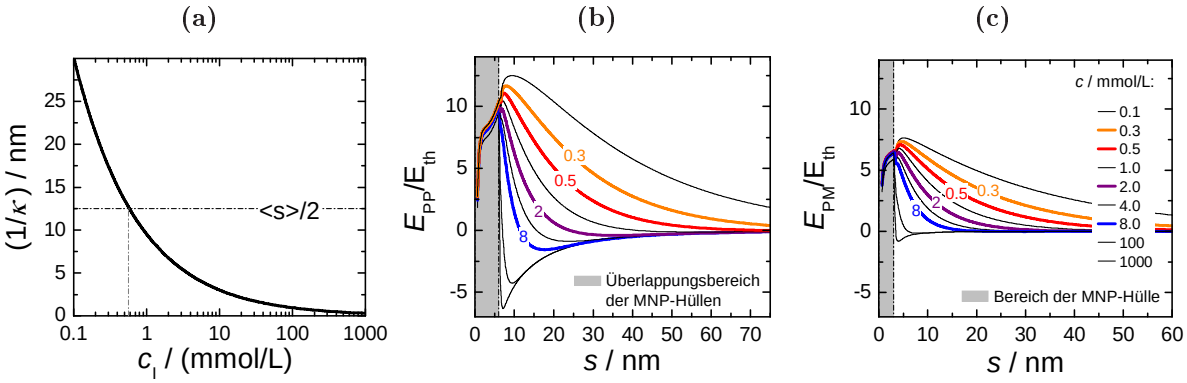


Abbildung 8.2: **a**) Die Ausdehnung der Ionenschicht um ein MNP wird durch den *Debye-Hückel*-Parameter $1/\kappa$ repräsentiert. Dieser ist in Abhängigkeit der Ionenkonzentration c_I aufgetragen. Die waagerechte Strich-Punkt-Linie markiert den halben mittleren Abstand von zwei MNP ($d_K = 48$ nm, Magnetit), wenn die Konzentration im Fokussierungsvolumen einen Wert von 10 mol/L erreicht. **b**) Verhältnis von interpartikulärer Wechselwirkungsenergie E_{PP} und thermischer Energie E_{th} des Systems in Abhängigkeit des Abstandes der Oberflächen des Partikelkerns von DD. **c**) Verhältnis von Partikel-Membran-Wechselwirkungsenergie E_{PM} und thermischer Energie E_{th} des Systems in Abhängigkeit des Abstandes von RC-Membran und Oberfläche des Partikelkerns von DD[111].

[110] Die Berechnung des mittleren Partikelabstands kann auf diesem Wege nur als überschlägige Abschätzung dienen, da die Konzentrationsverteilung im Kanal einen exponentiellen Verlauf annimmt. Zudem weisen MNP, abhängig von ihrer Größe, unterschiedliche Konzentrationsverteilungen auf.

[111] Weitere Eingangsparameter der Modellierung sind: $T = 295$ K, $\varepsilon_r = 78$, $\varepsilon_0 = 8.86$ pC/V/m, $A_{KK} = 23.2$ J von Magnetit nach [238], $A_{HH} = 7.9$ J für Kohlenwasserstoffe nach [239], $E_{ela} = 10^6$ Pa nach [148], $\zeta = -10$ mV für RC-Membran nach [240], $\zeta = -40$ mV für DD gemäß Tabelle 8.1.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

für $c_\mathrm{I} > 8$ mmol/L im Bereich der Kontaktebene der MNP-Hüllen die Wechselwirkungsenergie negativ, da die magnetische Wechselwirkung der MNP-Kerne dominiert. Ab dieser Ionenkonzentration ist die Wahrscheinlichkeit der Aggregation von MNP deutlich erhöht. Dagegen ist die Energiebarriere der Membran E_PM generell sehr gering. Ursache dafür ist das niedrige Zetapotenial von RC. Dies hat eine geringere elektrostatische Abstoßung der MNP zur Folge. Für sehr kleine Abstände s kann bei hohen Ionenkonzentration c_I die *Van-der-Waals*-Wechselwirkung eine irreversible Adhäsion der MNP an der Membran verursachen.

Aus den Berechungen lässt sich folgern, dass das Trägermedium bei der AF^4 eine Ionenkonzentration von $c_\mathrm{I} > 0.6$ mmol/L aufweisen sollte, damit die Trennung von MNP erfolgen kann. Dabei sollte beachtet werden, dass MNP bei sehr hohen Konzentrationen $c_\mathrm{I} > 8$ mmol/L aufgrund der magnetischen Dipol-Dipol-Wechselwirkung zur Aggregation neigen. Auch die Wahrscheinlichkeit für eine irreversible Adhäsion der MNP an der Membran wird bei hohen Ionenkonzentration erhöht. Durch die Verwendung von anionischen Tensiden könnte der Abstand zwischen Membran und MNP vergrößert und die Wechselwirkung dadurch reduziert werden.

8.2.1.2 Messung des Aggregationsverhaltens von MNP in unterschiedlichen Trägermedien mittels MPS und DLS

Um eine Obergrenze der Ionenkonzentration für die AF^4-Methodenentwicklung experimentell festzulegen, wird das Aggregationsverhalten der MNP in Abhängigkeit von c_I mit MPS und DLS im Einzelproben-Modus untersucht. Dazu werden die MNP-Systeme in unterschiedlichen Salzlösungen (NH_4NO_3 und $NaNO_3$) mit einer Ionenkonzentration c_I von 0.12 mmol/L bis 1.1 mol/L suspendiert, wobei die resultierende Eisenkonzentration bei allen Proben bei $c\,(\mathrm{Fe}) = 1.6$ mmol/L liegt. Nach 5 min werden die Proben mittels MPS ($B_\mathrm{p} = 25$ mT) und DLS gemessen. Die gemessenen Größen (A_3, d_hyd) werden normiert auf den jeweiligen Messwert in reinem aq. dest. ($A_{3,0}$, $d_{\mathrm{hyd},0}$).
Abbildung 8.3a zeigt $A_3/A_{3,0}$ in Abhängigkeit von c_I. Darin ist zu erkennen, dass das MPS-Signal von HK ab $c_\mathrm{I} \approx 5$ mmol/L mit zunehmendem c_I um bis zu 80% stark abnimmt. Für RV und DD

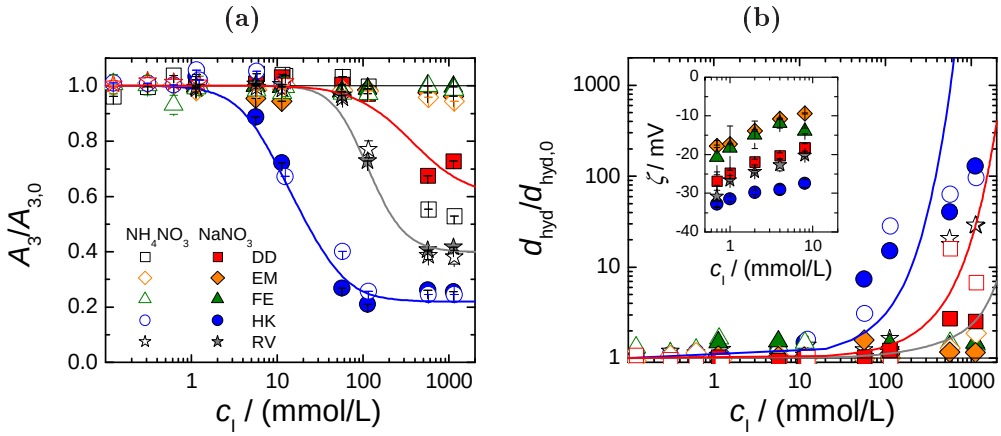


Abbildung 8.3: a) MPS-Messung von HK, DD, RV, EM und FE in aq. dest. mit unterschiedlichen Ionenkonzentration ($NaNO_3$ ausgefüllte Symbole, NH_4NO_3 leere Symbole). Das gemessene MPS-Signal A_3 wird normiert auf das jeweilige Signal der MNP in reinem aq. dest. $A_{3,0}$. **b**) Hydrodynamische Größe d_hyd der MNP in Abhängigkeit der Ionenkonzentration c_I normiert auf $d_{\mathrm{hyd},0}$ in reinem aq. dest. von HK, DD, RV, EM und FE. Die eingezeichneten Linien in beiden Abbildungen dienen der besseren Blickführung und stellen keinen funktionalen Zusammenhang dar.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

setzt diese Signalabnahme erst ab $c_I \approx 50$ mmol/L ein. FE und EM zeigen dagegen keine Änderung von A_3 im Vergleich zum jeweiligen Ausgangszustand. Ein Unterschied zwischen den verwendeten Salzlösungen ($NaNO_3$ und NH_4NO_3) wird nicht festgestellt.
Auch in der DLS-Messung zeigt sich die starke Abhängigkeit von c_I. Die hydrodynamische Größe von HK, RV und DD nimmt dabei für $c_I > 8$ mmol/L um mehrere Größenordnungen zu. Für EM und FE kann dagegen keine signifikante Zunahme der Größe beobachtet werden. Das gemessene Zetapotential zeigt den signifikanten Einfluss der Ionenkonzentration auf das elektrische Potential der MNP, das mit zunehmendem c_I kleiner wird (siehe Nebengrafik der Abbildung 8.3b) und dadurch die Aggregation der MNP begünstigt (siehe Abschnitt 8.2.1.1).
Diese Untersuchung wird auch in unterschiedlichen Konzentrationen von FL-70® durchgeführt. Im Bereich der untersuchten Volumenanteile von 0.08% bis 3.4% kann weder mit MPS, noch mit DLS eine Veränderung der MNP festgestellt werden (siehe Abbildung A.8).

Die experimentellen Ergebnisse bei der Untersuchung des Aggregationsverhaltens von MNP in Salzlösungen bestätigen die Resultate der Modellierung (siehe Abschnitt 8.2.1.1). Oberhalb von $c_I \approx 8$ mmol/L erfolgt eine Aggregation von MNP, wenn diese große magnetische Momente (HK, DD, RV) mit großer Dipol-Dipol-Wechselwirkung aufweisen. Aus diesem Grund wird die Ionenkonzentration bei der nachfolgenden AF^4-Methodenentwicklung nur im Bereich von $c_I \approx 0.2$ mmol/L bis 8 mmol/L variiert.
Darüber hinaus erweist sich die MPS-Methode zur Voruntersuchung des Aggregationsverhaltens von MNP in unterschiedlichen Medien als hilfreich. Zwar ist die Empfindlichkeit der MPS für die Aggregation im Vergleich zur DLS geringer, dafür können jedoch Untersuchungen auch in trüben Medien durchgeführt werden [80, 219]. Für diesen Fall sind Lichtstreumethoden in ihrer Leistungsfähigkeit beschränkt. Darüber hinaus ist der Dynamikbereich der MPS-Methode wesentlich größer, so dass auch Messungen bei sehr hohen Konzentrationen möglich sind.

8.2.1.3 Einfluss des Trägermediums auf die Trennung von MNP

Die Untersuchung der Wechselwirkung während der Trennung der MNP erfolgt in Trägerflüssigkeiten mit unterschiedlichen Ionenkonzentration. Dazu werden $NaNO_3$, NH_4NO_3 und NaCl verwendet. Auf Grundlage der vorangegangenen Untersuchungen wird c_I zwischen 0.03 mmol/L und 8 mmol/L variiert. Zusätzlich werden Trennungen mit unterschiedlichen Volumenanteilen des Tensids FL-70® durchgeführt (0.005% bis 0.5%). Um die Dauer der Trennung zu reduzieren, wird der Startwert für die Querströmung $\dot{V}_\perp = 0.9$ mL/min im Verlauf der Experimente reduziert. Der zeitabhängige Verlauf ist in den jeweiligen Abbildungen dargestellt (z.B. Abbildung 8.4a, oben). Bei den Experimenten werden 20.1 µL von DD mit einer Eisenkonzentration von $c(\mathrm{Fe}) = 12$ mmol/L eingesetzt und über einen Zeitraum von $t_{\mathrm{Fok}} = 3$ min im Trennkanal fokussiert.

AF^4 mit unterschiedlichen Salzlösungen

Abbildung 8.4a zeigt den Verlauf der Amplitude A_3 sowie der Phase φ_3 der dritten Harmonischen des MPS-Signals während der Trennung in Abhängigkeit vom Elutionsvolumen $V_E = t \cdot \dot{V}_{\mathrm{Det}}$. Es ist zu erkennen, dass bei Verwendung von reinem aq. dest. als Trägerflüssigkeit keine Trennung der MNP erfolgt, d.h. die Elution direkt nach dem Totvolumen $V_0 = 1$ mL stattfindet (siehe graue Symbole). Erst die Zugabe von $NaNO_3$ zum Trägermedium kann das Retentionsverhalten der MNP maßgeblich beeinflussen. Für c_I bis 2 mmol/L wird der Abstand zu V_0 und die maximale Amplitude A_3 größer. Für $c_I = 8$ mmol/L nimmt die maximale Signalamplitude wieder ab. Darüber hinaus wird in allen Experimenten ein geringer Anteil von MNP direkt nach dem Totvolumen V_0 gemessen.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

Auch das Phasensignal φ_3 wird durch Zugabe von $NaNO_3$ beeinflusst. Kleine MNP erzeugen ein deutlich geringeres MPS-Signal als die ungetrennten Probenanteile bei V_0 (siehe Abschnitt 4.2.1). Daher ist eine Trennung der beiden Anteile besonders wichtig. So ist auch die Überlagerung der Verteilungen gering. Bei $c_I = 0.3$ mmol/L ist der Einfluss der ungetrennten Anteile noch zu stark, wodurch der kleinste gemessene Phasenversatz bei $|\varphi_3| = 2°$ liegt. Erst bei höheren Werten von c_I wird der kleinste mögliche Phasenversatz von 0° gemessen. In aq. dest. erfolgt keine Trennung der Probenbestandteile, weshalb nur der Wert von φ_3 der Ausgangslösung gemessen wird (vergleiche Tabelle A.10 im Anhang).

In Abbildung 8.4b (oben) ist der Verlauf der Eisenkonzentration $c(\mathrm{Fe})$ während der Trennung dargestellt. Wie bei der MPS-Messung zeigt sich auch im Verlauf von $c(\mathrm{Fe})$ eine signifikante Verbesserung der Trennung, wenn c_I erhöht wird. So kann durch die höhere Trennschärfe auch die bimodale Verteilung der MNP in DD erfolgreich bestätigt werden (siehe Abschnitt 8.1). Besonders klar ist die Trennung der kleinen Partikelpopulation von dem Anteil der ungetrennten Probe bei V_0 zu erkennen. Wie bei der Online-MPS-Messung zeigt sich die Signalabnahme für die Trennung mit höchster Ionenkonzentration. Dabei wird deutlich, dass sich der Probenverlust im Wesentlichen auf den zweiten Peak beschränkt. Dieser enthält verfahrensbedingt hydrodynamisch große Partikel, die im Trennkanal den geringsten mittleren Abstand l zur Membran aufweisen. Aufgrund der reduzierten elektrostatischen Stabilisierung durch die hohe Salzkonzentration (siehe Abschnitt 8.2.1.1) ist eine Adhäsion der MNP an der Membran daher wahrscheinlich. Darüber hinaus ist für Trennungen mit $c_I > 4$ mmol/L eine irreversible Erhöhung des Basisliniensignals vom Mehrwinkellichtstreu-

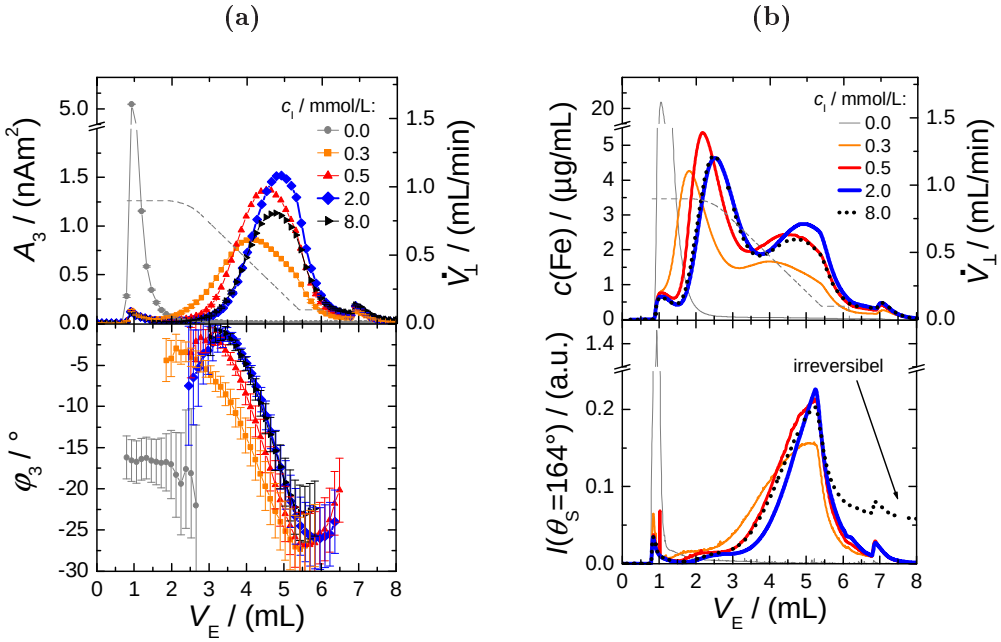


Abbildung 8.4: a) AF^4-Elugramm der Amplitude A_3 (oben) und der Phase φ_3 (unten) aus der Online-MPS-Messung ($B_p = 25$ mT). Die Trennung von DD erfolgt in unterschiedlichen Verdünnungen von $NaNO_3$ um den Einfluss der Ionenkonzentration c_I auf die AF^4 zu untersuchen. Die grauen Symbole zeigen das AF^4-Elugramm von DD in reinem aq. dest. ohne weitere Zusätze. Die gestrichelte Linie markiert das programmierte Querflussprofil während der Trennung mit einem linearen Abfall nach $V_E = 2$ mL. **b**) AF^4-Elugramme der Konzentration (oben) und des Streulichtsignals bei einem Winkel von $\theta_S = 154°$ (unten), die mittels Spektrophotometrie (UV/Vis; $\lambda = 280$ nm) und statischer Mehrwinkellichtstreuung (MALS; $\lambda = 532$ nm) gemessen werden.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

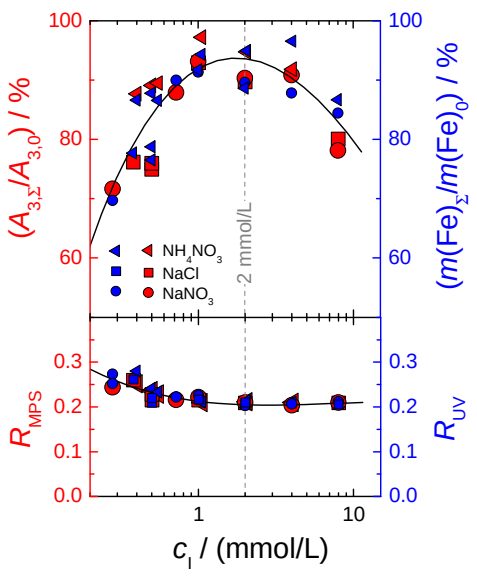


Abbildung 8.5: Oben: Wiederfindungsrate von MNP nach der AF^4 in Abhängigkeit der Ionenkonzentration c_I bei Verwendung unterschiedlicher Salzlösungen. Es werden dazu Verdünnungen von $NaNO_3$ (Kreise), NaCl (Quadrate) und NH_4NO_3 (Dreiecke) verwendet. Die Wiederfindungsrate wird aus den Messsignalen der Online-MPS- (rot) und der UV/Vis-Messung abgeleitet. **Unten:** Retentionsverhalten von MNP, ermittelt aus der Online-MPS- (rot) und UV/Vis-Messung (blau) in Abhängigkeit der verwendeten Ionenkonzentration c_I. Die eingezeichneten Linien (schwarz) dienen der besseren Blickführung und stellen keinen funktionalen Zusammenhang dar.

Detektor (MALS-Detektor) bei großen Streulichtwinkeln zu erkennen. Dies wird auf die Adhäsion von MNP an der Oberfläche der MALS-Flusszelle zurückgeführt[112] (siehe Abbildung 8.4b, unten). Die Experimente erfolgen durch Zugabe unterschiedlicher Salze ($NaNO_3$, NaCl, NH_4NO_3) zum Trägermedium. Die ermittelten Wiederfindungsraten $A_{3,\Sigma}/A_{3,0}$ und $m\,(\mathrm{Fe})_\Sigma\,/m\,(\mathrm{Fe})_0$ sowie Retentionsverhältnisse R_UV und R_MPS der MPS- und UV/Vis-Detektion sind in Abbildung 8.5 in Abhängigkeit der verwendeten Ionenkonzentration dieser Salze dargestellt. Der Abbildung kann entnommen werden, dass die Trennung der MNP hauptsächlich durch den Anteil der Ionen und nicht durch die Art der Salzverbindung beeinflusst wird. Die Quantifizierung der detektierten MNP-Menge ergibt, dass bei $c_\mathrm{I} \approx 2$ mmol/L der größte Anteil der applizierten MNP-Menge die Trennsäule im Beobachtungszeitraum wieder verlässt. Dabei stimmen die mittels Online-MPS und UV/Vis quantifizierten MNP-Mengen überein. Es zeigt sich weiterhin, dass für $c_\mathrm{I} > 1$ mmol/L mit dem verwendeten Querfluss-Programm keine weitere Erhöhung der Verweildauer von MNP (bzw. Reduzierung von R) im Kanal durch Zugabe von Salz möglich ist. Das Retentionsverhältnis des Maximums vom MPS-Signal R_MPS entspricht dabei R_UV der zweiten (größeren) Population aus der UV/Vis-Messung (siehe Abbildung 8.4, unten).

AF^4 mit unterschiedlichen Tensidlösungen

In Abbildung 8.6a sind A_3 und φ_3 in Abhängigkeit von $V_\mathrm{E} = t \cdot \dot{V}_\mathrm{Det}$ für die Trennungen von DD in FL-70® gezeigt. Die Experimente erfolgen mit dem gleichen Programm für $\dot{V}_\perp$, wie bei der Trennung in den Salzlösungen. Bei der geringsten Tensidkonzentration (orange Symbole) ist zu erkennen, dass große Anteile der Probe zusammen mit dem *void peak* direkt nach dem Totvolumen V_0 den Kanal verlassen. Höhere Konzentrationen $c_V > 0.02\%$ führen indes zu einer deutlich besseren Trennung der MNP. Dies zeigt sich auch im Phasensignal. Der messbare Bereich von φ_3 ist für $c_V = 0.2\%$ am größten. Dies spricht für eine erfolgreiche Trennung mit hoher Trennschärfe. Durch Zugabe von Salz erhöht sich die Verweildauer im Kanal zusätzlich (siehe schwarze Symbole).
In Abbildung 8.4b (unten) ist das Retentionsverhältnis R der MNP in Abhängigkeit von c_V gezeigt. Es ist zu erkennen, dass R mit zunehmender c_V sinkt und ab etwa 0.2% ein konstantes Niveau von $R = 0.22$ erreicht. Dabei stimmen R_MPS und R_UV wie bei der Messung in den Salzlösungen überein.

[112] Durch mehrere Spülungen der Flusszelle mit konzentrierter Salpetersäure können die MNP aufgelöst und der Ausgangszustand wiederhergestellt werden.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

Durch Zugabe von $NaNO_3$ kann R weiter reduziert werden. In Abbildung 8.4b (oben) ist zusätzlich die Wiederfindungsrate der unterschiedlichen Experimente in Abhängigkeit von c_V dargestellt. Der geringste Probenverlust findet demzufolge zwischen $c_V \approx 0.02\%$ und 0.2% statt und kann auch durch Zugabe von $NaNO_3$ nicht signifikant reduziert werden.

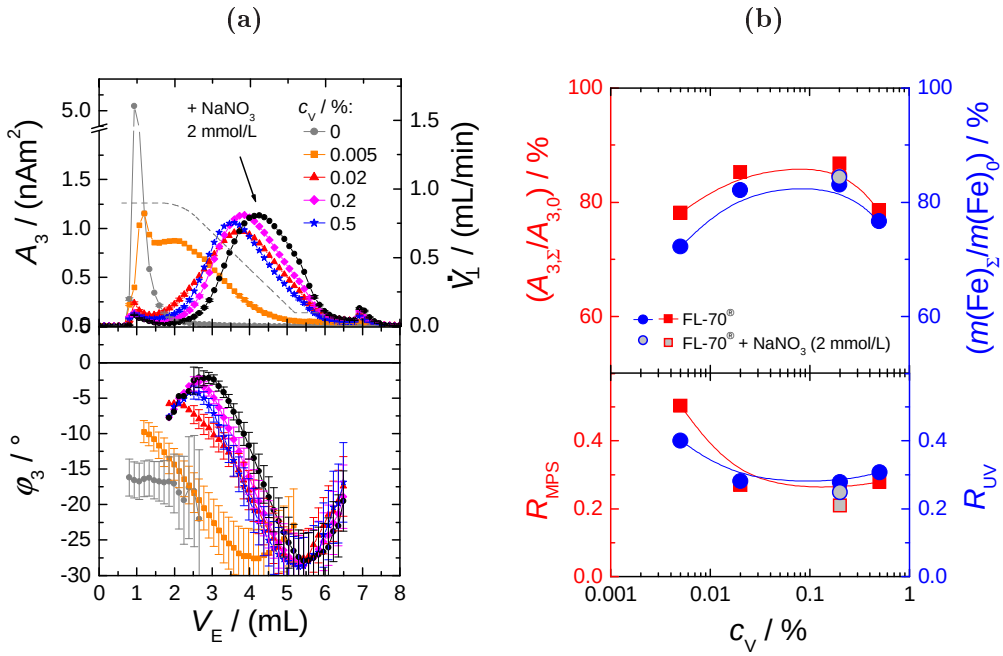


Abbildung 8.6: **a**) AF^4-Elugramm der Amplitude A_3 (oben) und der Phase φ_3 (unten) aus der Online-MPS-Messung ($B_p = 25$ mT). Die Trennung von DD erfolgt in unterschiedlichen Verdünnungen des Tensids FL-70® (farbige Symbole) sowie 0.2% FL-70® mit 2 mmol/L $NaNO_3$ (schwarze Symbole). Die Amplitude A_3 (oben) und die Phase φ_3 (unten) der dritten Harmonischen werden bei einer Anregungsamplitude von $B_p = 25$ mT gemessen. Die grauen Symbole zeigen das AF^4-Elugramm von DD in reinem aq. dest. ohne weitere Zusätze. Die gestrichelte Linie markiert das programmierte Querflussprofil während der Trennung mit einem linearen Abfall nach $V_E = 2$ mL. **b**) Oben: Wiederfindungsrate der MNP ermittelt aus der Online-MPS- (rot) und UV/Vis-Messung (blau) für Trennungen mit unterschiedlichem Volumenanteil von FL-70®. Unten: Retentionsverhältnis R beim Maximalwert von A_3 (rot) und beim zweiten Maximum des Konzentrationssignals (blau). Die grau gefüllten Symbole markieren den Wert für FL-70® mit 2 mmol/L $NaNO_3$. Die eingezeichneten Linien (rot und blau) in beiden Abbildungen dienen der besseren Blickführung und stellen keinen funktionalen Zusammenhang dar.

Die Untersuchung des Einflusses der Ionenkonzentration im Trägermedium auf die Trennqualität bestätigt die Ergebnisse aus der Modellierung und der Einzelproben-Messung von MNP. Mithilfe der Online-MPS-Messung wird bestimmt, dass für die AF^4 von DD die optimale Ionenkonzentration im Trägermedium bei $c_I = 2$ mmol/L liegt. Auch beim Einsatz einer tensidhaltigen Lösung (optimaler Volumenanteil 0.2%) führt eine Ionenkonzentration von $c_I = 2$ mmol/L zu einer besseren Trennqualität. Diese Kombination der beiden Zusätze wird auch im Hinblick auf den Schutz der Anlage bevorzugt (z.B. Alterung der Membran, Adhäsion von MNP an Oberflächen).
Es kann zusätzlich gezeigt werden, dass die Online-MPS-Messung zu den gleichen Resultaten für die Wiederfindungsrate der MNP führt wie die konventionelle Messung mittels UV/Vis. Die Online-MPS-Messung eignet sich daher sowohl zur quantitativen Überprüfung der Trennqualität, als auch zur magnetischen Charakterisierung der MNP.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

8.2.2 Dauer der Fokussierung

Während der Fokussierung bildet sich der Gleichgewichtszustand des Konzentrationsprofils der Partikel im Trennkanal aus. Wird die Fokussierung zu früh abgebrochen, ist die Trennung unvollständig und das Elugramm verschmiert. Dagegen kann eine zu lange Fokussierung die Wechselwirkung von Partikeln und Membran begünstigen. Bei Tensid-Lösungen können sich außerdem Mizellen bilden, die aufgrund ihrer geringen Größe schnell eluieren und das Signal kleinerer Partikelpopulationen überlagern.
Der Einfluss der Fokussierung auf die AF^4 von DD wird für Fokussierungszeiten t_{Fok} von 3 min bis 13 min mittels Online-MPS untersucht. Bei den Experimenten werden 20.1 µL von DD mit einer Eisenkonzentration von $c\,(\mathrm{Fe}) = 12$ mmol/L eingesetzt. Die Trennungen erfolgen in aq. dest. mit 0.2% FL-70® und 2 mmol/L $NaNO_3$.

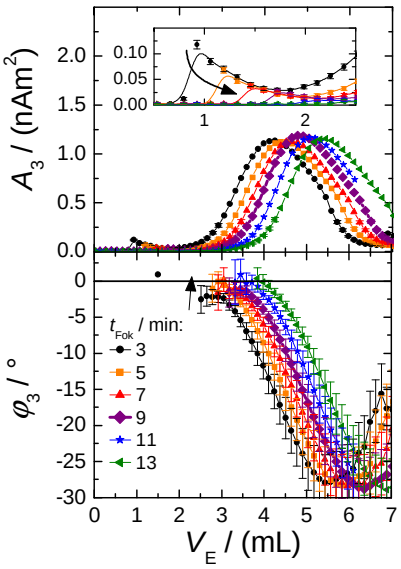


Abbildung 8.7: AF^4-Elugramm der Amplitude A_3 (oben) und der Phase φ_3 (unten) aus der Online-MPS-Messung ($B_{\mathrm{p}} = 25$ mT). Die Trennung von DD erfolgt bei unterschiedlichen Fokussierungszeiten t_{Fok}. Die Nebengrafik (oben) zeigt den Bereich des AF^4-Elugramms von A_3 zwischen $V_{\mathrm{E}} = 0.5$ mL und 2.5 mL in 17-facher Vergrößerung. Die Pfeile zeigen die Entwicklung der Signale mit zunehmender Fokussierungsdauer.

Durch die Verlängerung von t_{Fok} kann der *void peak* deutlich reduziert werden, so dass die MPS-Amplitude A_3 von 0.1 nAm^2 für $t_{\mathrm{Fok}} = 3$ min bis auf 0.07 nAm^2 für $t_{\mathrm{Fok}} = 13$ min abnimmt. Dieses Verhalten des MPS-Signals ist in Abbildung 8.7 dargestellt und in der Nebengrafik für den Bereich des Totvolumens V_0 entsprechend hervorgehoben. Darüber hinaus ist dem Phasenverlauf zu entnehmen, dass insbesondere zur Messung kleiner MNP (mit geringer Phase) eine lange Fokussierung von Vorteil ist. Dies zeigt sich darin, dass der geringste Phasenversatz $|\varphi_3| = 0°$ erst ab $t_{\mathrm{Fok}} = 9$ min gemessen wird. Für geringere t_{Fok} ist das Signal der kleinen MNP noch zu stark vom Anteil ungetrennter MNP überlagert. Die Wiederfindungsrate der Experimente wird mit MPS bestimmt und liegt bei 86 (2) % (UV/Vis: 82.5 (7) %).
Es ist gezeigt worden, dass die Trennung von MNP durch eine längere Fokussierungsdauer verbessert wird. Für die darauf folgenden Trennungen wird $t_{\mathrm{Fok}} = 9$ min gewählt, da für längere Zeiten keine signifikante Verbesserung der Trennqualität mehr beobachtet wird.

8.2.3 MNP-Konzentration

Die Überladung des Trennkanals mit MNP kann zu einer verfrühten Elution der Probe führen. Eine Überladung entsteht, wenn die freie Weglänge der Partikel so gering ist, dass entweder das

https://doi.org/10.7795/110.20250911

charakteristische Konzentrationsprofil im Trennkanal nicht ausgebildet werden kann oder die interpartikuläre Wechselwirkung zur Aggregation der Partikel führt. Entsprechend Abschnitt 8.2.1.1 sind diese Effekte besonders für MNP mit großem magnetischen Moment und langreichweitiger Dipol-Dipol-Wechselwirkung relevant. Dennoch ist eine hohe Konzentration für die Trennung wünschenswert, um auch signalschwache MNP (z.B. kleine magnetische Momente) nachweisen zu können.
Um den Einfluss der MNP-Konzentration auf die AF^4 von DD zu untersuchen, werden unterschiedliche Konzentrationen von $c\,(\mathrm{Fe}) = 1$ mmol/L bis 98 mmol/L bei der Trennung eingesetzt ($V = 20.1$ µL). Die Trennungen erfolgen in aq. dest. mit 0.2% FL-70® und 2 mmol/L $NaNO_3$ und einer Fokussierungszeit von $t_{\mathrm{Fok}} = 9$ min.
Abbildung 8.8 zeigt das Online-MPS-Signal (A_3, φ_3) in Abhängigkeit des Elutionsvolumens für die unterschiedlichen Konzentrationen von DD nach der AF^4. Zur besseren Darstellung der konzentrationsabhängigen Amplitude A_3 wird diese normiert auf das integrale Detektorsignal $A_{3,\Sigma}$. Bei der geringsten Konzentration $c\,(\mathrm{Fe}) = 1$ mmol/L beträgt die Breite des Detektorsignals A_3 bei halber Höhe 1.7 mL. Bei Verwendung höherer Konzentrationen ist der gemessene Signalverlauf deutlich breiter. Bei $c\,(\mathrm{Fe}) = 98$ mmol/L wird eine Breite von 2 mL bestimmt. Dies ist darauf zurückzuführen, dass vor allem hydrodynamisch große MNP im Trennkanal das angestrebte Konzentrationsprofil nicht erreichen und daher zusammen mit den kleineren Partikelgrößen eluieren. Aus diesem Grund ist auch der Phasenversatz der kleineren Partikelpopulation größer als bei der Trennung mit geringeren MNP-Konzentrationen. Dies ist auch in der Nebengrafik von Abbildung 8.8 (oben) für das normierte UV/Vis-Signal zu sehen. Mit zunehmender MNP-Konzentration wird auch das Messsignal der kleinen Population größer, wohingegen der Anteil der großen Population abnimmt (siehe Pfeile in der Abbildung). Aufgrund der geringen Detektorsignale bis $c\,(\mathrm{Fe}) = 4$ mmol/L und der resultierenden hohen Unsicherheit kann die Phase nur in einem geringen Bereich ausgewertet werden. In diesem Bereich wird kein Unterschied zur Phase bei der Trennung mit $c\,(\mathrm{Fe}) = 35$ mmol/L festgestellt.

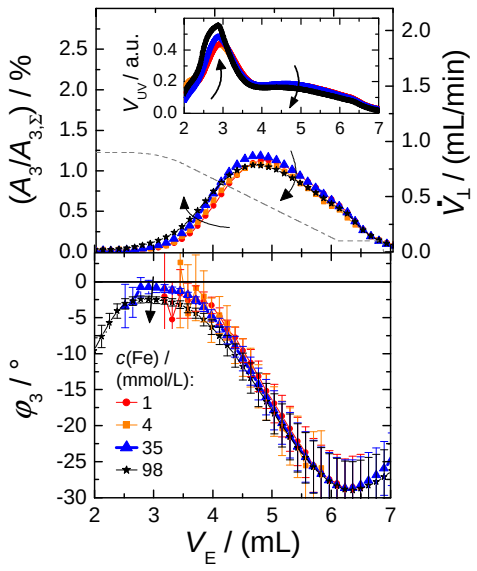


Abbildung 8.8: AF^4-Elugramm der Amplitude A_3 (oben) und der Phase φ_3 (unten) aus der Online-MPS-Messung ($B_p = 25$ mT). Bei der Trennung werden unterschiedliche Konzentrationen $c\,(\mathrm{Fe})$ von DD verwendet. Die gestrichelte Linie markiert das programmierte Querflussprofil während der Trennung. Die Pfeile zeigen die Entwicklung der Signale mit zunehmender MNP-Konzentration.

Für das Retentionsverhältnis wird im untersuchten Bereich von $c\,(\mathrm{Fe})$ insgesamt eine schwache Abhängigkeit festgestellt. Auch die Wiederfindungsrate aus der Online-MPS-Messung liegt bei allen Experimenten bei etwa 90 (2) % (UV/Vis: 91 (2) %).
Die Untersuchung des Einflusses der MNP-Konzentration auf die AF^4 von DD zeigt, dass für den untersuchten Bereich eine geringere Konzentration zu einer besseren Trennung der MNP führt. Um

https://doi.org/10.7795/110.20250911

eine magnetische Charakterisierung der MNP über einen breiten Größenbereich durchführen zu können, wird in den weiteren Experimenten eine MNP-Konzentration von 20 mmol/L verwendet.

8.2.4 Querflussrate

Das externe Kraftfeld zählt von den untersuchten Parametern (Querflussrate $\dot{V}_\perp$) zu den entscheidenden Variablen der AF^4, da es die Auflösung der Trennung bestimmt und in einem breiten Bereich sogar während des Experiments geändert werden kann [160]. Die Retentionszeit t_R der MNP kann bei konstanter Querflussrate $\dot{V}_\perp$ mit Gleichung (3.13) berechnet werden. Für MNP mit einer hydrodynamischen Größe von 20 nm und 60 nm ergibt sich t_R als Funktion von $\dot{V}_\perp$, wie in Abbildung 8.9 dargestellt. Diese sollen die beiden Partikelpopulationen in DD repräsentieren. Die Verringerung der bisherige Querflussrate $\dot{V}_\perp = 0.9$ mL/min (zu Beginn der Trennung) würde demnach zu einer geringeren Auflösung der zwei Partikelpopulationen in DD führen. Die Verdopplung von $\dot{V}_\perp$ ließe t_R von ca. 100 min auf 150 min ansteigen. Ist die Verweilzeit im Kanal zu lang, steigt die Wahrscheinlichkeit, dass Partikel an der Membran haften bleiben. Ist $\dot{V}_\perp$ zu niedrig, so ist der Abstand der kleinen Partikelpopulation zum *void peak* bei V_0 zu klein. Um die Trennung in einem Zeitraum unter einer Stunde durchführen zu können, wird ein Querflussprogramm $\dot{V}_\perp(t)$ mit linearem Abfall gewählt (0.056 mL/min^2). Für die Untersuchung des Einflusses von $\dot{V}_\perp(t)$ auf die Trennung von DD werden unterschiedliche Startwerte für $\dot{V}_\perp$ festgelegt: 0.6 mL/min, 0.9 mL/min und 1.2 mL/min. Abbildung 8.10 zeigt das Online-MPS-Signal (A_3, φ_3) in Abhängigkeit des Elutionsvolumens für die unterschiedlichen $\dot{V}_\perp$-Raten bei der AF^4 von DD. Es ist zu erkennen, dass die Elution der MNP mit zunehmendem $\dot{V}_\perp$ zeitlich verzögert stattfindet. Auch die Phase φ_3 der kleinen Partikelgrößen zeigt keine Veränderung bei kleinen $\dot{V}_\perp$. Dennoch ist das Detektorsignal (A_3) noch nicht abgeklungen, wenn der Querfluss das Minimum erreicht. Nach Abschalten des Querflusses ist stets ein weiterer, deutlich kleinerer Signalanstieg zu beobachten. Bei unvollständiger Trennung kommt es zur Überlagerung beider Signale, die auch mit einer Zunahme der Phase einhergehen. Als Ursache für den zweiten Peak wird vermutet, dass sich nach Abschalten des Querflusses Probenbestandteile von der Membran lösen, an der sie während der Trennung hafteten[113]. Eine Abnahme der Wiederfindungsrate wird jedoch nicht festgestellt. Sie liegt bei den Experimenten im Bereich von 88.8 (8) %.
Für die abschließende Untersuchung von RV, DD, FE und HK wird eine Querflussrate von $\dot{V}_\perp = 0.9$ mL/min als Startwert gewählt, da somit ein deutlicher Abstand zum *void peak* bei V_0 gegeben ist. Für die Trennung wird ein Querflussprogramm mit einem linearen Gradienten von 0.025 mL/min^2 verwendet. Dieser ist deutlich schwächer als bei den vorangegangenen Experimenten

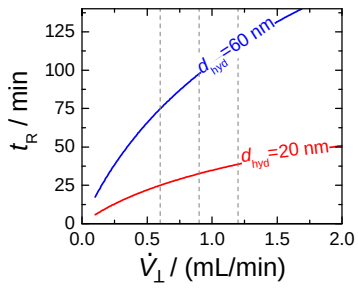


Abbildung 8.9: Modellierter Einfluss der Querströmung auf die Retentionszeit t_R von MNP mit einer Größe von $d_{hyd} = 20$ nm (rot) und 60 nm (blau) bei einer Kanalströmung von $V_{Kan} = 0.5$ mL/min. Die grauen gestrichelten Linien markieren die bei den Experimenten verwendeten Querflussraten. Weitere Annahmen: $T = 300$ K, $\eta = 1$ Pa s, $w = 500$ µm.

[113] Die Membran wird durch den Querfluss auf die poröse Fritte der Kanalunterseite gepresst. Das Abschalten des Querflusses kann dazu führen, dass sich die Membran leicht von der Fritte löst. Diese Bewegung kann wiederum dazu führen, dass sich gebundene Probenbestandteile von der Membran lösen.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

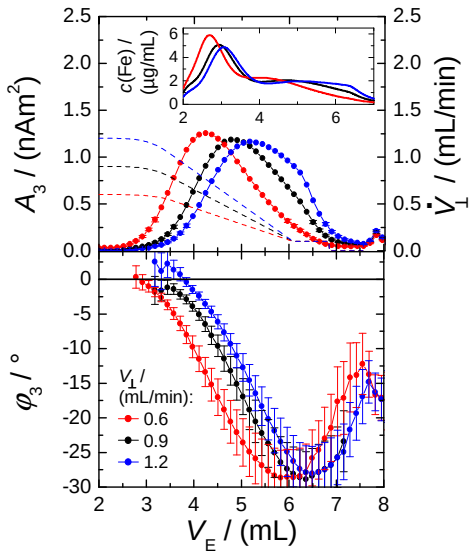


Abbildung 8.10: AF^4-Elugramm der Amplitude A_3 (oben) und der Phase φ_3 (unten) aus der Online-MPS-Messung (B_p = 25 mT). Bei der Trennung von DD werden unterschiedliche Querflussraten $\dot{V}_\perp$ verwendet (rechte Ordinate, oben). Die gestrichelten Linien markieren das jeweilige Querflussprofil während der Trennung. In der Nebengrafik ist zusätzlich das UV/Vis-Signal in Abhängigkeit des Elutionsvolumens V_E gezeigt (oben).

(vorher: 0.056 mL/min^2). Damit ist gewährleistet, dass die Elution der Probe ohne Störsignale durch Abschalten des Querflusses abgeschlossen werden kann. Die Trennung von EM erfolgt aufgrund der deutlich größeren hydrodynamischen Größe (siehe Tabelle 8.1) mit einem geringeren Startwert von $\dot{V}_\perp = 0.6$ mL/min und einem schwächeren Gradienten von 0.015 mL/min^2.

8.2.5 Reproduzierbarkeit der AF^4-MPS-Kopplung

Die Ergebnisse aus Abschnitt 8.2.1 bis 8.2.4 zeigen, dass die AF^4 empfindlich auf unterschiedliche Parameter (Medium, Konzentration, Flussbedingungen) reagiert. An dieser Stelle soll die Frage der Reproduzierbarkeit der Kopplungsmethode untersucht werden. Zu diesem Zweck werden fünf aufeinanderfolgende Trennungen von DD durchgeführt und die Unsicherheit der Amplitude und der Phase bestimmt (Vertrauensniveau $P = 90\%$).
Abbildung 8.11 zeigt die Mittelwerte von A_3 und φ_3 in Abhängigkeit des Elutionsvolumens V_E nach der AF^4 von DD (rote Kreise). Zusätzlich sind die relativen Unsicherheiten u_rel jeweils dargestellt

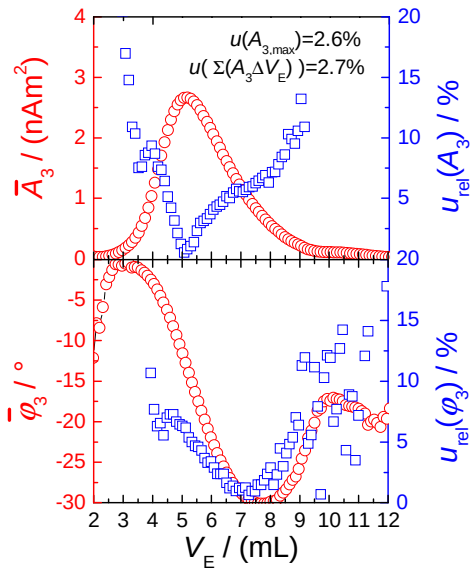


Abbildung 8.11: AF^4-Elugramm der mittleren Amplitude $\overline{A}_3$ (oben, rot) und Phase $\overline{\varphi}_3$ (unten, rot) aus der Online-MPS-Messung von fünf aufeinanderfolgenden Messungen (B_p = 25 mT). Die relative Unsicherheit u_rel (blau) wird aus der Standardabweichung der Wiederholungsmessungen ermittelt (Vertrauensniveau $P = 90\%$).

https://doi.org/10.7795/110.20250911

(blaue Quadrate). Es ist zu erkennen, dass $u_{\mathrm{rel}}(A_3)$ im Bereich des Peakmaximums minimal ist. Die Unsicherheit der Phase ist erst bei größeren MNP (Elution zu einem späteren Zeitpunkt) am geringsten. Die Unsicherheit des integralen Detektorsignals liegt unter 3% und belegt die hohe Reproduzierbarkeit des Verfahrens.

8.3 Charakterisierung unterschiedlicher MNP-Systeme mittels AF^4

Eine Fraktionierung von RV, DD, HK, EM und FE mit dem erweiterten AF^4-Multidetektor-System ist schließlich dadurch gelungen, dass die Trennparameter auf Basis der vorangegangenen Methodenentwicklung festgelegt worden sind. Dazu werden die Proben zunächst auf eine Eisenkonzentration von 20 mmol/L im Trägermedium (FL-70® 0.2% mit 2 mmol/L $NaNO_3$) verdünnt. Bei der Trennung wird ein Probenvolumen von 20.1 µL in den Trennkanal injiziert. Das verwendete Querflussprofil $\dot{V}_{\perp,1}$ ist in Abbildung 8.12 gezeigt (Startwert: 0.9 mL/min, Gradient: 0.025 mL/min^2). Für EM wird ein schwächeres Querflussprogramm $\dot{V}_{\perp,2}$ (Startwert: 0.6 mL/min, Gradient: 0.015 mL/min^2) aufgrund der breiteren Verteilung und den größeren hydrodynamischen Durchmessern gewählt. Zeitgleich zur Trennung werden die Detektorsignale von UV/Vis, MALS, MPS und DLS aufgezeichnet und ausgewertet. Der charakteristische Verlauf der normierten Detektorsignale ist in Abbildung 8.12 zusammen mit dem verwendeten Querflussprofil (graue Linie) exemplarisch für die Trennung von DD dargestellt. Aufgrund der unterschiedlichen Empfindlichkeit der jeweiligen Detektoren für bestimmte Eigenschaften der MNP (Größe, Konzentration, magnetisches Moment etc.) sind unterschiedliche Intensitätsverteilungen zu erkennen. Die Bestimmung der MNP-Größe erfolgt schließlich aus den DLS- und MALS-Signalen (siehe dazu Abschnitte 3.2.2 und 3.2.1). Dagegen kann aus dem UV/Vis-Signal nach Kalibrierung (siehe Abschnitt 7.3.3) die Eisenkonzentration abgeleitet werden. Für die Bestimmung des magnetischen Verhaltens der MNP werden A_3, A_5/A_3 sowie φ_3 des Online-MPS-Signals ausgewertet.

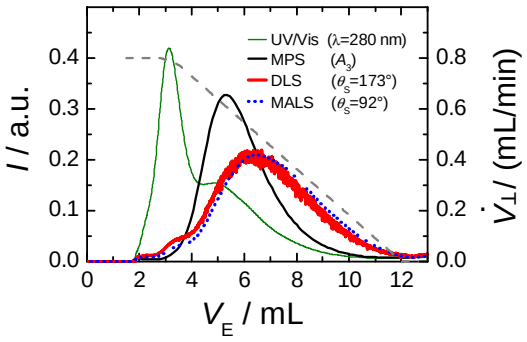


Abbildung 8.12: AF^4-Elugramme der normierten Detektor-Rohsignale (MPS: schwarz; UV/Vis: grün; DLS: rot; MALS: blau gepunktet) bei der Trennung von RV. Die Querflussrate (graue gestrichelte Linie) wird von anfänglichen 0.8 mL/min ab $V_{\mathrm{E}} = 3$ mL linear mit einem Gradienten von 0.025 mL/min^2 reduziert.

8.3.1 Online-Größenbestimmung während der AF^4

Bei allen durchgeführten Fraktionierungen ist ein linearer Anstieg der hydrodynamischen Größe d_{hyd} mit dem Elutionsvolumen V_{E} festzustellen (siehe Abbildung 8.13a). Der Volumenanteil von MNP der eluierenden Größenfraktionen ist dabei sehr unterschiedlich für die jeweiligen MNP-Systeme. Durch Auftragen der gemessenen Eisenkonzentration $c(\mathrm{Fe})$ gegen d_{hyd} kann die volumengewichtete Verteilung der hydrodynamischen Größen dargestellt werden. Diese wird mit einer logarithmischen Normalverteilung (Gleichung (2.18)) angepasst, um die mittlere hydrodynamische Größe und Breite der Verteilung für jedes MNP-System zu ermitteln. Die Resultate der Kurvenanpassung sind in

https://doi.org/10.7795/110.20250911

Tabelle 8.2 festgehalten. Durch die Kopplung von AF^4 und DLS ist es möglich für DD und RV eine bimodale Verteilung von d_{hyd} messtechnisch zu erfassen. Im Gegensatz dazu kann diese Verteilung durch die DLS-Messung an der ungetrennten MNP-Probe nicht aufgedeckt werden (siehe Abschnitt 8.1). Dies liegt daran, dass das DLS-Signal proportional zur sechsten Potenz von d_{hyd} ist und ein MNP der großen Population etwa die gleiche Signalintensität aufweist wie 500 MNP der kleinen Population (siehe Abschnitt 3.2.2). Die hydrodynamisch kleinen MNP sind mit einem Volumenanteil von 59% in DD enthalten; für RV werden 54% ermittelt. Die magnetische Messung mittels M-H an der ungetrennten Probe (siehe Abschnitt 8.1) ergibt interessanterweise einen Anteil der kleinen Population, der um 10% größer ist (71% für DD, 64% für RV). Dies legt die Vermutung nahe,

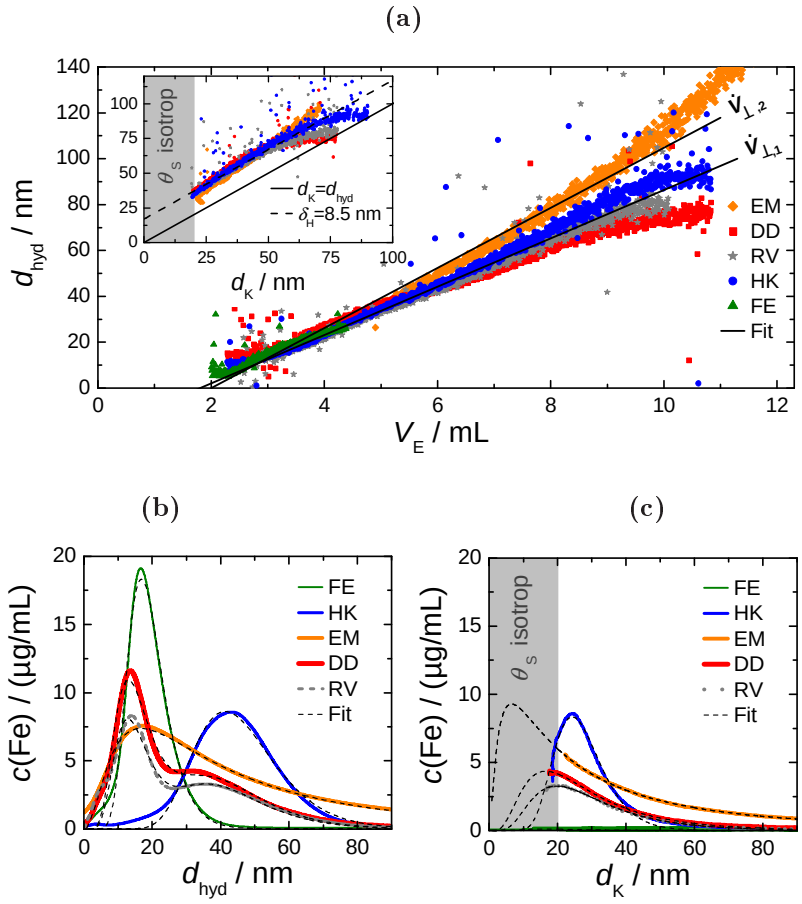


Abbildung 8.13: a) Hydrodynamische Größe d_{hyd} in Abhängigkeit des Elutionsvolumens V_{E} während der AF^4 von RV (graue Sterne), DD (rote Quadrate), HK (blaue Kreise), FE (grüne Dreiecke) sowie EM (orange Rauten). Für die Messung wird der Online-DLS-Detektor verwendet. Zwischen d_{hyd} und V_{E} wird für die verwendeten Querflussprogramme $\dot{V}_{\perp,1}$ und $\dot{V}_{\perp,2}$ ein linearer Zusammenhang festgestellt (schwarze Linien). Nebengrafik: Zusammenhang von d_{hyd} und der Kerngröße d_{K} aus der Online-MALS-Detektion. Die durchgezogene Linie markiert den Verlauf für $d_{\mathrm{hyd}} = d_{\mathrm{K}}$; die gestrichelte Linie gilt für die Annahme einer Hüllschichtdicke von $\delta_{\mathrm{H}} = 8.5$ nm. Im grau markierten Bereich kann keine Größenbestimmung mittels MALS erfolgen, da MNP unter 20 nm isotrop streuen. Gemessene Eisenkonzentration $c\,(\mathrm{Fe})$ in Abhängigkeit von d_{hyd} (**b**) sowie von d_{K} (**c**) aus der Online-Detektion mittels UV/Vis und DLS bzw. MALS. Durch die Anpassung der Messdaten mit logarithmischen Normalverteilungen (schwarze gestrichelte Linien) werden die Größenverteilungsparameter ermittelt (siehe Tabelle 8.2). Im grau markierten Bereich in (**c**) kann keine Größenbestimmung mittels MALS erfolgen (isotrope Streuung).

https://doi.org/10.7795/110.20250911

Tabelle 8.2: Ergebnisse der Charakterisierung von RV, EM, FE, DD und HK nach der AF^4. Durch Auftragen der Eisenkonzentration (aus UV/Vis) als Funktion der hydrodynamischen Größe (aus DLS) sowie der Kerngröße (aus MALS) wird die Größenverteilung der MNP bestimmt. Dabei entsprechen $\overline{d}_{\mathrm{hyd}}$ und $\overline{d}_{\mathrm{K}}$ den mittleren Durchmessern der volumengewichteten Verteilung.

ID	$\overline{d}_{\mathrm{hyd}}$ nm	σ_{hyd}	β_{hyd} %	$\overline{d}_{\mathrm{K}}$ nm	σ_{K}
DD	15.3 (4)	0.41 (3)	59.4		
	42 (1)	0.32 (2)	40.6	24.7 (1)	0.62 (4)
RV	15.0 (4)	0.40 (3)	53.8		
	42 (1)	0.31 (2)	46.2	26.5 (7)	0.54 (3)
HK	44.5 (3)	0.277 (7)	100	26.3 (3)	0.28 (1)
EM	38 (1)	0.91 (3)	100	24 (7)	1.4 (2)
FE	18.4 (2)	0.306 (8)	100		

dass in der hydrodynamisch großen Population noch immer MNP enthalten sind, die ein kleineres effektives magnetisches Moment aufweisen, welches nur durch Projektion auf eine geometrische Größe ($\mu = M_{\mathrm{S}}\ \pi/6\ d_{\mathrm{K,m}}^3$) einen kleineren Durchmesser $d_{\mathrm{K,m}}$ vorgibt. Die hydrodynamische Größenverteilung aller weiteren MNP-Systeme kann durch Anpassung mit einer monomodalen Verteilung beschrieben werden. Für HK bestätigt sich dadurch die schmale hydrodynamische Größenverteilung, die bereits für die Ausgangslösung ermittelt worden ist (siehe Abschnitt 8.1). Im Hinblick auf die bimodale magnetische Verteilung der HK-Partikel in der Ausgangslösung ist davon auszugehen, dass auch die Fraktionen von HK sowohl große, als auch kleine effektive magnetische Momente enthalten (dies konnte im späteren Abschnitt 8.5 belegt werden). Bei der Untersuchung von EM wird die breiteste Verteilung von d_{hyd} festgestellt, ohne dass eine scharfe Trennung verschiedener Populationen möglich ist.

Neben der hydrodynamischen Größe wird auch die Größe des Partikelkerns d_{K} der Proben während der Trennung bestimmt. Dazu werden die winkelabhängigen Streulichtintensitäten des MALS-Detektors mit dem *Mie*-Modell angepasst (siehe Abschnitt A.4.1 im Anhang). Durch Auftragen der Kerngröße d_{K} gegen die hydrodynamische Größe d_{hyd} kann die Dicke der Hüllschicht δ_{H} der MNP bestimmt werden. In Abbildung 8.13b ist der Zusammenhang beider Größen gezeigt. Da ein nahezu linearer Zusammenhang zwischen d_{hyd} und d_{k} besteht, kann eine einheitliche Hüllschichtdicke $\delta_{\mathrm{H}} = 8.5$ nm für MNP mit $d_{\mathrm{K}} > 20$ nm ermittelt werden (siehe gestrichelte Linie in der Nebengrafik von Abbildung 8.13). Die senkrechte gepunktete Linie zeigt die Grenze für die Bestimmung der Kerngröße mit dem MALS-Detektor. Unter $d_{\mathrm{K}} = 20$ nm verhalten sich die MNP nahezu wie isotrope Streuer, so dass die winkelabhängige Streulichtintensität zur Größenbestimmung nicht mehr herangezogen werden kann[114] (siehe Abschnitt 2.2.8). Auch für die Kerngrößen werden die Parameter der Größenverteilung durch Auftragen der Eisenkonzentration gegen d_{K} und Anpassung einer logarithmischen Normalverteilung ermittelt (siehe Abbildung 8.13). Da $\overline{d}_{\mathrm{K}}$ von FE vermutlich kleiner als 20 nm ist (siehe TEM-Aufnahmen in Abbildung 8.1a), kann für dieses MNP-System keine Größenbestimmung durchgeführt werden. Für die mittlere volumengewichtete Kerngröße $\overline{d}_{\mathrm{K}}$ der anderen Systeme ergibt sich dagegen ein Durchmesser von ca. 25 nm. Dabei ist die Verteilung der Kerngrößen von HK mit $\sigma_{\mathrm{K}} = 0.28$ am geringsten. Die kleine Population von RV und DD kann,

[114] Eine Möglichkeit, noch kleinere Partikelgrößen zu bestimmen, kann über die Molarmassenbestimmung erfolgen (siehe Abschnitt 2.2.8).

https://doi.org/10.7795/110.20250911

aufgrund der begrenzten Empfindlichkeit der MALS für $d_K < 20$ nm, nicht gefunden werden. Die Zusammenfassung der ermittelten Größenverteilungen ist in Tabelle 8.2 gezeigt.

8.3.2 Online-MPS-Messung während der AF^4

Die magnetische Charakterisierung mittels Online-MPS erfolgt bei drei unterschiedlichen Anregungsamplituden ($B_p = 5$ mT, $B_p = 10$ mT und $B_p = 25$ mT) in wiederkehrender Reihenfolge. Da zu jedem Messzeitpunkt die hydrodynamische Größe d_{hyd} der MNP aus der Online-DLS-Messung bekannt ist, werden die MPS-Signale als Funktion von d_{hyd} aufgetragen. Für die Darstellungen in Abbildung 8.14 wird zusätzlich von einer konstanten Hüllschichtdicke $\delta_H = 8.5$ nm ausgegangen (siehe dazu Abbildung 8.13b). Unter dieser Voraussetzung ist es möglich, die Kerngröße zusätzlich als obere Abszissenachse aufzutragen. Dabei ist jedoch zu beachten, dass die Bestimmung der Hüllschichtdicke nur für den Bereich von $d_K > 20$ nm valide ist. Die charakteristischen MPS-Signalparameter (Amplitude A_3^*, Phase φ_3, Amplitudenverhältnis A_5/A_3) sind in Abbildung 8.14a-c für die unterschiedlichen MNP-Systeme bei $B_p = 25$ mT gezeigt. Da FE eine schmale Größenverteilung im Bereich kleiner MNP-Durchmesser aufweist, können nur wenige Signale über der NG erfasst und zur Auswertung mittels MPS herangezogen werden. Im Größenbereich über der NG ($d_{hyd} = 18$ nm bis 25 nm) ist für FE der gleiche Verlauf der MPS-Signalparameter zu beobachten wie bei EM. Die MNP in EM können dagegen trotz sehr schwacher Signalamplituden A_3^* bis zu einer Größe von $d_{hyd} \approx 200$ nm nachgewiesen werden. Dabei ist ein schwacher kontinuierlicher Anstieg von A_3^* mit zunehmender Größe zu erkennen. Die Phase φ_3 ändert sich dagegen kaum ($|\varphi_3| = 8°$). Im Vergleich mit den anderen MNP-Systemen sind die Änderungen der MPS-Signale von EM mit der Größe daher sehr gering. Einen deutlich stärkeren Einfluss von d_{hyd} bzw. d_K auf das MPS-Signal wird bei HK, RV und DD beobachtet. Im Bereich kleiner MNP wird ein steiler linearer Anstieg von A_3^* und A_5/A_3 gemessen, sodass für $d_{hyd} = 18$ nm bis 38 nm die Amplitude A_3^* um eine Größenordnung zunimmt. Bei einer Größe von $d_{hyd} \approx 38$ nm (bzw. bei $d_K \approx 21$ nm) erreichen A_3^* und A_5/A_3 ein Maximum und nehmen anschließend wieder geringfügig ab. Im Gegensatz dazu wird φ_3 mit zunehmender MNP-Größe kontinuierlich kleiner. Dies ist ein Hinweis darauf, dass die magnetischen Momente der großen MNP der Anregung schlechter folgen können. Der größte Phasenversatz von $|\varphi_3| = 51.7°$ wird dabei für HK gemessen.

Besonders interessant ist der Unterschied der MPS-Signale von DD und RV bei größeren MNP-Durchmessern. Denn obwohl für Kern- und hydrodynamische Größe keine signifikanten Unterschiede mittels DLS und MALS festgestellt werden können, zeigen beide Systeme im MPS ein unterschiedliches magnetisches Verhalten ab $d_K \approx 20$ nm. So zeichnet sich das MPS-Signal der großen Population von DD durch ein flacheres Spektrum (höheres A_5/A_3-Verhältnis) und höhere Signalamplituden A_3^* aus. Die ermittelte Abweichung beider Signalparameter für DD und RV beträgt bis zu 12%. Hervorzuheben ist auch das Phasensignal, das für DD über alle Größenklassen hinweg einen geringeren Versatz $\delta\varphi_3$ als bei RV zeigt und damit noch empfindlicher das unterschiedliche magnetische Verhalten beider MNP-Systeme abbildet.

In Abbildung 8.14d-f sind zusätzlich die MPS-Signalparameter von HK in Abhängigkeit der Größe für Anregungsamplituden B_p von 5 mT, 10 mT und 25 mT gezeigt, die nacheinander in wiederkehrender Reihenfolge während der Trennung aufgezeichnet werden. Es ist zu erkennen, dass mit abnehmender Anregungsamplitude auch die charakteristischen Maxima von A_3^* und A_5/A_3 bei etwa $d_{hyd} = 38$ nm kleiner werden. Bei einer Anregung mit $B_p = 5$ mT ist kein Unterschied für A_3^* und A_5/A_3 mehr festzustellen, wenn d_{hyd} größer als 40 nm ist. Interessanterweise wird trotz nahezu konstanter Amplitudenwerte ab $d_{hyd} > 50$ nm dennoch eine signifikante Abnahme von φ_3 festgestellt.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

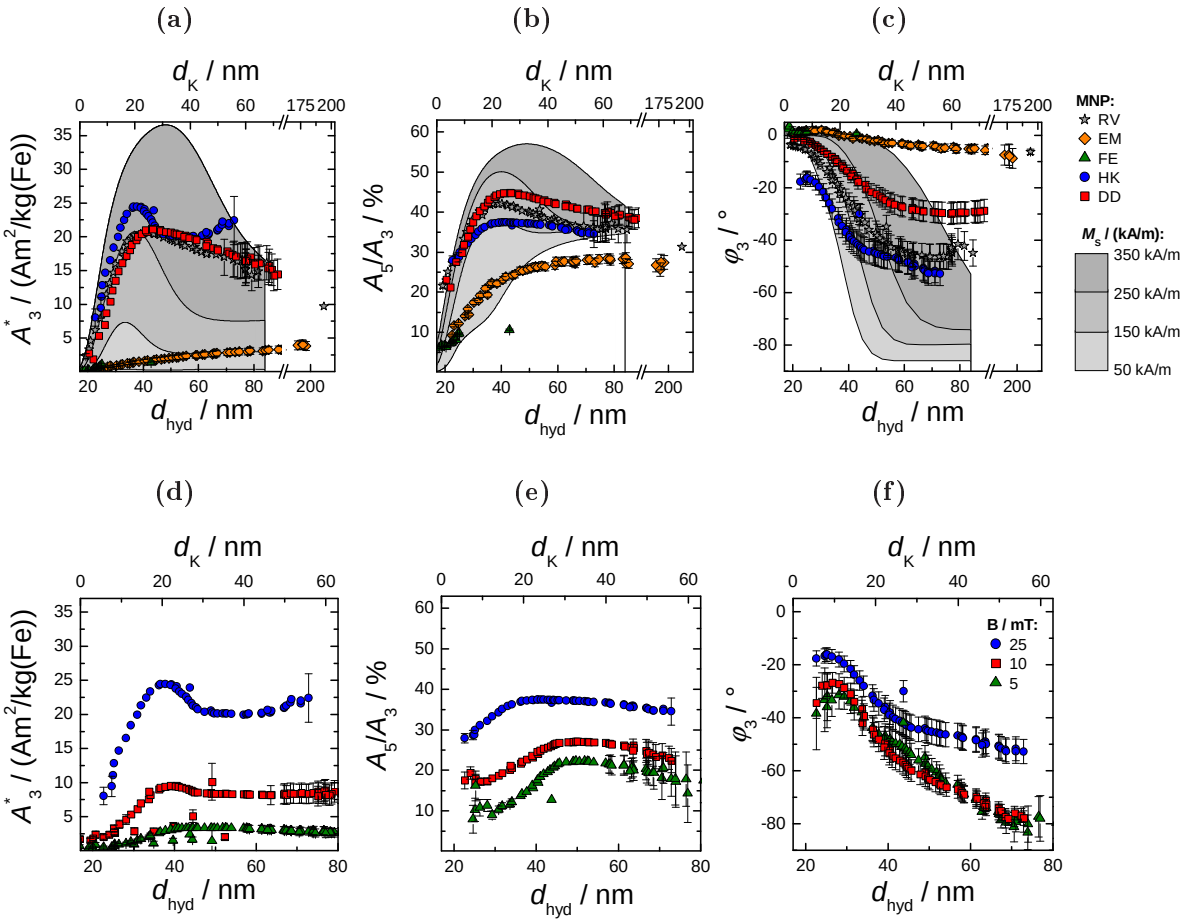


Abbildung 8.14: Darstellung der Messdaten aus der Online-MPS-Messung während der AF^4 in Abhängigkeit der hydrodynamischen Größe der Fraktionen von DD (rote Quadrate), RV (graue Sterne), HK (blaue Kreise), EM (orange Rauten) und FE (grüne Dreiecke). Die obere Abszissenachse zeigt den Kerndurchmesser d_K, wenn eine konstante Hüllschichtdicke von $\delta_H = 8.5$ nm angenommen wird. Für die Auswertung der MPS-Signale werden die Amplitude A_3^* (**a**, **d**) und Phase φ_3 (**c**, **f**) der dritten Harmonischen sowie das Verhältnis A_5/A_3 (**b**, **e**) aus den gemessenen Online-Daten extrahiert. Die schwarzen durchgezogenen Linien zeigen die Resultate der Modellierung des MPS-Signals in Abhängigkeit von d_K und d_{hyd} mithilfe des erweiterten *Debye*-Modells für unterschiedliche Werte der Sättigungsmagnetisierung M_S (Anisotropiekonstante $K = 4$ kJ/m^3). In den oberen Darstellungen **a-c** sind die MPS-Daten aller MNP-Systeme für eine Anregungsamplitude von $B_p = 25$ mT gezeigt. In **d-f** sind die MPS-Signale von HK für unterschiedliche B_p abgebildet (5 mT: rot; 10 mT: grün; 25 mT: blau).

Die unterschiedlichen Signalverläufe bei der Messung mit unterschiedlichen B_p verdeutlichen den zusätzlichen Informationsgewinn, der dadurch möglich ist. Aufgrund der kurzen Messzeit können Messungen bei unterschiedlichen B_p in einem Experiment durchgeführt werden. Darüber hinaus zeigt sich, dass die Sensitivität auch bei der geringsten Anregungsamplitude $B_p = 5$ mT noch hoch genug ist, um den Großteil der MNP nach der Trennung zu messen.

Vergleich mit der Modellierung

Der Zusammenhang des MPS-Signals von RV, HK und DD mit der Größe kann qualitativ durch das erweiterte *Debye*-Modell beschrieben werden (siehe Abschnitt 4.2.1). Zur Veranschaulichung werden die MPS-Signale in Abhängigkeit der Größe modelliert. Dabei gehen die ermittelten Strukturparameter der MNP (d_K und d_{hyd}) unter Annahme einer schmalen Größenverteilung ($\sigma_K = 0.2$) und einer Anisotropiekonstanten von $K = 4$ kJ/m^3 in die Modellierung ein. Dieser Schätzwert für K

https://doi.org/10.7795/110.20250911

wird in einer anderen Arbeit mittels Magnetorelaxometrie-Messungen an RV-Fraktionen ermittelt [40]. Der Wert der Sättigungsmagnetisierung M_S wird in der Modellierung variiert. In Abbildung 8.14a-c sind die Ergebnisse für $M_S = 50$ kA/m bis 350 kA/m dargestellt (schwarze Linien). In der Darstellung wird deutlich, dass auch bei der Modellierung das Maximum von A_3 und A_5/A_3 bei etwa $d_K = 20$ nm liegt. Allerdings ist ebenso offensichtlich, dass der genaue Zusammenhang zwischen MNP-Größe und den gemessenen Signalen bei Annahme konstanter Werte für K und M_S durch das Modell nicht abgebildet werden kann. Dabei können die Abweichungen bei kleinen MNP-Größen daraus resultieren, dass die Dicke der Hüllschicht δ_H für diesen Bereich nicht messtechnisch belegt werden kann, sondern nur aus den DLS- und MALS-Messdaten für $d_K > 20$ nm abgeleitet wird (siehe Abschnitt 8.3.1). Bei Fraktionierungen von RV mit einem Online-Röntgenstreudetektor wird eine Abnahme der Hüllschichtdicke bei kleineren MNP-Größen gefunden [37]. Zusätzlich wird eine näherungsweise Übereinstimmung von modellierten und gemessenen Signalen erst bei der Annahme sehr geringer Werte für M_S möglich; d.h. das magnetische Moment der MNP ist kleiner, als aus dem Zusammenhang $\mu = M_S \frac{\pi}{6} d_K^3$ abgeleitet werden kann. Insbesondere bei EM würde erst die Annahme eines fünffach geringeren Wertes von M_S im Vergleich zum Ausgangszustand (siehe Tabelle 8.1) zu ähnlichen Signalamplituden von Modellierung und Messung führen. Ursache für diese Beobachtungen kann die in Abschnitt 8.1 erwähnte Struktur von Multikern-Partikeln sein. Durch die Dipol-Dipol-Wechselwirkung zwischen den Einzelkernen kann das effektive magnetische Moment eines Multikerns kleiner sein, als es das Gesamtvolumen an magnetischen Kernen verspricht. Dies würde insbesondere die geringe Phase φ_3 bei EM erklären. Mithilfe von Gleichung (2.20) kann das effektive magnetische Moment eines Multikern-Partikels berechnet werden, wenn die Dipol-Dipol-Wechselwirkung der Einzelkerne dominiert. Für eine Fraktion von EM mit $d_K = 30$ nm (aus MALS) und dem Einzelkerndurchmesser $d_{TEM} = 6.7$ nm (siehe Tabelle 8.1) wäre das magnetische Moment etwa eine Größenordnung kleiner als für ein homogen magnetisierten magnetischen Partikel des gleichen Volumens. Bei RV, DD und HK, für die ebenfalls Multikern-Partikel in der Eingangsuntersuchung gefunden worden sind (siehe Abschnitt 8.1), würde diese Berechnung zu einer deutlichen Unterschätzung des magnetischen Moments führen. Dies erklärt sich aus der kompakten Struktur der Multikern-Partikel in diesen Proben, die in Abschnitt 8.1 festgestellt worden ist. Über den direkten Kontakt der Einzelkerne kann die Austauschwechselwirkung eine Parallelstellung der benachbarten Momente erzeugen.

8.3.3 Zusammenfassung der AF^4-MPS-Kopplung zur Charakterisierung von MNP

Durch die Online-MPS-Messung während der AF^4-Größentrennung wird gezeigt, dass die dynamisch-magnetischen Eigenschaften nichtlinear mit der Kern- und hydrodynamischen Größe von MNP zusammenhängen. Darüber hinaus werden für die untersuchten MNP-Systeme signifikante Unterschiede der Größenabhängigkeit des MPS-Signals festgestellt. Diese Unterschiede lassen sich nur qualitativ mit dem häufig verwendeten *Debye*-Modell beschreiben. Demzufolge reicht die Messung von Kern- und hydrodynamischer Größe allein nicht aus, um valide Aussagen über das magnetische Verhalten der MNP-Fraktionen zu treffen. Es wird jedoch bestätigt, dass MNP nur in einem schmalen Größenbereich hohe MPS-Signale aufweisen. Eine Größenzunahme allein führt also nicht a priori zu einem höheren Signal.
Im Hinblick auf die Eignung einer bestimmten Größenklasse für die MPI-Bildgebung kann für HK, DD und RV eine optimale Größe bei ca. $d_{hyd} = 38$ nm festgestellt werden. Bei der Verwendung geringerer Anregungsamplituden ist der optimale Durchmesser etwas größer. Darüber hinaus kann

https://doi.org/10.7795/110.20250911

für DD und RV geschlussfolgert werden, dass über die Hälfte der enthaltenen MNP (kleine Population) keinen signifikanten Beitrag zum Gesamtsignal der Probe liefern. Für eine spätere Offline-Charakterisierung in Abschnitt 8.6 wird daher eine Fraktion aus der großen Population gewählt. Diese entspricht dem Elutionsvolumen V_E von 5.2 mL bis 5.5 mL.
Die Online-MPS-Messung liefert demnach wertvolle Erkenntnisse zur Bestimmung von magnetischen Eigenschaften der MNP während der chromatographischen Trennung. Darüber hinaus kann das neue Kopplungsverfahren zum besseren Verständnis des Zusammenhangs zwischen Struktur und magnetischen Eigenschaften der MNP beitragen bzw. Datensätze liefern, die eine Validierung von Modellen zur Beschreibung der dynamisch-magnetischen Wechselfeldsuszeptibilität ermöglichen.

8.4 DMT-Methodenentwicklung zur Charakterisierung von MNP mittels Online-MPS

Für die im Folgenden beschriebene Methodenentwicklung der DMT liefern die Resultate der AF^4-MPS-Kopplung wertvolle Informationen zur Vorauswahl geeigneter MNP. Jene Fraktionen mit den höchsten MPS-Signalamplituden sind zu einem großen Anteil in den Proben DD, RV und HK enthalten. Die Untersuchung der Größenverteilung von RV und DD hat zudem ergeben, dass auch in der großen Population dieser MNP-Systeme noch immer ein signifikanter Anteil von MNP mit kleinem magnetischem Moment enthalten ist. Die DMT besitzt daher das Potential, das MPS-Signal von RV und DD noch weiter zu verbessern, da sie nur große magnetische Momente mit hoher Rotationsfrequenz anspricht. Darüber hinaus kann durch die AF^4-Experimente die schmale Größenverteilung der MNP in HK bestätigt werden. Es wird darüber hinaus geschlussfolgert, dass die Fraktionen mit hoher MPS-Signalamplitude trotz gleicher hydrodynamischer Größe unterschiedlich große magnetische Momente enthalten. Bei der Methodenentwicklung und Demonstration der Leistungsfähigkeit der DMT werden daher DD und HK eingesetzt.
Die Trennung mit magnetischen Feldgradienten ist selektiv für die Größe des magnetischen Moments, das maßgeblich an der MPS-Signalentstehung beteiligt ist. Doch im Hinblick auf hohe Signalamplituden müssen die großen magnetischen Momente auch in der Lage sein, der Oszillation des Anregungsfeldes bei der Messung zu folgen. Die Verwendung von oszillierenden Feldgradienten ermöglicht es daher, die Trennung sowohl nach dem magnetischen Moment, als auch nach der magnetischen Rotationsfrequenz der MNP durchführen zu können. Dazu wird das in Abschnitt 7.4.2 beschriebene DMT-Modul verwendet. Dieses besteht aus dem Feldgenerator und einer chromatographischen Trennsäule. Durch mikrometergroße Beads in der Säule wird das externe Anregungsfeld B_{ex} im Inneren der Trennsäule lokal konzentriert, wodurch die notwendigen Feldgradienten für die DMT entstehen. Die Anregung ist dabei bei einer Frequenz von $f_{DMT} = 486$ kHz erfolgt. Die MNP werden bei den Experimenten als Bolus[115] mit einem Volumen von $V = 40.87$ µL bei einer Flussrate von $\dot{V} = 100$ µL/min durch die Trennsäule geleitet. Aufgrund der speziellen Zusammensetzung der Trägerflüssigkeit und der Eintrübung durch CDX (siehe Abschnitt 7.4.2.3) wird die Charakterisierung der MNP mit Lichtstreumethoden erschwert. Da die MPS-Signale auch durch trübe Medien nicht beeinflusst werden, kann die verfahrenstechnische Methodenentwicklung und Charakterisierung des DMT-Verfahrens mittels Online-MPS erfolgen. Die Detektion mittels Online-MPS erfolgt mit einer Anregungsamplitude von $B_p = 25$ mT.

[115] Eine Fokussierung wie bei der AF^4 findet bei der chromatographischen Trennung mit Säulen nicht statt. Es wird stattdessen ein möglichst rechteckförmiger Probenimpuls (Bolus) auf die Trennsäule gegeben.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

8.4.1 Charakterisierung der DMT-Säule

Zunächst wird die Charakterisierung der DMT-Säule im Betrieb ohne die Verwendung eines externen Anregungsfeldes durchgeführt, um das Elutionsverhalten von MNP (c(Fe)) zu untersuchen, die durch das externe Magnetfeld nicht zurückgehalten werden. Die Elution erfolgt daher ohne Anlegen eines magnetischen Magnetfeldes.
Abbildung 8.15 zeigt die Mittelwerte der MPS-Signalparameter (A_3, A_5/A_3 und φ_3) von fünf aufeinanderfolgenden Durchläufen (rote Kreise) in Abhängigkeit des Elutionsvolumens V_E. Zusätzlich sind die relativen Unsicherheiten u_rel gezeigt (blaue Quadrate). Zunächst wird anhand des Elugramms von A_3 deutlich, dass der Peak nach einem Elutionsvolumen $V_\mathrm{E} = 1.4$ mL einsetzt. Dies entspricht genau dem berechneten Zwischenporenvolumen der Trennsäule, wenn eine Zwischenkornporosität von $\varepsilon_\mathrm{P} = 0.4$ angenommen wird (siehe dazu Abschnitt 2.3). Demzufolge passiert ein Großteil des MNP-Bolus die Trennsäule nahezu wechselwirkungsfrei. Nach dem steilen Anstieg und Erreichen des Maximums erfolgt ein flacher Abfall des Signals. Dieser, als *peaktailing* bezeichnete Effekt, kann verschiedene Ursachen haben (z.B. Überladung der Säule, Wechselwirkung zwischen stationärer Phase und MNP). Es kann eine signifikante Überladung der Säule durch Bolusinjektionen mit unterschiedlichen Konzentrationen ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt A.7.4 im Anhang).
Das größenselektive Elutionsverhalten der Säule kann ebenfalls zur Peakverbreiterung beitragen. Ob ein solcher Effekt auftritt, kann auf Grundlage der Experimente mit der AF^4-MPS-Kopplung mithilfe der MPS-Signalparameter φ_3 und A_5/A_3 bewertet werden (siehe Abschnitt 8.3.2). Es ist zu erkennen, dass φ_3 mit dem Elutionsvolumen V_E leicht abnimmt und A_5/A_3 größer wird. Dies wird mit einer Zunahme der hydrodynamischen Größe in Verbindung gebracht, wie dieses Verhalten auch qualitativ bei der AF^4 beobachtet wird. Interessanterweise ist in der DMT-Säule die Größenselektion im Vergleich zur AF^4 invertiert, d.h. große MNP verlassen die Säule zuerst. Die Ursache für dieses Verhalten ist die unterschiedliche freie Weglänge, die kleine und große MNP in der Säule zurücklegen können. Diese freie Weglänge ist geringer für große MNP, so dass sie die Säule auf einem direkteren Weg wieder verlassen. Für die DMT ist dieses Verhalten eher zu tolerieren, da eine

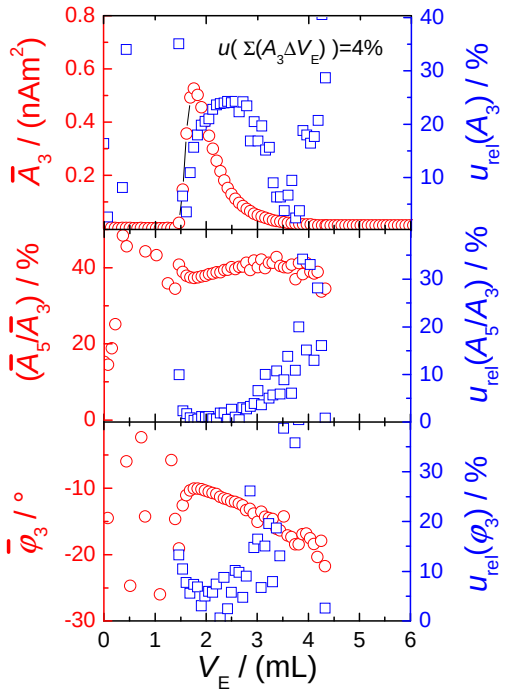


Abbildung 8.15: Elugramm der mittleren Amplitude $\overline{A}_3$ (oben, rot), dem Amplitudenverhältnis $\overline{A}_5/\overline{A}_3$ (mittig) sowie der Phase $\overline{\varphi}_3$ (unten, rot) aus der Online-MPS-Messung von fünf aufeinanderfolgenden Messungen (B_p = 25 mT). Die relative Unsicherheit u_rel (blau) wird aus der Standardabweichung der Wiederholungsmessungen ermittelt (Vertrauensniveau P = 90%).

https://doi.org/10.7795/110.20250911

Überlagerung im schlimmsten Fall mit kleinen signalschwachen MNP stattfindet. Demzufolge wird das Anregungsfeld bei den Optimierungsexperimenten der DMT über einen Zeitraum von 50 min (entsprach $V_E = 5$ mL) generiert. Für diesen Fall beträgt der Signalanteil der noch nicht detektierten MNP des Hauptpeaks 1%.
Darüber hinaus wird die Wiederholgenauigkeit der Experimente aus der Mehrfachmessung bestimmt. Die Unsicherheit des integrierten Detektorsignals (Fläche unter dem Peak) liegt bei etwa 4% und ist, wie auch die Unsicherheit der Phase $u_{rel}\,(varphi_3)$ und des A_5/A_3-Verhältnisses, geringfügig höher als bei der AF^4 (siehe Abschnitt 8.2.5).

8.4.2 Einfluss des Magnetfeldes auf die MNP-Anreicherung bei der magnetischen Trennung

Im nächsten Schritt der Methodenentwicklung wird das Anreicherungsverhalten der MNP in der Trennsäule untersucht, wenn ein äußeres Magnetfeld anliegt. Um das MPS-Signal zu quantifizieren, das die MNP nach Abschalten des externen Magnetfeldes nach $V_E = 5$ mL erzeugen, wird A_3 von $V_E = 5$ mL bis 8 mL integriert ($A_{3,sep}$) und ins Verhältnis gesetzt zum integralen Signal des gesamten Elugramms $A_{3,\sum}$ (Peakfläche in $\left[\mathrm{Am}^2 \cdot \mathrm{mL}\right]$).

8.4.2.1 Trennung mit statischem Magnetfeld

Um den Effekt der magnetophoretischen Kraft (siehe Gleichung (4.5)) zu untersuchen, werden magnetische Trennungen in statischen Magnetfeldern B_{ex} der Größe 5 mT bis 12.5 mT durchgeführt. Abbildung 8.16a zeigt das mittels Online-MPS aufgezeichnete Elugramm von DD. Es ist zu erkennen, dass infolge des Abschaltens des Feldes nach 50 min ($V_E = 5$ mL) ein zweiter Peak auftritt

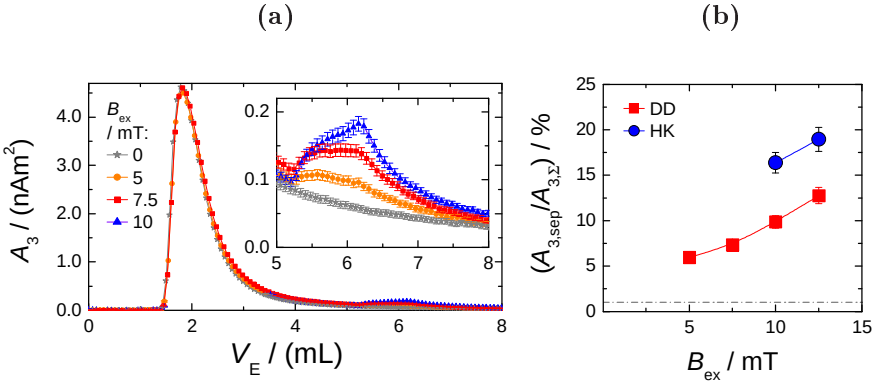


Abbildung 8.16: a) Elugramm der Amplitude A_3 aus der Online-MPS-Messung ($B_p = 25$ mT) nach magnetischer Trennung von DD. Die Trennung in der DMT-Säule erfolgt bei unterschiedlichen externen Magnetfeldern B_{ex}, die nach $V_E = 5$ mL abgeschaltet werden. In der Nebengrafik ist die Elution der MNP, die nach Abschalten von B_{ex} die Trennsäule verlassen, vergrößert gezeigt. **b**) Quantifiziertes MPS-Signal nach Abschalten des Feldes in Abhängigkeit des verwendeten Magnetfeldes B_{ex} für Trennungen mit DD (rote Quadrate) und HK (blaue Kreise). Dazu wird das integrale Detektorsignal $A_{3,sep}$ von $V_E = 5$ mL bis 8 mL ermittelt und ins Verhältnis zum gesamten integralen Signal $A_{3,\sum}$ des Experiments gesetzt. Die eingezeichneten Linien dienen der besseren Blickführung und stellen keinen funktionalen Zusammenhang dar.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

(siehe Nebengrafik der Abbildung 8.16a). Dieser kann mit jenen MNP in Verbindung gebracht werden, die aufgrund ihrer großen magnetischen Momente in der magnetisierten Säule zurückgehalten werden können. Dies wird bestätigt durch die Zunahme des Peaks, wenn B_{ex} erhöht wird (siehe dazu Abschnitt 4.3.2.2). Der Signalanteil der magnetisch zurückgehaltenen MNP im Vergleich zum Gesamtsignal ist in Abbildung 8.16b in Abhängigkeit der verwendeten Anregungsamplitude B_{ex} dargestellt. Es ist zu erkennen, dass bereits ab $B_{ex} = 5$ mT ein signifikanter Anteil der MNP in der Säule zurückgehalten wird. Der Signalanteil der getrennten MNP steigt für DD bis auf 13%, wenn ein magnetisches Feld von $B_{ex} = 12.5$ mT anliegt. Für HK (blaue Quadrate) ist das quantifizierte Signal sogar um den Faktor 1.5 höher als bei DD (rote Kreise).

8.4.2.2 Trennung mit dynamischem Magnetfeld

Um die Wirkung eines oszillierenden Magnetfeldes auf die Trenneigenschaften der Säule zu untersuchen, werden Magnetfelder mit einer Amplitude B_{ex} der Größe 5 mT bis 10 mT und einer Frequenz von $f_{DMT} = 486$ kHz erzeugt.
Das Elugramm der DMT von DD, das mittels Online-MPS aufgezeichnet wird, ist in Abbildung 8.17a gezeigt. Es ist zu erkennen, dass auch bei Verwendung hochfrequenter Magnetfelder nach Abschalten der Anregung ein zweiter Peak auftritt. Da im Vergleich zur Trennung mit statischen Feldern nur MNP zurückgehalten werden, deren Momente der Anregung folgen können, war der Anteil des quantifizierten MPS-Signals entsprechend geringer (Faktor zwei bis sechs). Dies kann Abbildung 8.17b entnommen werden. Dabei wird deutlich, dass der quantifizierte Signalanteil für DD leicht höher war als für HK. Beide nehmen bei Verdopplung der Anregungsamplitude B_{ex} um Faktor drei zu. Dennoch kann der Anteil nicht über 3% des Gesamtsignals gesteigert werden, da höhere Anregungsfelder als 10 mT mit dem Feldgenerator nicht erzeugt werden können.

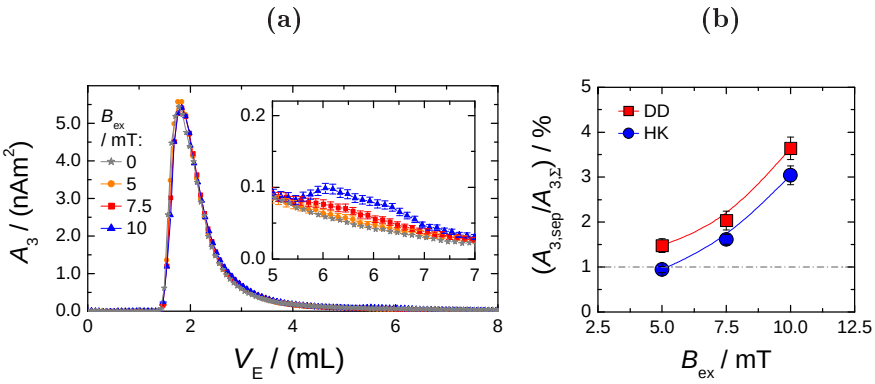


Abbildung 8.17: a) DMT-Elugramm der Amplitude A_3 aus der Online-MPS-Messung ($B_p = 25$ mT) nach magnetischer Trennung von DD. Die Trennung in der DMT-Säule erfolgt mithilfe dynamischer Magnetfelder bei einer Frequenz von $f_{DMT} = 486$ kHz und unterschiedlichen Anregungsamplituden B_{ex}. Nach $V_E = 5$ mL wird das Feld abgeschaltet. In der Nebengrafik ist die Elution der MNP, die nach Abschalten von B_{ex} die Trennsäule verlassen, vergrößert gezeigt. **b**) Quantifiziertes MPS-Signal nach Abschalten des Feldes in Abhängigkeit der verwendeten Amplitude des Anregungsfeldes der DMT B_{ex} für Trennungen mit DD (rote Quadrate) und HK (blaue Kreise). Dazu wird das integrale Detektorsignal $A_{3,sep}$ von $V_E = 5$ mL bis 8 mL ermittelt und ins Verhältnis zum gesamten integralen Signal $A_{3,\sum}$ des Experiments gesetzt. Die eingezeichneten Linien dienen der besseren Blickführung und stellen keinen funktionalen Zusammenhang dar.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

8.4.3 Temperatureinfluss auf die Trennqualität

Ein Effekt, der bei der Verwendung hochfrequenter Anregungsfelder beobachtet werden kann, ist die Erwärmung der Trennsäule. Durch die erhöhte Diffusion kann es zu Verschmierungseffekten bei der Trennung kommen, weshalb eine Temperierung vorgesehen ist (siehe Abschnitt 7.4.2). Da die Temperatur in der stationären Phase nicht direkt gemessen werden kann, ist diese indirekt über die Änderung der Viskosität und den damit verbundenen Druckanstieg vor der Säule ermittelt worden (siehe Abschnitt A.7.5). Dazu werden Boli mit DD durch die Säule gespült ($V = 40.87$ µL, $c\,(\mathrm{Fe}) = 1$ mmol/L, $\dot{V} = 100$ µL/min), während das Kälte-Umwälzthermostat auf −2°C bzw. 21°C eingestellt ist.
In Abbildung 8.18 ist das Elugramm der DMT ($B_{\mathrm{ex}} = 10$ mT, $f_{\mathrm{DMT}} = 486$ kHz) von DD bei unterschiedlichen Säulentemperierungen zu sehen. Die Messung erfolgt mittels Online-MPS bei $B_{\mathrm{p}} = 25$ mT. Die durchgezogenen Linien zeigen den Temperaturverlauf bei der DMT. Es ist zu erkennen, dass ohne Kühlung der Hauptpeak signifikant verbreitert ist. Aus diesem Grund ist der Signalanteil der zurückgehaltenen MNP nach Abschalten der magnetischen Anregung nicht mehr im Elugramm sichtbar, da die Durchmischung mit dem Hauptpeak zu stark ist. Dagegen sorgt die Kühlung der Trennsäule dafür, dass ein deutlicher zweiter Peak nach Abschalten der magnetischen Anregung erschienen ist (siehe Nebengrafik der Abbildung 8.18).
Für die folgenden Trennungen lieferte das Kälte-Umwälzthermostat daher das Kühlmedium mit einer Temperatur von −2°C.

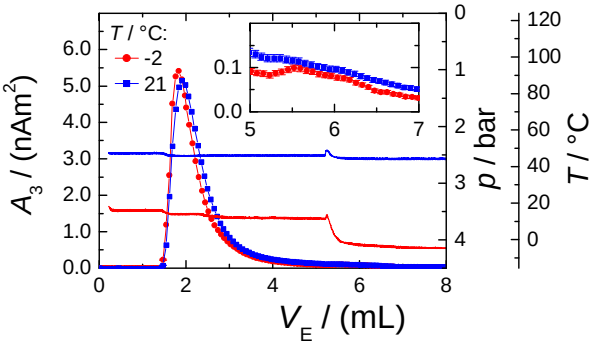


Abbildung 8.18: Temperatureinfluss auf die Trennqualität, wenn das Kälte-Umwälzthermostat auf −2°C (rot) bzw. 21°C (blau) eingestellt ist. Nach $V_{\mathrm{E}} = 5$ mL wird das Anregungsfeld ($f_{\mathrm{DMT}} = 486$ kHz, $B_{\mathrm{ex}} = 10$ mT) abgeschaltet. In der Nebengrafik ist die Elution der MNP (DD), die nach Abschalten von B_{ex} die Trennsäule verlassen, vergrößert gezeigt.

8.4.4 Der Einfluss der Konzentration auf die Trennqualität

Da der Signalanteil der getrennten MNP sehr gering ist, wird untersucht, inwieweit eine verbesserte Anreicherung durch höhere MNP-Konzentrationen möglich ist. Dazu werden bei den Trennungen von DD unterschiedliche Konzentrationen verwendet. In Anlehnung an die vorangegangenen Experimente werden Boli mit DD durch die Säule geleitet ($V = 40.87$ µL, $c\,(\mathrm{Fe}) = 1$ mmol/L, $\dot{V} = 100$ µL/min) und mittels Online-MPS aufgezeichnet. Während der Elution wird ein dynamisches Magnetfeld ($B_{\mathrm{ex}} = 10$ mT, $f_{\mathrm{DMT}} = 486$ kHz) über einen Zeitraum von 50 min appliziert.
Abbildung 8.19 zeigt die DMT-Elugramme für unterschiedliche Konzentrationen von DD. Für Konzentrationen $c\,(\mathrm{Fe})$ bis etwa 10 mmol/L wird die gleiche Form des Hauptpeaks festgestellt, wie bei der Elution ohne externes Magnetfeld (siehe Abschnitt 8.4.1). Wird $c\,(\mathrm{Fe})$ weiter erhöht, so nimmt die Asymmetrie des Peaks deutlich zu. In der Nebengrafik von Abbildung 8.19 ist das Elugramm für den zweiten Peak vergrößert dargestellt. Für Boli mit geringen Konzentrationen ($c\,(\mathrm{Fe}) = 1$ mmol/L) kann kein zweiter Peak detektiert werden, da die Signalintensität zu gering ist. Bei $c\,(\mathrm{Fe}) = 10$ mmol/L wird ein Signalanstieg direkt nach Abschalten der magnetischen Anregung

https://doi.org/10.7795/110.20250911

detektiert. Dagegen wird bei höheren Konzentrationen die Elution mehrerer Peaks beobachtet (bei $V_E = 4$ mL und 6.5 mL).
Eine optimale Trennung kann daher nur erfolgen, wenn die Überladung der Trennsäule durch zu hohe MNP-Konzentrationen vermieden wird. Aufgrund der geringen Säulenkapazität sollte die eingesetzte MNP-Menge jedoch nicht zu gering sein, da andernfalls die Sensitivität des Detektors nicht ausreicht, um die MNP zu detektieren bzw. zu analysieren.

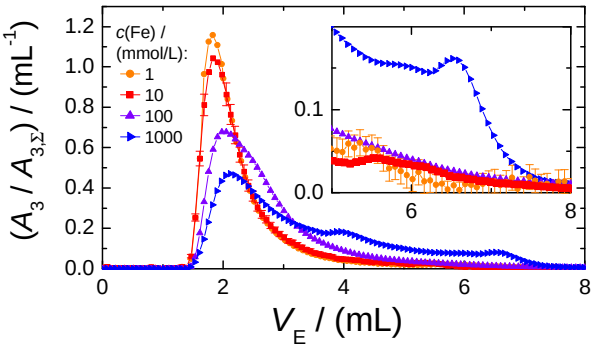


Abbildung 8.19: DMT-Elugramm der Amplitude A_3 aus der Online-MPS-Messung ($B_p = 25$ mT) nach magnetischer Trennung von DD bei unterschiedlichen Konzentrationen des injizierten Bolus. Die magnetische Trennung in der DMT-Säule erfolgt bei einer Frequenz von $f_{DMT} = 486$ kHz und einer Amplitude von $B_{ex} = 10$ mT. Nach $V_E = 5$ mL wird das Feld abgeschaltet. In der Nebengrafik ist die Elution der MNP, die nach Abschalten von B_{ex} die Trennsäule verlassen, vergrößert gezeigt.

8.5 Dynamisch-magnetische Trennung zur Verbesserung der MPI-Signaleigenschaften von MNP

Auf Grundlage der vorangegangenen Untersuchungen wird entschieden für die abschließenden Trennungen eine Eisenkonzentration von 50 mmol/L einzusetzen. Um einer möglichen Peakverbreiterung entgegenzuwirken, wird das magnetische Feld zur Trennung über einen längeren Zeitraum von 70 min (entspricht $V_E = 7$ mL) angelegt. Die magnetische Anregung erfolgt mit $B_{ex} = 10$ mT und $f = 486$ kHz. Die Online-Detektion erfolgt nur mittels MPS, da das spezielle Trägermedium (siehe Abschnitt 7.4.2.3) eine Messung mit optischen Detektoren erschwert. Zur Bewertung des Trennerfolgs wird neben der Phase φ_3 auch das Verhältnis von A_{19} und A_3 zu jedem Zeitpunkt der Trennung ermittelt. Die 19te Harmonische wird gewählt, da sie der Frequenz bei der DMT am nächsten ist: $19 \cdot f_0 = 480$ kHz.
In den Abbildungen 8.20a,b sind die DMT-Elugramme von HK (blaue Quadrate) und DD (rote Kreise) für die ausgewählten MPS-Signalparameter (A_{19}/A_3 und φ_3) gezeigt. Es ist deutlich zu erkennen, dass nach Abschalten des magnetischen Anregungsfeldes (grau gestrichelte Linie) ein deutlicher Anstieg des A_{19}/A_3-Verhältnisses von HK beobachtet wird. Dies ist ein Hinweis darauf, dass die DMT-Trennung von MNP zu einem deutlich flacheren MPS-Spektrum führt. Dieses Verhalten geht ebenso mit einer Reduzierung des Phasenversatzes $|\varphi_3|$ von 40° auf 37° einher. Bei der DMT von DD kann diese Signalveränderung bei A_{19}/A_3 und φ_3 nicht festgestellt werden. Für A_{19}/A_3 wird sogar eine signifikante Abnahme gemessen; die MPS-Spektren werden demzufolge steiler.
Das Signalverhalten der MNP bei einer Trennung mit statischem Magnetfeld ($B_{ex} = 10$ mT) ist in Abbildung 8.20 durch Linien angedeutet (siehe dazu auch Anhang A.11). Es zeigt sich, dass die zurückgehaltenen MNP in diesem Fall ein deutlich geringeres A_{19}/A_3-Verhältnis und größere Phasenversätze φ_3 aufweisen.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

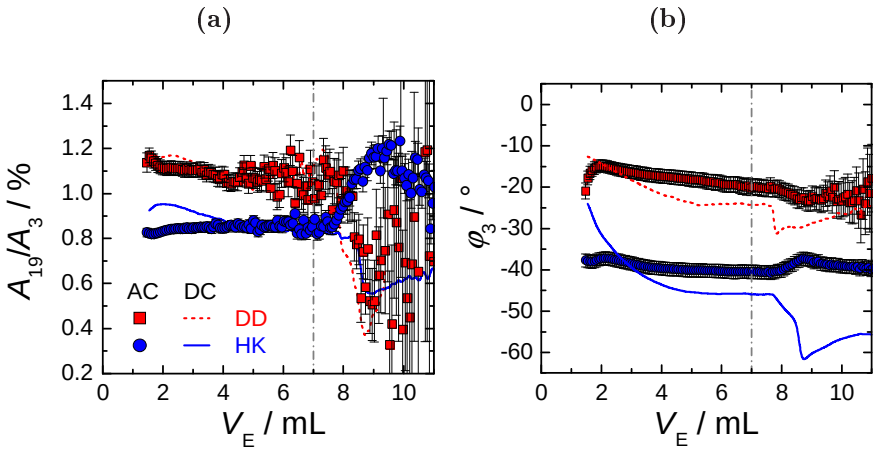


Abbildung 8.20: Online-MPS-Signal ($B_p = 25$ mT) von HK (blaue Kreise) und DD (rote Quadrate) während der magnetischen Trennung. Das MPS-Signal ist dargestellt für das Verhältnis der Amplituden A_{19} und A_3 (**a**) sowie für die Phase φ_3 (**b**) in Abhängigkeit des Elutionsvolumens V_E. Die Trennung in der DMT-Säule erfolgt mithilfe dynamischer Magnetfelder bei einer Frequenz von $f_{DMT} = 486$ kHz und einer Anregungsamplitude von $B_{ex} = 10$ mT. Nach $V_E = 7$ mL wird das Feld abgeschaltet.
Die durchgezogenen Linien markieren den Verlauf der MPS-Signale bei der Trennung mit statischem Magnetfeld $B_{ex} = 10$ mT für HK (blau) und DD (rot).

8.5.1 Zusammenfassung der DMT-MPS-Kopplung zur Verbesserung der MPI-Signaleigenschaften von MNP

Die Experimente haben gezeigt, dass mit dem DMT-Modul eine Trennung von MNP nach ihrem magnetischen Moment und dem Relaxationsverhalten möglich ist, wenn dynamisch-magnetische Felder verwendet werden. Mithilfe des neuen Kopplungsverfahrens konnte dies anhand der DMT von HK demonstriert werden. Dabei ist eine Verbesserung des MPS-Signals hin zu geringeren Phasenversätzen und flacheren Spektren beobachtet worden. Für eine spätere Offline-Charakterisierung in Abschnitt 8.6 wird daher das Elutionsvolumen V_E von 8.5 mL bis 8.8 mL aufgesammelt. Für RV wird hingegen keine Signalverbesserung beobachtet. Dies kann daran liegen, dass die Struktur der Multikern-Partikel in RV keine weitere Signalverbesserung zulässt, da Bereiche mit starker Austauschwechselwirkung und lockerer Aggregatstruktur in einem Partikel vorliegen [241]. Werden statische Magnetfelder bei der Trennung verwendet, führt dies zu einer signifikanten Signalverschlechterung. Die Ursache dafür kann die schlechtere Selektivität statischer Feldgradienten sein, die alle großen magnetischen Momente adressieren. Es ist aber auch möglich, dass durch die stärkere Anreicherung der MNP auf den Beads eine Aggregation eintritt.

8.6 Offline-Charakterisierung der Fraktionen aus den Trennungen im Hinblick auf die MPI-Eignung

In den vorangegangenen Abschnitten sind Methoden entwickelt worden, um die AF^4 und die DMT zur Trennung von MNP nach unterschiedlichen Eigenschaften effektiv einzusetzen. Dadurch ist es möglich, MNP derart zu trennen, dass für einzelne Fraktionen geringe Phasen und hohe Signalamplituden gemessen werden können. Diese Signaleigenschaften sind ausschlaggebend für die Eignung von

https://doi.org/10.7795/110.20250911

MNP als Tracer bei der MPI-Bildgebung. Um den Erfolg der Trennung zu bestätigen und die Trennergebnisse im Hinblick auf die Charakterisierung der Ausgangsproben zu bewerten, werden einzelne Fraktionen direkt nach der Trennung gesammelt. Aufgrund des etablierten Trennprogramms und der hohen Reproduzierbarkeit wird dabei auf die Detektorkette verzichtet. Die Offline-Charakterisierung erfolgt an Fraktionen von HK und DD. Dazu wird bei der AF^4 das Elutionsvolumen V_E von 5.2 mL bis 5.5 mL und bei der DMT von 8.5 mL bis 8.8 mL gesammelt. Die Charakterisierung mittels TEM, M-H und MPS erfolgt analog zur Untersuchung in Abschnitt 8.1.
Die TEM-Untersuchung wird nur an den AF^4- und DMT-Fraktionen von HK durchgeführt. Dabei werden für beide Fraktionen schmalere Größenverteilungen als für die Ausgangsprobe ermittelt. Die Bestimmung der mittleren volumengewichteten Kerngröße aus TEM $\overline{d}_\mathrm{TEM}$ ergibt, dass bei der DMT deutlich größere MNP getrennt werden. Aus der Untersuchung der morphologischen Struktur folgt als wichtiges Ergebnis, dass durch die DMT der Anteil der Einzelkern-Partikel von anfangs 36% (siehe Abschnitt 8.1) auf 54% gesteigert wird. Dies deutet darauf hin, dass bei der DMT eine Selektion von kompakten Einzelkern-MNP stattfindet. Auch in anderen Arbeiten sind für MNP mit derartigem Aufbau hohe MPS-Signale gemessen worden [27, 78, 136].
Die effektive magnetische Kerngröße $d_\mathrm{K,m}$ der MNP wird aus der gemessenen Magnetisierungskurve der M-H-Messung abgeleitet (siehe Abschnitt 3.4.1). Dabei fällt besonders auf, dass sowohl bei DD, als auch bei HK weiterhin eine bimodale Verteilung der effektiven magnetischen Kerngrößen in den DMT- und AF^4-Fraktionen gefunden wird. Dennoch steigt der Anteil der größeren Population

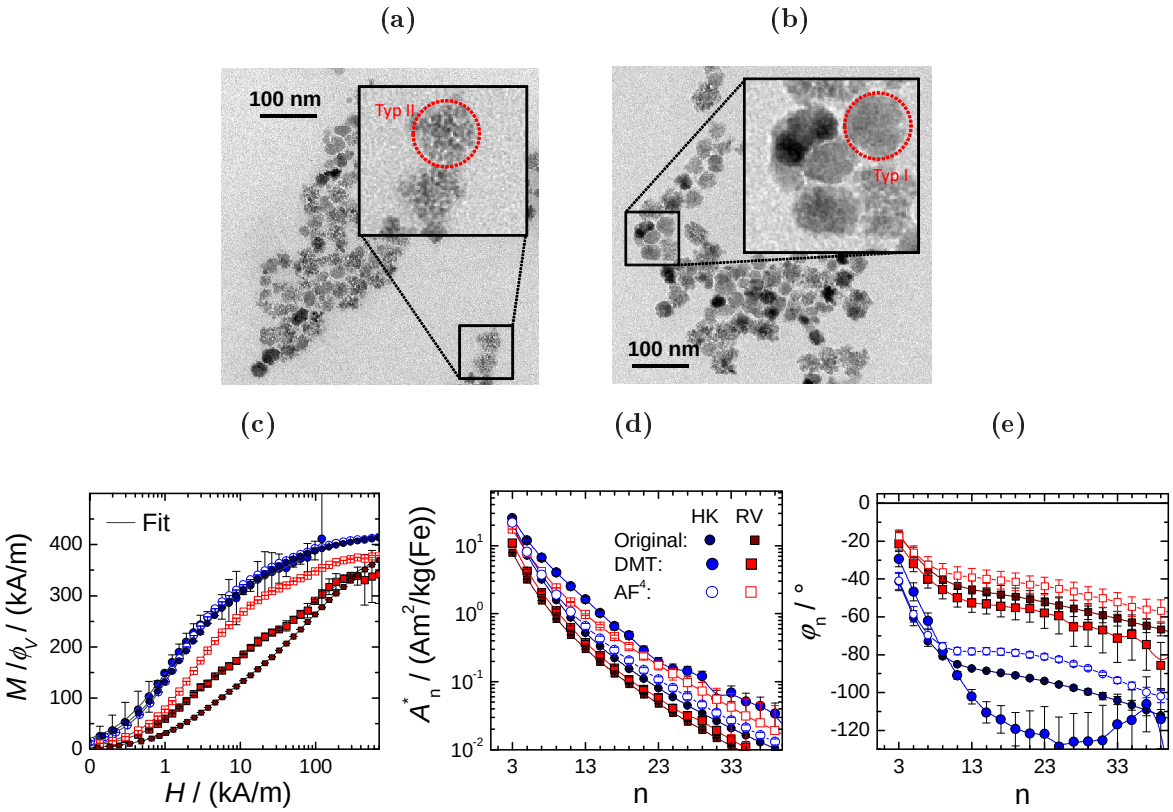


Abbildung 8.21: TEM-Aufnahmen von HK aus der AF^4 (**a**) und DMT (**b**) mit Vergrößerungsbereich für einzelne Partikel. Für HK sind die beiden Partikeltypen (Typ I, Typ II) dargestellt (rote Kreise). Die magnetische Charakterisierung der MNP erfolgt mittels M-H- (**c**) und MPS-Messung (**d**, **e**). Zur Bestimmung der effektiven magnetischen Größen der MNP werden die M-H-Daten mit der *Langevin*-Funktion angepasst (durchgezogene Linien). Die Messung der MPS-Amplituden A_n^* und des Phasenspektrums φ_n erfolgt bei $B_\mathrm{p} = 25$ mT. Die eingezeichneten Linien in den Abbildungen **d** und **e** dienen der besseren Blickführung und stellen keinen funktionalen Zusammenhang dar.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

durch beide Trennverfahren deutlich an. Bei HK führt die DMT zu einem höheren Anteil der großen Population, während bei DD die AF^4 diesen Anteil erhöht.
Durch die MPS-Messung kann gezeigt werden, dass durch beide Trennverfahren die dynamisch-magnetischen Signaleigenschaften von HK und DD verändert werden. Dies führt zu höheren Amplituden und flacheren Spektren. Der größte Signalgewinn ergibt sich demzufolge durch die AF^4 von DD. Dadurch nimmt die Amplitude A_3^* um mehr als Faktor zwei zu. Das größte MPS-Signal der untersuchten Proben wird allerdings für die DMT-Fraktion von HK gemessen. Die Signalamplitude A_3^* ist mehr als Faktor drei besser als für DD im Ausgangszustand. Hinsichtlich der MPI-Bildgebung verspricht vor allem die DMT von HK eine höhere Auflösung und größere Signalstärke im Vergleich zum Ausgangszustand. Allerdings ist die Konzentration der DMT-Fraktion zu gering, um mit den derzeitig verfügbaren MPI-Systemen Experimente durchführen zu können (siehe Tabelle).

Abschließend kann festgestellt werden, dass durch die beiden hier untersuchten Trennverfahren eine deutliche Verbesserung der MPI-Signaleigenschaften von HK und DD (bzw. RV) erzielt wird. Dabei ist besonders das Resultat der DMT von HK hervorzuheben. Durch das neuartige Verfahren können vor allem kompakte MNP mit hohem MPS-Signal getrennt werden. Die daraus resultierende Fraktion liefert das höchste MPS-Signal in dieser Arbeit. Aufgrund der begrenzten Kapazität der Trennsäule ist die Konzentration dieser Fraktion jedoch sehr gering. Angesichts der hohen Sensitivität des MPS-Detektors und des robusten Messverfahrens ist es dennoch möglich, eine Methodenentwicklung durchzuführen sowie eine erfolgreiche Trennung zu detektieren.

Tabelle 8.3: Ergebnisse der Charakterisierung von DD und HK nach DMT und AF^4. Bei der DMT werden die Fraktionen des Elutionsvolumens $V_\mathrm{E} = 8.5$ mL bis 8.8 mL und bei der AF^4 von $V_\mathrm{E} = 5.2$ mL bis 5.5 mL untersucht. Die Offline-Charakterisierung erfolgt mittels TEM, M-H und MPS (siehe Kapitel 3). Dabei entsprechen $\overline{d}_\mathrm{TEM}$ und $\overline{d}_\mathrm{K,m}$ den mittleren Durchmessern der volumengewichteten Verteilung.

ID	Trennung	$\overline{d}_\mathrm{TEM}$ nm	σ_TEM	$\overline{d}_\mathrm{K,m}$ nm	$\sigma_\mathrm{K,m}$	β_m %	A_3^* Am^2/kg	c (Fe) mmol/L
DD	keine	55 (6)	0.2 (1)	5.0 (1) 19.1 (1)	0.42 (1) 0.25 (1)	70.9 29.1	7.944 (1)	936
DD	AF^4			8.7 (5) 26.8 (3)	0.38 (3) 0.108 (8)	26.6 73.4	17.50 (3))	0.073
DD	DMT			4.7 (6) 22.6 (4)	0.49 (5) 0.21 (1)	57.0 43.0	10.93 (6))	0.023
HK	keine	34.3 (2)	0.25 (7)	9.0 (6) 27.6 (9)	0.59 (2) 0.10 (1)	50.0 50.0	19.87 (3)	58.9
HK	AF^4	34.7 (2)	0.21 (8)	4.6 (6) 22.4 (7)	0.6 (2) 0.13 (2)	34.7 65.3	21.70 (6)	0.151
HK	DMT	42 (2)	0.23 (5)	6 (1) 28 (1)	0.6 (1) 0.19 (3)	31.8 68.2	25.35 (2)	0.028

https://doi.org/10.7795/110.20250911

9 Zusammenfassung und Ausblick

Magnetische Nanopartikel (MNP) werden in vielen biomedizinischen Anwendungen eingesetzt. Dabei stellt jede dieser Anwendungen spezielle Anforderungen an die Struktur und magnetische Funktionalität der MNP. Einzelne isolierte Methoden reichen häufig nicht aus, um alle relevanten Parameter zu erfassen. Vor allem Ensemble-Methoden, die aus einer gemittelten Größe auf die zugrundeliegende Verteilung schließen, sind in vielen Fällen zu ungenau und führen z.T. zu fehlerhaften Resultaten. Für die Forschung, Entwicklung und Qualitätssicherung werden daher leistungsfähige analytische Methoden benötigt, die sämtliche strukturelle und magnetische Eigenschaften der MNP erfassen. Durch die Kombination von chromatographischen Trenn- und Messmethoden zu einem quasi-geschlossenen, automatisierbaren System steigt nicht nur der Informationsgewinn, der mit einer Untersuchung erzielt werden kann, sondern es können im Vergleich zu den Einzelmethoden auch Eigenschaften der MNP mit höherer Zuverlässigkeit erhoben werden. Darüber hinaus ist es zusätzlich möglich, durch das Vorhandensein einer geeigneten Prozesskontrolle, Proben mit definierten Eigenschaften herzustellen. Voraussetzung dafür ist eine geeignete Trennmethodik, die für unterschiedliche Proben etabliert werden muss. Da bisher kein Detektor zur magnetischen Online-Messung für derartige Systeme entwickelt worden ist, ist der Leistungsumfang dieser Kopplungsmethoden für die Untersuchung von MNP deutlich eingeschränkt gewesen.

Es ist in dieser Arbeit gelungen, neue Kopplungsverfahren für eine verbesserte Analyse und Charakterisierung von MNP zu entwickeln. Dazu ist ein neu entwickeltes Messverfahren eingesetzt worden, welches auf der Online-Detektion der nichtlinearen magnetischen Wechselfeld-Suszeptibilität (Magnetpartikelspektroskopie, MPS) basiert. Dieser neue magnetische Online-Detektor ist mit zwei unterschiedlichen Trennverfahren sowie komplementären Online-Detektoren zur Größenbestimmung gekoppelt worden. Infolgedessen ist eine magnetische Online-Charakterisierung während präparativer und analytischer Trennungen ermöglicht worden. Der Nutzen und die Leistungsfähigkeit dieses neuen Online-MPS-Detektors für Kopplungsverfahren ist anhand der Trennung von fünf unterschiedlichen MNP-Systemen demonstriert worden. Dabei konnte der Mehrwert dieser Technologie bei der Ermittlung des Zusammenhangs zwischen Magnetismus und Größe von MNP eindrucksvoll belegt werden. Darüber hinaus hat die Trennung nach hydrodynamischer Größe (etablierte AF^4) als auch die Trennung nach dynamisch-magnetischem Moment (DMT) zu verbesserten MPI-Signaleigenschaften der MNP geführt.

Es hat sich gezeigt, dass das MPS-Signal nicht ausschließlich proportional zur Masse der MNP ist, da sich die Signalamplituden strukturell unterschiedlicher MNP deutlich unterscheiden. Die MPS-Methode liefert daher Signale, die selektiv für die Struktureigenschaften der MNP sind. Diese Besonderheit erschwert zwar den quantitativen Nachweis von MNP mit der MPS-Methode, eröffnet aber auch die Möglichkeit, eine Reihe von Strukturdaten von MNP aus dem MPS-Signal abzuleiten, wenn geeignete physikalische Modelle zur Verfügung stehen. Dies ist in **Kapitel 4** mit verfügba-

https://doi.org/10.7795/110.20250911

ren analytischen Modellen gezeigt worden. Es ist ferner dargestellt worden, dass das magnetische Verhalten der MNP nicht eindeutig aus der MNP-Größe abgeleitet werden kann, da weitere Struktureigenschaften mit der MNP-Größe in einem komplexen Zusammenhang stehen. Eine Kopplung der asymmetrischen Flussfeld-Flussfraktionierung (AF^4) mit einem MPS-Detektor und komplementären Detektoren zur Größenbestimmung besitzt das außerordentliche Potential, diesen Zusammenhang aufzuschlüsseln, woraus ein großer wissenschaftlicher Mehrwert resultiert. Darüber hinaus ist die theoretische Sensitivität der MPS-Methode für unterschiedliche MNP-Größen abgeschätzt worden, um das notwendige Messvolumen bei einem gegebenen Rauschniveau zu bestimmen.
Da die MPS-Methode auf dem gleichen physikalischen Grundprinzip wie die Magnetpartikelbildgebung (MPI) basiert, wird sie auch bei der Eignungsprüfung von MNP für die Bildgebung eingesetzt. Daher ist der MPS-Detektor erfolgreich mit der neuartigen dynamisch-magnetischen Trennung (DMT) gekoppelt worden; mit dem Ziel, besonders gut geeignete MNP für das MPI-Verfahren aus einem MNP-Ensemble abzuscheiden. Durch die Modellierung des Verhaltens der MNP in einer DMT-Säule sind geeignete Prozessparameter für die DMT definiert worden. Dies ist insbesondere im Hinblick auf eine hohe MNP-Konzentration der getrennten MNP erfolgt, um eine effektive Kopplung mit einem MPS-Detektor zu erzielen. An den diskutierten Ergebnissen zeigt sich bereits die große Bedeutung einer magnetischen Online-Detektion für die Trennung von MNP.

Um die Online-Messung zu ermöglichen, ist eine Flusszelle für ein gegebenes MPS-Gerät entwickelt worden (**Kapitel 5**). Dazu wird eine Kapillare verwendet, die den sensitiven Bereich der Detektionsspule durch mehrere Windungen optimal ausfüllt. Der Vorteil einer Kapillare besteht vor allem in der geringen Dispersion und der kostengünstigen Verfügbarkeit verschiedener Durchmesser und Materialien. Eine modular gestaltete Halterung ermöglicht die einfache Handhabung sowie eine sichere und reproduzierbare Positionierung der Kapillare im Gerät. Bei der Entwicklung der Flusszelle ist besonders darauf geachtet worden, parasitäre MPS-Signalbeiträge (magnetische Verunreinigung, MNP-Adhäsion) zu vermeiden.

Die Grundlage für eine Kopplung mit einem chromatographischen Analysesystem ist mit der eingehenden Charakterisierung des neuen Online-MPS-Detektors in **Kapitel 6** erfolgt. Dabei ist der Messunsicherheitsanalyse des Online-MPS-Detektors besondere Beachtung geschenkt worden. In diesem Zusammenhang konnten einschränkende Parameterbereiche angegeben (Flussgeschwindigkeit) und Handlungsempfehlungen für den Messablauf abgeleitet werden (Aufwärmphase des Gerätes, Untergrundkorrektur). Hervorzuheben ist dabei die geringere Unsicherheit der Online-Detektion im Vergleich zum konventionellen Offline-Betrieb, da das Risiko für parasitäre Signalbeiträge aus magnetischen Verunreinigungen vermindert ist. Darüber hinaus werden Detektorspezifikationen für einen Einsatz bei der chromatographischen Trennung bestimmt. Es ist gezeigt worden, dass sich der magnetische Detektor zum empfindlichen Nachweis von MNP unterschiedlicher Größe in der Strömung hervorragend eignet. Bei der höchsten Anregungsamplitude liegt die Erfassungsgrenze, abhängig von den MNP-Eigenschaften, bei wenigen Nanogramm Eisen. Besonders hervorzuheben ist dabei der große lineare dynamische Bereich, der sich über bis zu sechs Dekaden erstreckt.

Eine Kopplung mit einem chromatographischen Analysesystem ist erfolgreich durchgeführt worden (**Kapitel 7**). Das Analysesystem besteht dabei aus zwei unterschiedlichen Trennmodulen (AF^4- und DMT-Modul) sowie weiteren komplementären Detektoren (Spektrophotometrie, dynamische Lichtstreuung, Mehrwinkellichtstreuung). Der automatisierte Betrieb des Gesamtsystems wird durch eine Anpassung von Steuerung und Datenerfassung ermöglicht. Zusätzlich wird die nachträgliche Bearbeitung der Messdaten an die bevorstehende Untersuchung von MNP angepasst (Untergrundkorrektur des MPS-Signals, Kalibrierung des Konzentrationsdetektors, Bestimmung der Kerngröße aus Streulichtdaten). Aufgrund der langen Detektorkette ist eine Korrektur der Detektordispersion

https://doi.org/10.7795/110.20250911

notwendig, um eine zeitliche Zuordnung der Messsignale zu ermöglichen. Diese Dispersion wird im Wesentlichen auf Mischkammereffekte an einem Verbindungselement zurückgeführt. Während für die AF^4 auf ein kommerzielles Modul zurückgegriffen wird, ist das DMT-Modul, bestehend aus Trennsäule und Feldgenerator, entsprechend den Anforderungen aus Kapitel 4, entworfen und an die gerätetechnischen Gegebenheiten des Gesamtsystems angepasst worden.

Die Leistungsfähigkeit des entwickelten neuen Kopplungsverfahrens ist eindrucksvoll durch Trennexperimente mit unterschiedlichen MNP-Systemen demonstriert worden (**Kapitel 8**). Dazu sind sowohl für die AF^4 als auch für die DMT umfassende Parameterstudien durchgeführt worden. In beiden Fällen hat sich gezeigt, dass der Online-MPS-Detektor hervorragend geeignet ist, um eine wirksame Trennmethode für MNP zu entwickeln. Insbesondere bei der DMT, die in einem trüben Trägermedium erfolgt, ist die MPS-Messung den optischen Methoden überlegen. Bei den AF^4-Experimenten hat sich der MPS-Detektor zusätzlich bei der Bestimmung der Wiederfindungsrate und des Retentionsverhältnisses von MNP bewährt. Wie auch in den Untersuchungen der vorangegangenen Kapitel 1 und 6 hat sich auch hier gezeigt, dass den unterschiedlichen Stabilitäten und Affinitäten der MNP besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden muss. Insbesondere bei der Trennung kann dies zu unterschiedlichem Verhalten der MNP oder sogar zum Probenverlust führen und das Ergebnis somit verfälschen. Ziel muss es daher immer sein, den nativen Zustand der MNP bei der Untersuchung zu erhalten. In diesem Zusammenhang stellt die MPS-Methode im Offline-Modus ein zuverlässiges Werkzeug zur Vorabuntersuchung solcher Effekte dar.
Die Online-MPS-Messungen zur MNP-Charakterisierung während der AF^4 hat gezeigt, dass die dynamisch-magnetischen Eigenschaften der MNP nichtlinear mit der Kern- und hydrodynamischen Größe der MNP zusammenhängen. Dabei sind signifikante Unterschiede im größenabhängigen magnetischen Verhalten für einzelne MNP-Systeme gefunden worden. Dieses Verhalten kann jedoch nur qualitativ mit den in dieser Arbeit verwendeten analytischen Modellen erklärt werden. Im Hinblick auf die Eignung von MNP für die MPI-Bildgebung ist eine optimale hydrodynamische Größe von 38 nm bei den hier untersuchten MNP-Systemen ermittelt worden.
Die DMT-Experimente haben gezeigt, dass eine Trennung von MNP nach magnetischem Moment und Relaxationsverhalten möglich ist. Dies ist an einem MNP-System demonstriert worden, das trotz schmaler Verteilung der Größen unterschiedliche Partikelmorphologien aufweist (HK). Aufgrund des MPS-Signals der erhaltenen Fraktion aus der DMT ist eine besonders gute Eignung für die MPI-Bildgebung festgestellt worden. Angesichts der geringen Kapazität der Trennsäule ist die resultierende MNP-Konzentration allerdings sehr gering gewesen.

Das Ziel dieser Arbeit, ist durch die Kopplung des magnetischen Online-Detektors mit Trennverfahren und der erwiesenen Verbesserung bei der Analyse und Charakterisierung von Verteilungen magnetischer Nanopartikel erreicht worden.

Durch die robuste und sensitive MPS-Methode ergeben sich weitere interessante Einsatzgebiete, in denen der neue Online-Detektor gewinnbringend eingesetzt werden kann. Dies kann z.B. die Online-Detektion der MNP-Akkumulation bei der Magnetfeld-geführten Wirkstoffanreicherung (engl. *Magnetic Drug Targeting*) sein oder die ex-vivo-Überwachung der MNP-Konzentration im Blut. Darüber hinaus kann der Online-Detektor auch zur Überwachung technischer Prozesse eingesetzt werden. Vor allem die Kontrolle der Partikelsynthese kann einen alternativen Weg zur verbesserten Herstellung geeigneter MNP darstellen; insbesondere für die Bildgebung mittels MPI.
Darüber hinaus ist eine Weiterentwicklung des DMT-Verfahrens im Hinblick auf eine höhere Ausbeute von MPI-tauglichen MNP von wissenschaftlicher Relevanz. Dies kann z.B. durch größere Trennsäulen oder ein zyklisches Verfahren durch Wechseln von Flussrichtung und Magnetfeldwir-

https://doi.org/10.7795/110.20250911

kung erfolgen. Bei der Entwicklung und Umsetzung solcher Ideen kann ein Online-MPS-Detektor einen entscheidenden Beitrag liefern.
Für jene Untersuchungen ist eine Überarbeitung des derzeitigen Forschungssystems hilfreich. Die Neuentwicklung des gesamten Messgeräts im Hinblick auf die Online-Messung und die Entwicklung einer angemessenen Steuer- und Auswertungssoftware kann die Akzeptanz der neuen Technik dabei deutlich erhöhen. Dies beinhaltet auch das Vorhandensein geeigneter Modelle zur Beschreibung der Magnetisierungsdynamik von MNP und schneller Algorithmen, um relevante Eigenschaften der MNP aus den magnetischen Messdaten abzuleiten. Bei der Validierung solcher Modelle kann die AF^4-MPS-Kopplung einen entscheidenden Beitrag leisten.

Als Folge dieser Arbeit wird bereits seit Juni 2016 der Transfer der neuen Technologie in die Wirtschaft durch das *Bundesministerium für Wirtschaft und Energie* unterstützt. Ziel des sog. TransMeT-Programms (Transfer metrologischer Technologien) ist es, einen Online-MPS-Detektor für ein bestehendes chromatographisches Analysesystem der Firma *Postnova Analytics GmbH* zu entwickeln.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

Abbildungsverzeichnis

1.1 Publikationen zum Thema „magnetische Nanopartikel“ 1
1.2 Prinzipieller Aufbau zur verbesserten MNP-Analyse und -Charakterisierung 6

2.1 Aufbau von MNP unterschiedlicher Konfiguration 13
2.2 *Langevin*-Funktion 15
2.3 Energiebarriere eines Stoner-Wohlfarth-Partikels 16
2.4 Relaxationszeit von MNP nach *Néel*- und *Brown* 18
2.5 Prinzip der Signalentstehung bei der MPS 20
2.6 Zwei offene Systeme α und β können dn_i Mol der Komponente i austauschen. Zusammen bilden α und β ein geschlossenes System. 27
2.7 Dispersionsbeiträge in einer chromatographischen Anlage 30
2.8 Mischkammer-/Diffusionskammereffekt 31
2.9 Zusammenhang von Nachweis-, Erfassungs- und Bestimmungsgrenze 37

3.1 Aufbau des MALS-Detekors 41
3.2 Prinzip der DLS-Messung 42
3.3 Magnetisierungskurven logarithmisch normalverteilter MNP-Kerngrößen 46
3.4 Blockschaltbild der MPS-Gerätekomponenten 48
3.5 MPS-Spektren logarithmisch normalverteilter MNP-Kerngrößen 49
3.6 Prinzipskizze des Trennmoduls der AF^4-Anlage 52
3.7 Prinzipskizze des Gerätes zur generativen Fertigung 54

4.1 MPS-Signal von MNP in Abhängigkeit des *Langevin*-Parameters ξ_m und der normierten Relaxationszeit $\omega_0\tau_\mathrm{eff}$ 56
4.2 Modelliertes MPS-Signal in Abhängigkeit der MNP-Größe 57
4.3 Modelliertes MPS-Signal in Abhängigkeit der MNP-Größe für verschiedene Eigenschaften (M_S, p_A) 58
4.4 Modelliertes MPS-Signal in Abhängigkeit der MNP-Größe für verschiedene Anregungsamplituden B_p 59
4.5 Ermittelte Nachweisgrenze $m\,(\mathrm{Fe})_\mathrm{NG}$ aus modellierten MPS-Signalen in Abhängigkeit der Anregungsamplitude B_p und der MNP-Größe d_hyd 60
4.6 Schematischer Aufbau der DMT-Säule 62
4.7 Magnetophoretische Geschwindigkeit v_m in Abhängigkeit des Feldgradienten ∇B_B für MNP unterschiedlicher Kerngröße d_K 64
4.8 Verteilungskoeffizient $(c/c_0)_\mathrm{eq}$ in Abhängigkeit des Feldes an der Oberfläche der Beads 65
4.9 Modellierung der DMT in einem Bereich zwischen dem magnetischen Bead und der inerten stationären Phase 67

https://doi.org/10.7795/110.20250911

4.10 Kapazität der DMT-Säule bei der magnetischen Trennung 68

5.1 Prinzipskizze der Flusszelle 71
5.2 MPS-Signal verschiedener photoreaktiver Polymere 72
5.3 Mittels MPS quantifizierte Eisenmenge verschiedener MNP auf dem Polymer R05Red 73
5.4 Sensitivitätsprofil der MPS-Empfangsspule 74
5.5 Berechnete Dispersion $\sigma_{\mathrm{gau,Kap}}$ der Flusszellenkapillare 75
5.6 3D-CAD Konstruktion der Flusszelle 77

6.1 *Ishikawa*-Diagramm 81
6.2 Mittelwerte des Imaginär- und Realteils vom Spektrum μ_f, ermittelt durch 150 Leersignalmessungen 82
6.3 Abhängigkeit des Betrags von Real- und Imaginärteil der dritten Harmonischen μ_3 des unkorrigierten Leersignals 83
6.4 Zeitabhängigkeit des Imaginär- und Realteils der dritten und fünften Harmonischen des MPS-Signals 84
6.5 Erweiterte Unsicherheit ($k_{\mathrm{E}} = 1.65$) von Real- und Imaginärteil für das gesamte Spektrum aus 150 Leersignalmessungen bei geringster Anregungsamplitude 85
6.6 Histogramm der berechneten Differenzen der Standardunsicherheiten u des Real- und Imaginärteils aller Frequenzen des Spektrums 86
6.7 Erweiterte Unsicherheit ($k_{\mathrm{E}} = 1.65$) von Real- und Imaginärteil für das gesamte Spektrum aus 150 Leersignalmessungen bei höchster Anregungsamplitude 87
6.8 Resultierende relative Unsicherheit aus der Ungenauigkeit der Temperierung der Probe bei der MPS-Messung 88
6.9 Gemessener Real- und Imaginärteil der dritten Harmonischen in Abhängigkeit der Flussrate $\dot{V}$ für unterschiedliche MNP 90
6.10 Unsicherheit u ($k_{\mathrm{E}} = 1.65$) des Real- und Imaginärteils von μ_n, die aus der Positionierungenauigkeit, der Variation des Materials (Kapillare, Probengefäß) und der Verwendung unterschiedlicher Messprozeduren resultiert 92
6.11 Berechnete Unsicherheit der Amplitude A_3 und der Phase φ_3 des MPS-Signals aus den Unsicherheiten der Eingangsgrößen 94
6.12 MPS-Signalamplituden A_3 und A_5 von HK in Abhängigkeit der eingesetzten Eisenmenge im Einzelproben-Modus sowie bei der Online-Detektion 97
6.13 Empfindlichkeit des MPS-Detektorsignals in Abhängigkeit der Anregungsamplitude B_{p} 99
6.14 Wahrscheinlichkeitsverteilungen der dritten Harmonischen des MPS-Signals $\rho(A_3)$ um Blindwert, Erfassungs- und Bestimmungsgrenze 100
6.15 Ermittelte minimale Eisenmenge an der Nachweisgrenze der dritten und fünften Harmonischen für verschiedene MNP-Systeme 101
6.16 MPS-Signal der MNP in der Flusszelle, aufgetragen über das zugehörige Messsignal der gleichen MNP-Probe im PCR-Gefäß 102
6.17 Prozentuale Änderung des hydrodynamischen Durchmessers $d_{\mathrm{z\text{-}Av}}$ (aus DLS) verschiedener MNP-Systeme nach der Zirkulation (Dauer: 10 min) durch das MPS-Gerät bei maximaler Anregungsamplitude ($B_{\mathrm{p}} = 25$ mT). Auf der Abszissenachse ist $d_{\mathrm{z\text{-}Av}}$ des Ausgangszustandes der MNP aufgetragen. 102

7.1 Prinzipieller Aufbau der verwendeten Anlage zur Größentrennung 106
7.2 Gemessenes Elugramm des MALS- und MPS-Detektors für einen Bolus 107

https://doi.org/10.7795/110.20250911

7.3 Zeitabhängiges Detektorsignal unterschiedlicher Boli . . . 109
7.4 Prinzipieller Aufbau des DMT-Moduls . . . 110
7.5 Foto des Trennmoduls zur DMT . . . 111
7.6 Säule zur magnetischen Trennung von MNP . . . 113
7.7 Quasistatisches Magnetisierungsverhalten sowie ermittelte Phase der ersten Harmonischen φ_1 des MPS-Signals unterschiedlicher Beads für die magnetische Trennung . 114

8.1 TEM-Aufnahmen und magnetische Charakterisierung von MNP für AF^4 . . . 118
8.2 *Debye-Hückel*-Parameter, interpartikuläre und Partikel-Membran-Wechselwirkungsenergie . . . 122
8.3 MPS-Signal und hydrodynamische Größe von MNP in Medien unterschiedlicher Ionenkonzentration . . . 123
8.4 AF^4-Elugramm des Online-MPS-Signals bei Trennungen in Trägermedien unterschiedlicher Ionenkonzentration . . . 125
8.5 Wiederfindungsrate und Retentionsverhältnis von MNP nach der AF^4 in Abhängigkeit der Ionenkonzentration . . . 126
8.6 AF^4-Elugramm des Online-MPS-Signals bei Trennungen mit FL-70® . . . 127
8.7 AF^4-Elugramm des Online-MPS-Signals bei unterschiedlichen Fokussierungszeiten t_{Fok} 128
8.8 AF^4-Elugramm des Online-MPS-Signals bei der Trennung mit unterschiedlichen Eisenkonzentrationen $c\,(\mathrm{Fe})$ . . . 129
8.9 Modellierter Einfluss der Querströmung auf die Retentionszeit t_{R} . . . 130
8.10 AF^4-Elugramm des Online-MPS-Signals bei der Trennung mit unterschiedlicher Querflussrate $\dot{V}_{\perp}$ . . . 131
8.11 AF^4-Elugramm des Online-MPS-Signals von fünf aufeinanderfolgenden Messungen . 131
8.12 AF^4-Elugramme der normierten Detektor-Rohsignale (MPS, UV/Vis, DLS, MALS) bei der Trennung von RV . . . 132
8.13 Online-Größenbestimmung während der AF^4 . . . 133
8.14 Online-MPS-Messung während der AF^4 . . . 136
8.15 Elugramm des Online-MPS-Signals von fünf aufeinanderfolgenden Trennungen von DD 139
8.16 Elugramm des Online-MPS-Signals bei der Trennung unter Verwendung eines statischen Magnetfeldes . . . 140
8.17 DMT-Elugramm des Online-MPS-Signals bei der Trennung unter Verwendung eines dynamischen Magnetfeldes . . . 141
8.18 Temperatureinfluss auf die Trennqualität . . . 142
8.19 DMT-Elugramm des Online-MPS-Signals bei unterschiedlichen Eisenkonzentrationen des injizierten Bolus . . . 143
8.20 Dynamische magnetische Trennung von MNP zur Verbesserung der MPI-Signaleigenschaften . . . 144
8.21 TEM-Aufnahmen und magnetische Charakterisierung von HK- und DD-Fraktionen aus der AF^4 und DMT . . . 145

A.1 Entmagnetisierungsfaktor $N_{x,y,z}$ eines Rotationsellipsoids als Funktion des Formfaktors p_{A} . . . 187
A.2 Berechnete Barriere der Formanisotropieenergiedichte für unterschiedliche Achsenverhältisse p_{A} . . . 188
A.3 Winkelabhängigkeit der Streulichtintensität modelliert mit dem *Mie*-Modell und dem Formfaktor der RDG-Theorie . . . 190

https://doi.org/10.7795/110.20250911

A.4 Modelliertes MPS-Signal von MNP in Abhängigkeit der hydrodynamischen Größe d_{hyd} 195
A.5 MPS-Spektren von bedruckten Teststreifen 196
A.6 MPS-Messungen im Einzelproben-Modus an Verdünnungsreihen von unterschiedlichen MNP-Systemen 197
A.7 Zeitsignal der MPS-Signalamplitude A_3 bei MNP-Bolusinjektionen mit unterschiedlicher Eisenmasse 200
A.8 MPS-Messung von unterschiedlichen MNP-Systemen in aq. dest. mit unterschiedlichen Volumenanteilen FL-70® 201
A.9 Peakverbreiterung durch die DMT-Säule 202
A.10 Bestimmung der Trennsäulentemperatur 202
A.11 MPS-Signalparameter in Abhängigkeit des Elutionsvolumens V_{E} bei der Trennung mit statischem Magnetfeld 203
A.12 Erweiterte Unsicherheit des Real- und Imaginärteils vom MPS-Signal bei unterschiedlichen Anregungsamplituden 204
A.13 Zeitsignal des UV/Vis-Detektors ohne Probe 205
A.14 Eisenmenge von Boli unterschiedlicher Konzentration, aufgetragen über das zugehörige integrale Detektorsignal 205
A.15 Spektrum der erweiterten Unsicherheit ($k_{\mathrm{E}} = 1.65$) von Real- und Imaginärteil des MPS-Signals aus 150 Leersignalmessungen 206
A.16 Unsicherheit $u(\mu_{\mathrm{n}})$ für das Spektrum der ungeraden Harmonischen bei unterschiedlichen Mittelungszeiten 206
A.17 Histogramme der mittelwertbereinigten Realteile der dritten Harmonischen bei unterschiedlichen Anregungsamplituden 206
A.18 Mittlere Unsicherheit von Real- und Imaginärteil des MPS-Signals, die aus der Verwendung unterschiedlicher Messprozeduren sowie aus dem Wechseln der Probengefäße resultiert 207
A.19 Relative Unsicherheit des MPS-Signals, die aus der Ungenauigkeit der Temperierung der Probe resultiert 208
A.20 Gemessenes MPS-Signal von RV im Vergleich zum simulierten MPS-Signal bei unterschiedlichen Temperaturen 208
A.21 Gemessener Real- und Imaginärteil des MPS-Signals in Abhängigkeit der Flussrate $\dot{V}$ von MNP unterschiedlicher hydrodynamischer Größe 209
A.22 MCS einer zweidimensionalen Normalverteilung 210
A.23 MPS-Messung von FM-D/50 im Einzelproben- (blaue Quadrate) und Online-Modus 211
A.24 Dispersionskorrektur der Detektorsignale 212
A.25 Datenprozessierung und -korrektur der Online-MPS-Messung 213

https://doi.org/10.7795/110.20250911

Tabellenverzeichnis

2.1 Magnetische Eigenschaften verschiedener Materialien bei $T = 300$ K 12

6.1 Unsicherheitsbeiträge bei der MPS-Messung im Online-Modus 93
6.3 Detektorspezifikationen 103

7.1 Dispersionsparameter τ_{exp} abgeleitet aus Bolus-Experimenten 108

8.1 Ergebnisse der Charakterisierung unterschiedlicher MNP-Systeme mittels M-H, DLS und TEM 119
8.2 Online-Größenbestimmung während der AF^4 134
8.3 Ergebnisse der Charakterisierung von DD und HK nach DMT und AF^4 146

A.1 Allgemeine Informationen zu den verwendeten MNP 184
A.2 Allgemeine Informationen zu den verwendeten magnetischen Beads 185
A.3 Anforderungsliste für eine Flusszelle 186
A.4 *Van-der-Waals*-Wechselwirkungsenergie E_{vdW} für verschiedene Geometrien 193
A.5 Elektrostatische Wechselwirkungsenergie E_{el} für verschiedene Geometrien 194
A.6 Eigenschaften der verwendeten Kapillaren 195
A.7 Eigenschaften verwendeter photoreaktiver Materialien von *envisionTEC* 196
A.8 MPS-Signaleigenschaften von MNP-Systemen ($B_{\mathrm{p}} = 5$ mT) 198
A.9 MPS-Signaleigenschaften von MNP-Systemen ($B_{\mathrm{p}} = 10$ mT) 199
A.10 MPS-Signaleigenschaften von MNP-Systemen ($B_{\mathrm{p}} = 25$ mT) 200
A.11 MPS-Signaleigenschaften von MNP-Systemen im strömenden Medium 201
A.12 Erweiterungsfaktoren k_{E} für ein Vertrauensniveau von $P = 90\%$ 203
A.13 Zufällige Messabweichungen von verwendeten Einkanalpipetten 204
A.14 Zufällige Messabweichungen des MPS-Signals (Einzelproben und Online) 207
A.15 Mittels MCS ermittelte Grenzen (BW, NG, EG, BG) 211

https://doi.org/10.7795/110.20250911

https://doi.org/10.7795/110.20250911

Publikationsliste

Im Rahmen dieser Promotion sind neun Artikel mit Erstautorenschaft vorab in begutachteten Fachzeitschriften veröffentlicht worden. Außerdem sind unter Mitwirken des Autors acht weitere Zeitschriftenartikel entstanden. Darüber hinaus wurden die wissenschaftlichen Ergebnisse in Form von 20 Vorträgen und 29 Postern auf Konferenzen präsentiert und diskutiert. Ein Poster und ein Vortrag erhielten dabei Auszeichnungen. Die verfahrenstechnische Umsetzung des neuartigen Kopplungsverfahrens auf Basis der MPS-Methode wurde zudem zur Patentanmeldung gebracht. Eine Liste dieser Veröffentlichungen ist nachfolgend zu finden.

Patent:

1 Schutzrecht WO2016150910 A1 (29.09.2016). Löwa, Norbert (Erfinder). Bundesrepublik Deutschland, vertr. durch das Bundesministerium für Wirtschaft und Energie, dieses vertr. durch den Präsidenten der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt (Anmelder). Pr.: WO2016150910 - Verfahren zum Messen einer magnetischen Eigenschaft von magnetischen Nanopartikeln

Artikel:

1 Löwa, Norbert; Eberbeck, Dietmar; Steinhoff, Uwe; Wiekhorst, Frank; Trahms, Lutz: Potential of Improving MPI Performance by Magnetic Separation. In: Buzug, Thorsten M. (Hrsg.); Borgert, Jörn (Hrsg.): *Magnetic Particle Imaging*. Berlin/Heidelberg: Springer Proceedings in Physics, 2012. - ISBN 978-3-642-24132-1, S. 73-78

2 Ludwig, Frank; Eberbeck, Dietmar; Löwa, Norbert; Steinhoff, Uwe; Wawrzik, Thilo; Schilling, Meinhard; Trahms, Lutz. Characterization of Magnetic Nanoparticle Systems with Respect to Their Magnetic Particle Imaging Performance. In: *Biomed. Tech.* 58 (2013), Nr. 6, S. 535-545

3 Löwa, Norbert; Wiekhorst, Frank; Gemeinhardt, Ines; Ebert, Monika; Schnorr, Joerg; Wagner, Susanne; Taupitz, Matthias; Trahms, Lutz: Cellular Uptake of Magnetic Nanoparticles Quantified by Magnetic Particle Spectroscopy. In: *IEEE Trans. Magn.* 49 (2013), Nr. 1, S. 275-278

4 Löwa, Norbert; Wiekhorst, Frank; Metzkow, Susanne; Ludwig, Antje; Trahms, Lutz: Magnetic Particle Spectroscopy for the Quantification of Magnetic Nanoparticles in Living Cells. In: *Biomed. Tech.* 58 (2013), S. 4138

https://doi.org/10.7795/110.20250911

5 Knopke, Christian; Löwa, Norbert; Wiekhorst, Frank; Wagner, Susanne; Schnorr, Joerg; Trahms, Lutz: Phenomenological Analysis of Magnetic Nanoparticle Size Distributions with Temperature Dependent Magnetorelaxometry. In: *Biomed. Tech.* 58 (2013), S. 4139

6 Löwa, Norbert; Seidel, Maria; Radon, Patricia; Wiekhorst, Frank: Magnetic Nanoparticles in Different Biological Environments Analyzed by Magnetic Particle Spectroscopy. In: *J. Magn. Magn. Mater.* 427 (2016), Nr. 1, S. 133-138

7 Löwa, Norbert; Knappe, Patrick; Wiekhorst, Frank; Eberbeck, Dietmar; Thünemann, Andreas F.; Trahms, Lutz: Hydrodynamic and Magnetic Separation of Superparamagnetic Nanoparticles for Magnetic Particle Imaging. In: *J. Magn. Magn. Mater.* 380 (2015), S. 266-270

8 Löwa, Norbert; Knappe, Patrick; Wiekhorst, Frank; Eberbeck, Dietmar; Thünemann, Andreas F.; Trahms, Lutz: How Hydrodynamic Fractionation Influences MPI Performance of Resovist®. In: *IEEE Trans. Magn.* 51 (2015), Nr. 2, S. 1-4

9 Löwa, Norbert; Radon, Patricia; Gutkelch, Dirk; August, Rinaldo; Wiekhorst, Frank: Hyphenation of Field-Flow Fractionation and Magnetic Particle Spectroscopy. In: *Chromatography* 2 (2015), Nr. 4, S. 655-668

10 Ariza de Schellenberger, Angela; Kratz, Harald; Farr, Tracy; Löwa, Norbert; Hauptmann, Ralf; Wagner, Susanne; Taupitz, Matthias: Labeling of Mesenchymal Stem Cells for MRI with Single-Cell Sensitivity. In: *Int. J. Nanomed.* 11 (2016), S. 1517

11 Löwa, Norbert; Poller, Wolfram; Wiekhorst, Frank; Taupitz, Matthias; Wagner, Susanne; Möller, Konstantin; Baumann, Gert; Stangl, Verena; Trahms, Lutz: Magnetic Particle Spectroscopy Reveals Dynamic Changes in the Magnetic Behavior of Very Small Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles During Cellular Uptake and Enables Determination of Cell-Labeling Efficacy. In: *J. Biomed. Nanotech.* 12 (2016), Nr. 2, S. 337-346

12 Löwa, Norbert; Radon, Patricia; Kosch, Olaf; Wiekhorst, Frank: Concentration Dependent MPI Tracer Performance. In: *Int. J. Magn. Part. Imag.* 2 (2016), Nr. 1, S. 5

13 Radon, Patricia; Löwa, Norbert; Gutkelch, Dirk; Wiekhorst, Frank: Design and Characterization of a device to Quantify the Magnetic Drug Targeting Efficiency of Magnetic Nanoparticles in a Tube Flow Phantom by Magnetic Particle Spectroscopy. In: *J. Magn. Magn. Mater.* 427 (2016), S. 175-180

14 Joos, Alexander; Löwa, Norbert; Wiekhorst, Frank; Gleich, Bernhard; Haase, Axel: Size-dependent MR relaxivities of Magnetic Nanoparticles. In: *J. Magn. Magn. Mater.* 427 (2016), S. 122-126

15 Coene, Annelies; Leliaert, Jonathan; Liebl, Maik; Löwa, Norbert; Steinhoff, Uwe; Dupre, L.; Wiekhorst, Frank: Multi-Color Magnetic Nanoparticle Imaging Using Magnetorelaxometry. In: *Phys. Med. Biol.* 62 (2017), Nr. 8, S. 3139-3157

https://doi.org/10.7795/110.20250911

16 Baki, Abdulkader; Löwa, Norbert; Thiermann, Raphael; Bantz, Christoph; Maskos, Michael; Wiekhorst, Frank; Bleul, Regina: Continuous Synthesis of Single Core Iron Oxide Nanoparticles for MPI Tracer Development. In: *Int. J. Magn. Part. Imag.* 3 (2017), Nr. 1, S. 1703004

17 Wells, James; Paysen, Hendrik; Kosch, Olaf; Löwa, Norbert; Schmitzberger, Florian; Makowski, Marcus; Franke, Jochen; Trahms, Lutz; Wiekhorst, Frank: Characterizing a Preclinical Magnetic Particle Imaging System with Separate Pick-Up Coil. In: *IEEE Trans. Magn.* (2017) - angenommene Publikation

https://doi.org/10.7795/110.20250911

Vorträge[116]:

1 LÖWA, Norbert; EBERBECK, Dietmar; TRAHMS, Lutz. Investigation of the Relation between NMR-Performance and Structural as well as Magnetic Properties of Iron Oxide Nanoparticles. *46th Conference of the German Society for Biomedical Engineering* (2011), Freiburg

2 EBERBECK, Dietmar; MÜLLER, Robert; SCHMIDT, Christa; WAGNER, Susanne; LÖWA, Norbert; TRAHMS, Lutz. Evidence of Bimodal Distribution of Effective Magnetic Sizes of Magnetic Nanoparticles. *11th German Ferrofluid Workshop* (2011), Benediktbeuern

3 LÖWA, Norbert; EBERBECK, Dietmar; WIEKHORST, Frank; STEINHOFF, Uwe; TRAHMS, Lutz. Potential of Improving MPI Performance by Magnetic Separation. *2nd Int. Workshop on Magnetic Particle Imaging* (2012), Lübeck

4 KNOPKE, Christian; LÖWA, Norbert; WIEKHORST, Frank; EBERBECK, Dietmar; GEMEINHARDT, Ines; EBERT, Monika; SCHNORR, Jörg; WAGNER, Susanne; TAUPITZ, Matthias; TRAHMS, Lutz. Quantification of Magnetic Nanoparticle Uptake in Cells by Temperature Dependent Magnetorelaxometry. *13th Int. Conference on Magnetic fluids* (2013), New Delhi (IND)

5 LÖWA, Norbert; WIEKHORST, Frank; METZKOW, Susanne; LUDWIG, Antje; TRAHMS, Lutz. Quantification of MNP in Living Cells. *3rd Int. Workshop on Magnetic Particle Imaging* (2013), Berkeley (USA)

6 LÖWA, Norbert; WIEKHORST, Frank; METZKOW, Susanne; LUDWIG, Antje; TRAHMS, Lutz. Magnetic Particle Spectroscopy for the Quantification of Magnetic Nanoparticles in Living Cells. *48th Conference of the German Society for Biomedical Engineering & Dreiländertagung D-A-CH* (2013), Graz (AUT)

7 LÖWA, Norbert; KNAPPE, Patrick; WIEKHORST, Frank; EBERBECK, Dietmar; THÜNEMANN, Andreas F.; TRAHMS, Lutz. Hydrodynamic Fractionation to Enhance MPI Performance of Resovist®. *4th Int. Workshop on Magnetic Particle Imaging* (2014), Berlin

8 LÖWA, Norbert; WIEKHORST, Frank; EBERBECK, Dietmar; KOSCH, Olaf; AUGUST, Rinaldo; TRAHMS, Lutz. Online Coupling of Hydrodynamic Fractionation with DLS, MALLS and MPS for MPI Tracer Evaluation. *5th Int. Workshop on Magnetic Particle Imaging* (2015), Istanbul (TUR)

9 RADON, Patricia; LÖWA, Norbert; WIEKHORST, Frank; TRAHMS, Lutz. Magnetic Particle Spectroscopy to Monitor the Behavior of Magnetic Nanoparticles in Different Physiological Media. *5th Int. Workshop on Magnetic Particle Imaging* (2015), Istanbul (TUR)

[116] Der jeweils präsentierende Autor wurde entsprechend hervorgehoben (unterstrichen).

https://doi.org/10.7795/110.20250911

10 Wiekhorst, Frank; Löwa, Norbert; Poller, Wolfram A.; Ludwig, Antje; Trahms, Lutz. Changes in the Behavior of Magnetic Iron Oxide Nanoparticles During Cellular Uptake Detected by Magnetic Particle Spectroscopy. *5th Int. Workshop on Magnetic Particle Imaging* (2015), Istanbul (TUR)

11 Löwa, Norbert; Steinhoff, Uwe; Seidel, Maria; Wiekhorst, Frank; Trahms, Lutz. Characterization of Ferrogels for Biomedical Applications. *15th German Ferrofluid Workshop* (2015), Rostock

12 Löwa, Norbert; Wiekhorst, Frank; Trahms, Lutz. High Sensitive and Fast Magnetic Characterization of Magnetic Nanoparticles in Liquid Flow. *49th Conference of the German Society for Biomedical Engineering* (2015), Lübeck

13 Knopke, Christian; Löwa, Norbert; Wiekhorst, Frank; Trahms, Lutz. Magnetic Nanoparticle Size Separation Analysis with Temperature Dependent Magnetorelaxometry (TMRX). *49th Conference of the German Society for Biomedical Engineering* (2015), Lübeck

14 Löwa, Norbert; Radon, Patricia; Kosch, Olaf; Wiekhorst, Frank. Concentration Dependent MPI Tracer Performance. *6th Int. Workshop on Magnetic Particle Imaging* (2016), Lübeck

15 Joos, Alexander; Mykhaylyk, Olga; Löwa, Norbert; Eberbeck, Dietmar; Gleich, Bernhard; Haase, Axel. Multiparametric MRI Characterization of Magnetic Viral Complexes. *ISMRM 24th Annual Meeting* (2016), Singapore (SGP)

16 Löwa, Norbert; Radon, Patricia; Wiekhorst, Frank. A Novel Magnetic FFF Detector for the Quantification and Characterization of Magnetic Nanoparticles. *18th Int. Symposium on Field Flow Fractionation* (2016), Dresden **(Best Presentation Award)**

17 Löwa, Norbert; Wiekhorst, Frank. Advanced Analysis of Tracers for Magnetic Particle Imaging: Magnetic and Geometric Characterization by Multidetector Field-Flow Fractionation. *50th Conference of the German Society for Biomedical Engineering* (2016), Basel (SUI)

18 Bringout, Gael; Kosch, Olaf; Löwa, Norbert; Trahms, Lutz; Wiekhorst, Frank. Influence of Tracer Concentration on Image Reconstruction of a Commercial Preclinical MPI-Scanner. *50th Conference of the German Society for Biomedical Engineering* (2016), Basel (SUI)

19 Kosch, Olaf; Bringout, Gael; Löwa, Norbert; Joos, Alexander; Kratz, Harald; Schnorr, Jörg; Trahms, Lutz; Wiekhorst, Frank. Fast Assessment of Magnetic Nanoparticle Tracers Using a Preclinical MPI Scanner. *50th Conference of the German Society for Biomedical Engineering* (2016), Basel (SUI)

20 Baki, Abdulkader; Löwa, Norbert; Thiermann, Raphael; Bantz, Christoph; Maskos Michael; Wiekhorst, Frank; Trahms, Lutz; Bleul, Regina. Continuous Synthesis of Single Core Iron Oxide Nanoparticles for MPI Tracer Development. *7th Int. Workshop on Magnetic Particle Imaging* (2017), Prag (CZE)

https://doi.org/10.7795/110.20250911

Posterpräsentationen:[117]

1 Löwa, Norbert; Liebl, Maik; Wiekhorst, Frank; Eberbeck, Dietmar; Steinhoff, Uwe; Schwarz, Kay; Zirpel, Peter; Gutkelch, Dirk; Trahms, Lutz: Magnetorelaxometrie: Ein Quantitatives Verfahren für den Nachweis magnetischer Nanopartikel in der Medizinphysik. *5. Senftenberger Innovationsforum Multiparameteranalytik* (2011), Senftenberg

2 Löwa, Norbert; Wiekhorst, Frank; Gemeinhardt, Ines; Schnorr, Jörg; Steinhoff, Uwe; Taupitz, Matthias; Trahms, Lutz. Cellular Uptake of Magnetic Nanoparticles Quantified by Magnetic Particle Spectroscopy. *9th Int. Conference on the Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers* (2012), Minneapolis (USA)

3 Löwa, Norbert; Eberbeck, Dietmar; Wiekhorst, Frank; Steinhoff, Uwe; Trahms, Lutz. Potential of Improving MPI Performance by Magnetic Separation. *9th Int. Conference on the Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers* (2012), Minneapolis (USA)

4 Löwa, Norbert; Eberbeck, Dietmar; Steinhoff, Uwe; Wiekhorst, Frank; Trahms, Lutz. Magnetic Separation to Enhance the MPI Performance of Resovist®. *47th Conference of the German Society for Biomedical Engineering* (2012), Jena

5 Löwa, Norbert; Wiekhorst, Frank; Gemeinhardt, Ines; Schnorr, Jörg; Steinhoff, Uwe; Taupitz, Matthias; Trahms, Lutz. Magnetic Particle Spectroscopy as a Sensitive and High-Throughput Method to Quantify the Cellular Uptake of Magnetic Nanoparticles. *13th Int. Conference on Magnetic fluids* (2013), New Delhi (IND)

6 Löwa, Norbert; Eberbeck, Dietmar; Steinhoff, Uwe; Wiekhorst, Frank; Trahms, Lutz. Characterization of Magnetically Separated Fractions of Resovist® Regarding the Suitability for the Novel Tomographic Modality MPI. *13th Int. Conference on Magnetic fluids* (2013), New Delhi (IND)

7 Löwa, Norbert; Dutz, Silvio; Buske, Norbert; Trahms, Lutz. Agglomerated Magnetite Crystals for Magnetic Particle Imaging. *13th German Ferrofluid Workshop* (2013), Benediktbeuern

8 Knopke, Christian; Wiekhorst, Frank; Löwa, Norbert; Wagner, Susanne; Schnorr, Jörg; Trahms, Lutz. Phenomenological Analysis of Magnetic Nanoparticle Size Distribution with Temperature Dependent Magnetorelaxometry. *13th German Ferrofluid Workshop* (2013), Benediktbeuern

9 Wiekhorst, Frank; Löwa, Norbert; Metzkow, Susanne; Poller, Wolfram A.; Ludwig, Antje; Trahms L. Magnetic Particle Spectroscopy detecting Changess During Cellular Uptake of Magnetic Nanoparticles. *14th German Ferrofluid Workshop* (2014), Ilmenau

[117] Der jeweils präsentierende Autor wurde entsprechend hervorgehoben (unterstrichen),

https://doi.org/10.7795/110.20250911

10 Radon, Patricia; Liebl, Maik; Löwa, Norbert; Pömper, M.; Stapf, F.; Wiekhorst, Frank; Gitter, Kurt; Hilger, Ingrid; Odenbach, Stefan; Trahms, Lutz. Magnetic Nanoparticle Targeting Flow Phantom with Real-Time Quantification Using Magnetic Particle Spectroscopy. *14th German Ferrofluid Workshop* (2014), Ilmenau

11 Dutz, Silvio; Buske, Norbert; Löwa, Norbert; Eberbeck, Dietmar; Trahms, Lutz. Tracers for Magnetic Particle Imaging Consisting of Agglomerated Single Cores. *4th Int. Workshop on Magnetic Particle Imaging* (2014), Berlin

12 Bleul, Regina; Löwa, Norbert; Thiermann, Raphael; Häfeli, Urs O.; Marten, G.U.; Housed, M.J.; St. Pierre, T.G.; Trahms, Lutz; Maskos, Michael. Continuously Manufactured Magnetic polymersomes as Potential Theranostic Tools in Nanomedicine. *4th Int. Workshop on Magnetic Particle Imaging* (2014), Berlin

13 Jacobsohn, Jonathan B.; Rahbar Azad, M.R.; Löwa, Norbert; Biebl, F.; Meyer, A.; Oepen, Hans P. Fabrication of Fe-Nanoparticles for Magnetic Particle Imaging. *IEEE Int. Magnetics Conference* (2014), Dresden

14 Seidel, Maria; Löwa, Norbert; Eberbeck, Dietmar; Mykhaylyk, Olga; Trahms, Lutz. Preparation and Characterization of Phantoms for Imaging Applications. *10th Int. Conference on the Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers* (2014), Dresden

15 Pardowitz, Johannes; Löwa, Norbert; Buske, Norbert; Eberbeck, Dietmar; Heinrich, Dirk; Trahms, Lutz. Field induced Cluster Formation Detected by Nuclear Magnetic Resonance. *10th Int. Conference on the Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers* (2014), Dresden

16 Löwa, Norbert; Knappe, Patrick; Wiekhorst, Frank; Eberbeck, Dietmar; Thünemann, Andreas F.; Trahms, Lutz. Hydrodynamic and Magnetic Fractionation of Magnetic Nanoparticles for MPI. *10th Int. Conference on the Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers* (2014), Dresden

17 Löwa, Norbert; Wiekhorst, Frank; Metzkow, Susanne; Poller, Wolfram A.; Ludwig, Antje; Trahms, Lutz. Detecting Changess During Cellular Uptake of Magnetic Nanoparticles Using Magnetic Particle Spectroscopy. *10th Int. Conference on the Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers* (2014), Dresden **(Best Poster Award)**

18 Sandig, Romina; Baumgarten, Daniel; Kosch, Olaf; Löwa, Norbert; Weidner, Andreas; Wiekhorst, Frank; Dutz, Silvio. Development and Evaluation of Gel Phantoms for Magnetic Particle Imaging. *15th German Ferrofluid Workshop* (2015), Rostock

19 Kosch, Olaf; Löwa, Norbert; Eberbeck, Dietmar; Wiekhorst, Frank; Trahms, Lutz. Static Particle Separation Utilizing Cascaded Magnetic Fields. *5th Int. Workshop on Magnetic Particle Imaging* (2015), Istanbul (TUR)

https://doi.org/10.7795/110.20250911

20 Mykhaylyk, Olga; Eberbeck, Dietmar; Löwa, Norbert; Almstätter, Isabella; Vlaskou, D.; Plank, Christian; Braren, R.; Trahms, Lutz. Magnetic Particle Spectroscopy Characterization of the Assemblies of Magnetic Nanoparticles. *5th Int. Workshop on Magnetic Particle Imaging* (2015), Istanbul (TUR)

21 Radon, Patricia; Löwa, Norbert; Wiekhorst, Frank; Gutkelch, Dirk; Trahms, Lutz. Real-Time Quantification of Magnetic Nanoparticles in a Flow Phantom for Magnetic Targeting Experiments Using Magnetic Particle Spectroscopy. *49th Conference of the German Society for Biomedical Engineering* (2015), Lübeck

22 Bantz, Christoph; Bleul, Regina; Baki, Abdulkader; Thiermann, Raphael; Löwa, Norbert; Eberbeck, Dietmar; Trahms, Lutz; Maskos, Michael. Development and Physicochemical Characterization of Continuously Manufactured Single-Core Iron Oxide Nanoparticles. *6th Int. Workshop on Magnetic Particle Imaging* (2016), Lübeck

23 Kosch, Olaf; Löwa, Norbert; Wiekhorst, Frank; Trahms, Lutz. Is a highly concentrated sample for MPI System Function Better? *6th Int. Workshop on Magnetic Particle Imaging* (2016), Lübeck

24 Radon, Patricia; Löwa, Norbert; Ptach, Felix; Gutkelch, Dirk; Wiekhorst, Frank. Determining Magnetic Impurities and Nonspecific Magnetic Nanoparticle Adhesion of MPI Phantom Materials. *6th Int. Workshop on Magnetic Particle Imaging* (2016), Lübeck

25 Radon, Patricia; Löwa, Norbert; Liebl, Maik; Gutkelch, Dirk; Wiekhorst, Frank. Design and Characterization of a device to Quantify the Magnetic Drug Targeting Efficiency of Magnetic Nanoparticles in a Tube Flow Phantom. *11th Int. Conference on the Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers* (2016), Vancouver (CAN)

26 Joos, Alexander; Löwa, Norbert; Düwel, S.; Hundshammer, C.; Wiekhorst, Frank; Gleich, Bernhard; Haase, Axel. Size-Dependent MR Relaxivities of Magnetic Nanoparticles, *11th International Conference on the Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers* (2016), Vancouver (CAN)

27 Radon, Patricia; Löwa, Norbert; Liebl, Maik; Wiekhorst, Frank. Investigation of Magnetic Targeting Properties of FluidMAG-D. *11th Int. Conference on the Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers* (2016), Vancouver (CAN)

28 Löwa, Norbert; Steinhoff, Uwe; Radon, Patricia; Wiekhorst Frank. Magnetic Nanoparticles in Different Biological Environments as seen by Magnetic Particle Spectroscopy. *11th Int. Conference on the Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers* (2016), Vancouver (CAN)

29 Radon, Patricia; Löwa, Norbert; Ptach, Felix; Gutkelch, Dirk; Wiekhorst, Frank. Magnetic Characterization of Phantom Materials by Magnetic Particle Spectroscopy. *50th Conference of the German Society for Biomedical Engineering* (2016), Basel (SUI)

https://doi.org/10.7795/110.20250911

Literaturverzeichnis

[1] Burgdorf, Tanja; Packroff, Rolf; Apel, Petra ; Meyer-Plath, Asmus: Nanotechnologie: Gesundheits- und Umweltrisiken von Nanomaterialien - Bilanz zur gemeinsamen Forschungsstrategie der Ressortforschungseinrichtungen des Bundes / BfR, BAuA, UBA, BAM, PTB. 2013. – Forschungsbericht. – 124 S.

[2] Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF): Status quo der Nanotechnologie in Deutschland / Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF). 2013. – Forschungsbericht

[3] Wiekhorst, Frank; Trahms, Lutz: Use of Magnetic Nanoparticles in Biomedical Applications. In: Fermon, Claude (Hrsg.); Voorde, Marcel V. (Hrsg.): *Nanomagnetism: Applications and Perspectives*. 1. Weinheim, Germany : Wiley-VCH, 2017, Kapitel 8

[4] Gilchrist, R K.; Medall, R; Shorey, W D.; Hanselman, R C.; Parrott, J C. ; Taylor, C B.: Selective Inductive Heating of Lymph Nodes. In: *Ann. Surg.* 146 (1957), Nr. 4, S. 596–606

[5] Bornmann, Lutz; Mutz, Rüdiger: Growth Rates of modern Science: A Bibliometric Analysis Based on the Number of Publications and Cited References. In: *J. Assoc. Inf. Sci. Technol.* 66 (2015), Nr. 11, S. 2215–2222

[6] Keller, Alice: *Entwicklung und Zukunft elektronischer Zeitschriften*, Humboldt-Universität zu Berlin, Dissertation, 2001

[7] Laurent, Sophie; Forge, Delphine; Port, Marc; Roch, Alain; Robic, Caroline; Vander Elst, Luce ; Muller, Robert N.: Magnetic Iron Oxide Nanoparticles: Synthesis, Stabilization, Vectorization, Physicochemical Characterizations, and Biological Applications. In: *Chem. Rev.* 108 (2008), Nr. 6, S. 2064–2110

[8] Lyer, Stefan; Tietze, Rainer; Unterweger, Harald; Zaloga, Jan; Singh, Raminder; Matuszak, Jasmin; Poettler, Marina; Friedrich, Ralf P.; Duerr, Stephan; Cicha, Iwona; Janko, Christina ; Alexiou, Christoph: Nanomedical Innovation: The SEON-Concept for an Improved Cancer Therapy with Magnetic Nanoparticles. In: *Nanomedicine* 10 (2015), Nr. 21, S. 3287–3304

[9] Wankhede, Mamta; Bouras, Alexandros; Kaluzova, Milota ; Hadjipanayis, Costas G.: Magnetic Nanoparticles: An Emerging Technology for Malignant Brain Tumor Imaging and Therapy. In: *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 5 (2012), Nr. 2, S. 173–186

[10] Maier-Hauff, Klaus; Rothe, Ronny; Scholz, Regina; Gneveckow, Uwe; Wust, Peter; Thiesen, Burghard; Feussner, Annelie; von Deimling, Andreas; Waldoefner, Norbert;

https://doi.org/10.7795/110.20250911

Felix, Roland ; Jordan, Andreas: Intracranial Thermotherapy Using Magnetic Nanoparticles Combined with External Beam Radiotherapy: Results of a Feasibility Study on Patients with Glioblastoma Multiforme. In: *J. Neurooncol.* 81 (2007), Nr. 1, S. 53–60

[11] Maier-Hauff, Klaus; Ulrich, Frank; Nestler, Dirk; Niehoff, Hendrik; Wust, Peter; Thiesen, Burghard; Orawa, Helmut; Budach, Volker ; Jordan, Andreas: Efficacy and Safety of Intratumoral Thermotherapy Using Magnetic Iron-oxide Nanoparticles Combined with External Beam Radiotherapy on Patients with Recurrent Glioblastoma Multiforme. In: *J. Neurooncol.* 103 (2011), Nr. 2, S. 317–324

[12] Zborowski, Maciej; Chalmers, Jeffrey J.: *Magnetic Cell Separation*. 1. Amsterdam : Elsevier Science, 2008. – 454 S. – ISBN 9780080553504

[13] Microfluidic Cell Sorting and Separation Technology. In: Lee, Wonhee (Hrsg.); Tseng, Peter (Hrsg.) ; Di Carlo, Dino (Hrsg.): *Microtechnology for Cell Manipulation and Sorting*. 1. Berlin Heidelberg : Springer, 2017. – ISBN 978–3–319–44137–5, Kapitel 1, S. 1–14

[14] Stark, D D.; Weissleder, Ralph; Elizondo, G; Hahn, P F.; Saini, S; Todd, L E.; Wittenberg, J ; Ferrucci, J T.: Superparamagnetic Iron Oxide: Clinical Application as a Contrast Agent for MR Imaging of the Liver. In: *Radiology* 168 (1988), Nr. 2, S. 297–301

[15] Josephson, L; Groman, E V.; Menz, E; Lewis, J M. ; Bengele, H: A Functionalized Superparamagnetic Iron Oxide Colloid as a Receptor Directed MR Contrast Agent. In: *Magn. Reson. Imaging* 8 (1990), Nr. 5, S. 637–46

[16] Weissleder, Ralph: Target-Specific Superparamagnetic MR Contrast Agents. In: *Magn. Reson. Med.* 22 (1991), Nr. 2, S. 209–12

[17] Felton, Charlette; Karmakar, Alokita; Gartia, Yashraj; Ramidi, Punnamchandar; Biris, Alexandru S. ; Ghosh, Anindya: Magnetic Nanoparticles as Contrast Agents in Biomedical Imaging: Recent Advances in Iron- and Manganese-Based Magnetic Nanoparticles. In: *Drug Metab. Rev.* 46 (2014), Nr. 2, S. 142–154

[18] Reimer, Peter; Balzer, Thomas: Ferucarbotran (Resovist): A New Clinically approved RES-Specific Contrast Agent for Contrast-Enhanced MRI of the Liver: Properties, Clinical Development, and Applications. In: *Eur. Radiol.* 13 (2003), Nr. 6, S. 1266–76

[19] Wang, Yi-Xiang J.: Current status of Superparamagnetic Iron Oxide Contrast Agents for Liver Magnetic Resonance Imaging. In: *World J. Gastroenterol.* 21 (2015), Nr. 47, S. 13400

[20] Lindquist, Randall L.; Papazoglou, Sebastian; Scharlach, Constantin; Waiczies, Helmar; Schnorr, Jörg; Taupitz, Matthias; Hamm, Bernd ; Schellenberger, Eyk: Imaging of Magnetic Microfield Distortions Allows Sensitive Single-Cell Detection. In: *Mol. Imaging* 12 (2013), Nr. 2, S. 83–89

[21] Ariza de Schellenberger, Angela; Kratz, Harald; Farr, Tracy; Löwa, Norbert; Hauptmann, Ralf; Wagner, Susanne; Taupitz, Matthias; Schnorr, Joerg ; Schellenberger, Eyk: Labeling of Mesenchymal Stem Cells for MRI with Single-Cell Sensitivity. In: *Int. J. Nanomedicine* 11 (2016), S. 1517

[22] Gleich, Bernhard; Weizenecker, Jürgen: Tomographic Imaging Using the Nonlinear Response of Magnetic Particles. In: *Nature* 435 (2005), Nr. 7046, S. 1214–7

https://doi.org/10.7795/110.20250911

[23] Weizenecker, Jürgen; Gleich, Bernhard; Rahmer, Jürgen; Dahnke, H ; Borgert, Jörn: Three-Dimensional Real-Time in vivo Magnetic Particle Imaging. In: *Phys. Med. Biol.* 54 (2009), Nr. 5, S. L1–L10

[24] Knopp, Tobias; Buzug, Thorsten M.: *Magnetic Particle Imaging*. Berlin, Heidelberg : Springer, 2012. – ISBN 978–3–642–04198–3

[25] Rahmer, Jürgen; Halkola, Alexi; Gleich, Bernhard; Schmale, Ingo ; Borgert, Jörn: First Experimental Evidence of the Feasibility of Multi-color Magnetic Particle Imaging. In: *Phys. Med. Biol.* 60 (2015), Nr. 5, S. 1775–91

[26] Eberbeck, Dietmar; Wiekhorst, Frank; Wagner, Susanne ; Trahms, Lutz: How the Size Distribution of Magnetic Nanoparticles Determines Their Magnetic Particle Imaging Performance. In: *Appl. Phys. Lett.* (2011), Nr. 18

[27] Ferguson, R M.; Khandhar, Amit P. ; Krishnan, Kannan M.: Tracer design for Magnetic Particle Imaging (invited). In: *J. Appl. Phys.* 111 (2012), Nr. 7, S. 07B318

[28] Ludwig, Frank; Eberbeck, Dietmar; Löwa, Norbert; Steinhoff, Uwe; Wawrzik, Thilo; Schilling, Meinhard ; Trahms, Lutz: Characterization of Magnetic Nanoparticle Systems with Respect to Their Magnetic Particle Imaging Performance. In: *Biomed. Tech.* 58 (2013), Nr. 6, S. 535–5

[29] Bauer, Lisa M.; Situ, Shu F.; Griswold, Mark A. ; Samia, Anna Cristina S.: Magnetic Particle Imaging Tracers: State-of-the-Art and Future Directions. In: *J. Phys. Chem. Lett.* 6 (2015), Nr. 13, S. 2509–2517

[30] Kaul, M; Weber, Oliver; Heinen, Ulrich; Reitmeier, Andreas; Mummert, T; Jung, C; Raabe, N; Knopp, Tobias; Ittrich, H ; Adam, G: Combined Preclinical Magnetic Particle Imaging and Magnetic Resonance Imaging: Initial Results in Mice. In: *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der Bildgeb. Verfahren* 187 (2015), Nr. 05, S. 347–352

[31] Varenne, Fanny; Makky, Ali; Gaucher-Delmas, Mireille; Violleau, Frédéric ; Vauthier, Christine: Multimodal Dispersion of Nanoparticles: A Comprehensive Evaluation of Size Distribution with 9 Size Measurement Methods. In: *Pharm. Res.* 33 (2016), Nr. 5, S. 1220–1234

[32] Luigjes, Bob; Woudenberg, Suzanne M C.; Groot, Rick de; Meeldijk, Johannes D.; Torres Galvis, Hirsa M.; Jong, Krijn P.; Philipse, Albert P. ; Erné, Ben H.: Diverging Geometric and Magnetic Size Distributions of Iron Oxide Nanocrystals. In: *J. Phys. Chem. C* 115 (2011), Nr. 30, S. 14598–14605

[33] Hagendorfer, H; Kaegi, R; Parlinska, M; Sinnet, B; Ludwig, C ; Ulrich, A: Characterization of Silver Nanoparticle Products Using Asymmetric Flow Field Flow Fractionation with a Multidetector Approach - a Comparison to Transmission Electron Microscopy and Batch Dynamic Light Scattering. In: *Anal. Chem.* 84 (2012), Nr. 6, S. 2678–2685

[34] Rheinländer, Thomas; Roessner, Dierk; Weitschies, Werner ; Semmler, Wolfhard: Comparison of Size-Selective Techniques for the Fractionation of Magnetic Fluids. In: *J. Magn. Magn. Mater.* 214 (2000), Nr. 3, S. 269–275

https://doi.org/10.7795/110.20250911

[35] Bi, Yanping; Pan, Xiaoxia; Chen, Lei ; Wan, Qian-Hong: Field-Flow Fractionation of Magnetic Particles in a Cyclic Magnetic Field. In: *J. Chromatogr. A* 1218 (2011), Nr. 25, S. 3908–3914

[36] Dutz, Silvio; Kuntsche, Judith; Eberbeck, Dietmar; Müller, Robert ; Zeisberger, Matthias: Asymmetric Flow Field-Flow Fractionation of superferrimagnetic Iron Oxide Multicore Nanoparticles. In: *Nanotechnology* 23 (2012), Nr. 35, S. 355701

[37] Schutzrecht EP2279404 B1 (01.08.2012). Thünemann, Andreas F. (Erfinder); Anton Paar GmbH (Anmelder). Pr.: EP2279404 - Vorrichtung und Verfahren zur Analyse von Nanopartikeln mittels Kopplung von Feldfluss-Fraktionierung und Röntgenkleinwinkelstreuung

[38] Knappe, Patrick: *Die A4F-SAXS Online-Kopplung zur Untersuchung von Nanopartikeln und Polymeren*, Humboldt-Universität zu Berlin, Dissertation, 2012

[39] Lohrke, Jessica: *Herstellung und Charakterisierung neuer Nanopartikulärer SPIO-Kontrastmittel für die Magnetresonanztomographie*, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Dissertation, 2010

[40] Löwa, Norbert; Knappe, Patrick; Wiekhorst, Frank; Eberbeck, Dietmar; Thünemann, Andreas F. ; Trahms, Lutz: How Hydrodynamic Fractionation Influences MPI Performance of Resovist. In: *IEEE Trans. Magn.* 51 (2015), Nr. 2, S. 1–4

[41] Latham, Andrew H.; Freitas, Rafael S.; Schiffer, Peter ; Williams, Mary E.: Capillary Magnetic Field Flow Fractionation and Analysis of Magnetic Nanoparticles. In: *Anal. Chem.* 77 (2005), Nr. 15, S. 5055–5062

[42] Carpino, Francesca; Moore, Lee R.; Zborowski, Maciej; Chalmers, Jeffrey J. ; Williams, P S.: Analysis of Magnetic Nanoparticles Using Quadrupole Magnetic Field-Flow Fractionation. In: *J. Magn. Magn. Mater.* 293 (2005), Nr. 1, S. 546–552

[43] Carpino, Francesca; Zborowski, Maciej ; Williams, Stephen P.: Quadrupole Magnetic Field-Flow Fractionation: A Novel Technique for the Characterization of Magnetic Nanoparticles. In: *J. Magn. Magn. Mater.* 311 (2007), Nr. 1, S. 383–387

[44] Ijiri, Yumi; Poudel, Chetan; Williams, P S.; Moore, Lee R.; Orita, Toru ; Zborowski, Maciej: Inverted Linear Halbach Array for Separation of Magnetic Nanoparticles. In: *IEEE Trans. Magn.* 49 (2013), Nr. 7, S. 3449–3452

[45] Bi, Yanping; Pan, Xiaoxia; Chen, Lei ; Wan, Qian-Hong: Field-Flow Fractionation of Magnetic Particles in a Cyclic Magnetic Field. In: *J. Chromatogr. A* 1218 (2011), Nr. 25, S. 3908–3914

[46] Nomizu, Tsutomu; Nakashima, Hiroaki; Sato, Mikio; Tanaka, Tomokazu ; Kawaguchi, Hiroshi: Magnetic Chromatography of Magnetic Fine Particles Suspended in a Liquid with a Steel-Bead Column Under a Periodically Intermittent Magnetic Field. In: *Anal. Sci.* 12 (1996), Nr. 6, S. 829–834

[47] Nomizu, Tsutomu; Yamamoto, Ken-ichi ; Watanabe, Masayuki: Magnetic Chromatography for Magnetic Fine Particles Using a Periodically Intermittent Magnetic Field. In: *Anal. Sci.* 17 (2001), S. i177–i180

https://doi.org/10.7795/110.20250911

[48] Beveridge, Jacob S.; Stephens, Jason R.; Latham, Andrew H. ; Williams, Mary E.: Differential Magnetic Catch and Release: Analysis and Separation of Magnetic Nanoparticles. In: *Anal. Chem.* 81 (2009), Nr. 23, S. 9618–9624

[49] Kelland, D: High Gradient Magnetic Separation Applied to Mineral Beneficiation. In: *IEEE Trans. Magn.* 9 (1973), Nr. 3, S. 307–310

[50] Oberteuffer, J: Magnetic Separation: A Review of Principles, Devices, and Applications. In: *IEEE Trans. Magn.* 10 (1974), Nr. 2, S. 223–238

[51] Frodsham, George; Pankhurst, Quentin A.: Biomedical Applications of High Gradient Magnetic Separation: Progress Towards Therapeutic Haeomofiltration. In: *Biomed. Eng.* 60 (2015), Nr. 5

[52] Xiao, Deli; Lu, Ting; Zeng, Rong ; Bi, Yanping: Preparation and Highlighted Applications of Magnetic Microparticles and Nanoparticles: A Review on Recent Advances. In: *Microchim. Acta* 183 (2016), Nr. 10, S. 2655–2675

[53] Gooding, Charles H.; Drehmel, Dennis C.: Application of High Gradient Magnetic Separation to Fine Particle Control. In: *J. Air Pollut. Control Assoc.* 29 (1979), Nr. 5, S. 534–538

[54] Rheinländer, Thomas; Kötitz, Róman; Weitschies, Werner ; Semmler, Wolfhard: Magnetic Fluids: Biomedical Applications and Magnetic Fractionation. In: *Magn. Electr. Sep.* 10 (2000), Nr. 3, S. 179–199

[55] Moeser, Geoffrey D.; Roach, Kaitlin A.; Green, William H.; Alan Hatton, T ; Laibinis, Paul E.: High-gradient Magnetic Separation of Coated Magnetic Nanoparticles. In: *AIChE J.* 50 (2004), Nr. 11, S. 2835–2848

[56] Yavuz, Cafer T.; Mayo, J T.; Yu, William W.; Prakash, Arjun; Falkner, Joshua C.; Yean, Sujin; Cong, Lili; Shipley, Heather J.; Kan, Amy; Tomson, Mason; Natelson, Douglas ; Colvin, Vicki L.: Low-Field Magnetic Separation of Monodisperse Fe3O4 Nanocrystals. In: *Science* 314 (2006), Nr. 5801, S. 964–967

[57] Rogers, Hunter; Anani, Tareq; Choi, Young; Beyers, Ronald ; David, Allan: Exploiting Size-Dependent Drag and Magnetic Forces for Size-Specific Separation of Magnetic Nanoparticles. In: *Int. J. Mol. Sci.* 16 (2015), Nr. 8, S. 20001–20019

[58] Sun, Jianfei; He, Miaomiao; Liu, Xuan ; Gu, Ning: Optimizing Colloidal Dispersity of Magnetic Nanoparticles Based on Magnetic Separation with Magnetic Nanowires Array. In: *Appl. Phys. A* 118 (2015), Nr. 2, S. 569–577

[59] Witte, Kerstin; Müller, Knut; Grüttner, Cordula; Westphal, Fritz ; Johansson, Christer: Particle Size- and Concentration-Dependent Separation of Magnetic Nanoparticles. In: *J. Magn. Magn. Mater.* 427 (2017), S. 320–324

[60] Löwa, Norbert; Eberbeck, Dietmar; Steinhoff, Uwe; Wiekhorst, Frank ; Trahms, Lutz: Potential of Improving MPI Performance by Magnetic Separation. In: Buzug, Thortsen M. (Hrsg.); Borgert, Jörn (Hrsg.): *Magnetic Particle Imaging.* Berlin/Heidelberg : Springer, 2012. – ISBN 978–3–642–24132–1, S. 73–78

https://doi.org/10.7795/110.20250911

[61] Yoshida, Takashi; Othman, N B. ; Enpuku, Keiji: Characterization of Magnetically Fractionated Magnetic Nanoparticles for Magnetic Particle Imaging. In: *J. Appl. Phys.* 114 (2013), Nr. 17, S. 173908

[62] Löwa, Norbert; Knappe, Patrick; Wiekhorst, Frank; Eberbeck, Dietmar; Thünemann, Andreas F. ; Trahms, Lutz: Hydrodynamic and Magnetic Fractionation of Superparamagnetic Nanoparticles for Magnetic Particle Imaging. In: *J. Magn. Magn. Mater.* 380 (2015), S. 266–270

[63] Schutzrecht WO2008099346 A1 (21.08.2008). Markov, Denis; Boeve, Hans M B. (Erfinder); Koninklijke Philips Electronics N.V. (Anmelder). Pr.: WO2008099346 - Method and Separator System for Separating Magnetic Particles, Separator Column for Use in a Separator System

[64] Schutzrecht WO2009057022 A2 (07.09.2009). Markov, Denis; Boeve, Hans M B.; Gleich, Bernhard; Markov, Denis ; Weizenecker, Juergen (Erfinder); Koninklijke Philips Electronics N.V. (Anmelder). Pr.: WO2009057022 - Separator Column, Separator System, Method of Fractionating Magnetic Particles, Method of Manufacturing a Separator Column and use of a Separator Column

[65] Schutzrecht US8765922 B2 (01.07.2014). Merkel, Dirk; Michalek, Daniel; Miltenyi, Stefan ; Schulz, Jürgen (Erfinder); Miltenyi Biotec Gmbh (Anmelder). Pr.: US8765922 - Apparatus and Method for the Separation of Néel and Brown Magnetic Particles

[66] Dunemann, Lothar; Begrow, Jutta: Kopplungstechniken zur Elementspeziesanalytik. In: Dunemann, Lothar (Hrsg.); Begerow, Jutta (Hrsg.): *Kopplungstechniken zur Elementspeziesanalytik*. 1. Weinheim, Germany : Wiley-VCH, 1995. – ISBN 9783527624324, Kapitel 3, S. 222

[67] Pamme, Nicole: Magnetism and Microfluidics. In: *Lab Chip* 6 (2006), Nr. 1, S. 24–38

[68] Katsura, Shinji; Yasuda, Takao; Hirano, Ken; Mizuno, Akira ; Tanaka, Saburo: Development of a New Detection Method for DNA Molecules. In: *Supercond. Sci. Technol.* 14 (2001), Nr. 12, S. 1131–1134

[69] Besse, Pierre-A; Boero, Giovanni; Demierre, Michel; Pott, Vincent ; Popovic, Radivoje: Detection of a Single Magnetic Microbead Using a Miniaturized Silicon Hall Sensor. In: *Appl. Phys. Lett.* 80 (2002), Nr. 22, S. 4199–4201

[70] Rife, J C.; Miller, M M.; Sheehan, P E.; Tamanaha, C R.; Tondra, M ; Whitman, L J.: Design and Performance of GMR Sensors for the Detection of Magnetic Microbeads in Biosensors. In: *Sensors Actuators A Phys.* 107 (2003), Nr. 3, S. 209–218

[71] Ejsing, Louise; Hansen, Mikkel F.; Menon, Aric K.; Ferreira, Hugo A.; Graham, Daniel L. ; Freitas, Paulo P.: Planar Hall Effect Sensor for Magnetic Micro- and Nanobead Detection. In: *Appl. Phys. Lett.* 84 (2004), Nr. 23, S. 4729–4731

[72] Ejsing, Louise; Hansen, Mikkel F.; Menon, Aric K.; Ferreira, Hugo A.; Graham, Daniel L. ; Freitas, Paulo P.: Magnetic Microbead Detection Using the Planar Hall Effect. In: *J. Magn. Magn. Mater.* 293 (2005), Nr. 1, S. 677–684

[73] Pekas, Nikola; Porter, Marc D.; Tondra, Mark; Popple, Anthony ; Jander, Albrecht: Giant Magnetoresistance Monitoring of Magnetic Picodroplets in an Integrated Microfluidic System. In: *Appl. Phys. Lett.* 85 (2004), Nr. 20, S. 4783–4785

https://doi.org/10.7795/110.20250911

[74] Ionescu, Mihai A.; Darton, N J.; Vyas, K ; Llandro, J: Detection of Endogenous Magnetic Nanoparticles with a Tunnelling Magneto Resistance Sensor. In: *Philos. Trans. R. Soc. A Math. Phys. Eng. Sci.* 368 (2010), Nr. 1927, S. 4371–4387

[75] Kampeis, Percy; Lieblang, Michael ; Krause, Hans-Joachim: Einsatz von Magnetfiltern in der Bioverfahrenstechnik. Teil 3 - Neues Messverfahren zur Quantifizierung von Magnetbeads in strömenden Suspensionen. In: *Chemie Ing. Tech.* 83 (2011), Nr. 6, S. 851–857

[76] Fodil, K; Denoual, M; Dolabdjian, C; Treizebre, A ; Senez, V: In-Flow Detection of Ultra-Small Magnetic Particles by an Integrated Giant Magnetic Impedance Sensor. In: *Appl. Phys. Lett.* 108 (2016), Nr. 17, S. 173701

[77] Biederer, Sven: *Magnet-Partikel-Spektrometer*, Universität zu Lübeck, Dissertation, 2012

[78] Ludwig, Frank; Remmer, Hilke; Kuhlmann, Christian; Wawrzik, Thilo; Arami, Hamed; Ferguson, R M. ; Krishnan, Kannan M.: Self-Consistent Magnetic Properties of Magnetite tracers Optimized for Magnetic Particle Imaging Measured by AC Susceptometry, Magneto-relaxometry and Magnetic Particle Spectroscopy. In: *J. Magn. Magn. Mater.* 360 (2014), S. 169–173

[79] Baki, Abdulkader; Löwa, Norbert; Thiermann, Raphael; Bantz, Christoph; Maskos, Michael; Wiekhorst, Frank ; Bleul, Regina: Continuous Synthesis of Single Core Iron Oxide Nanoparticles for MPI tracer Development. In: *Int. J. Magn. Part. Imag.* 3 (2017), Nr. 1

[80] Löwa, Norbert; Seidel, Maria; Radon, Patricia ; Wiekhorst, Frank: Magnetic Nanoparticles in Different Biological Environments Analyzed by Magnetic Particle Spectroscopy. In: *J. Magn. Magn. Mater.* 427 (2016), Nr. 1, S. 133–138

[81] Löwa, Norbert; Poller, Wolfram C.; Wiekhorst, Frank; Taupitz, Matthias; Wagner, Susanne; Möller, Konstantin; Baumann, Gert; Stangl, Verena; Trahms, Lutz ; Ludwig, Antje: Magnetic Particle Spectroscopy Reveals Dynamic Changes in the Magnetic Behavior of Very Small Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles During Cellular Uptake and Enables Determination of Cell-Labeling Efficacy. In: *J. Biomed. Nanotechnol.* 12 (2016), Nr. 2, S. 337–346

[82] Jäger, Eberhard; Perthel, Rolf: *Magnetische Eigenschaften von Festkörpern.* 2. Berlin : Akademie Verlag GmbH, 1996. – 195 S. – ISBN 3–05–501702–1

[83] Guimarães, Alberto P.: *Principles of Nanomagnetism.* 1. Berlin, Heidelberg : Springer, 2009 (NanoScience and Technology). – 221 S. – ISBN 978–3–642–01481–9

[84] Chevalier, Alexis; Le Floc'h, M ; Le Floc'H, Marcel: Dynamic Permeability in Soft Magnetic Composite Materials. In: *J. Appl. Phys.* 90 (2001), Nr. 7, S. 3462–3465

[85] Cullity, Bernard D.; Graham, Charles D.: *Introduction to Magnetic Materials.* 1. Addison-Wesley Pub. Co., 1972

[86] Bozorth, Richard M.: *Ferromagnetism.* 2. New York : American Telephone and Telegraph, 1993. – 968 S. – ISBN 9780780310322

[87] Getzlaff, Mathias: *Fundamentals of Magnetism.* Springer, 2007. – 388 S. – ISBN 3540311521

https://doi.org/10.7795/110.20250911

[88] Wijn, H P.; Dullenkopf, P: *Werkstoffe der Elektrotechnik*. 1. Springer, 1967. – ISBN 978–3–642–88698–0

[89] Buschow, K H.; de Boer, F R.: *Physics of Magnetism and Magnetic Materials*. 1. Kluwer, 2003. – ISBN 0–306–47421–2

[90] Weiss, Pierre: L'hypothèse du Champ Moléculaire et la Propriété Ferromagnétique. In: *J. Phys. Théorique Appliquée* 6 (1907), Nr. 1, S. 661–690

[91] Crangle, John: *Solid State Magnetism*. 1. New York : Van Nostrand Reinhold, 1991. – 206 S. – ISBN 0–442–30856–6

[92] Aharoni, Amikam: *Introduction to the Theory of Ferromagnetism*. Oxford : Oxford University Press, 1996. – ISBN 0198508093

[93] Lowrie, William: *Fundamentals of Geophysics*. 2. Zürich : Swiss Federal Institute of Technology, 2007. – 291 S. – ISBN 9780521675963

[94] Thanh, Nguyen Thi K.: *Magnetic Nanoparticles: From Fabrication to Clinical Applications : Theory to Therapy, Chemistry to Clinic, Bench to Bedside*. 1. Boca Raton : CRC Press, 2012. – 584 S. – ISBN 9781439869321

[95] Zsigmondy, Richard; Scherrer, Paul: *Kolloidchemie: Ein Lehrbuch*. 2. Springer, 1918. – ISBN 978–3–662–33518–5

[96] Weissleder, Ralph; Stark, David D.; Engelstad, Barry L.; Bacon, Bruce R.; Compton, Carolyn C.; White, David L.; Jacobs, Paula ; Lewis, Jerome: Superparamagnetic Iron Oxide: Pharmacokinetics and Toxicity. In: *American Journal of Roentgenology* 152 (1989), Nr. 1, S. 167–173

[97] Taupitz, Matthias; Schmitz, S ; Hamm, Bernd: Superparamagnetische Eisenoxidpartikel: Aktueller Stand und zukünftige Entwicklungen / Superparamagnetic Iron Oxide Particles: Current state and future Development. In: *Rofo. Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren* Bd. 175. 2003. – ISSN 1438–9029, S. 752–765

[98] Arami, Hamed; Khandhar, Amit; Liggitt, Denny ; Krishnan, Kannan M.: In vivo delivery, Pharmacokinetics, Biodistribution and Toxicity of Iron Oxide Nanoparticles. In: *Chemical Society Reviews* 44 (2015), Nr. 23, S. 8576–8607

[99] Taupitz, Matthias: *Ein neues Kontrastmittel für die MRT auf der Basis Citrat-stabilisierter Magnetischer Eisenoxid-Nanopartik Wirkstofffindung, präklinische Entwicklung und klinische Prüfung*, Freie Universität Berlin, Habilitationsschrift, 2005

[100] Tang, Jing; Myers, Matt; Bosnick, Ken A. ; Brus, Louis E.: Magnetite Fe3O4 Nanocrystals: Spectroscopic observation of Aqueous Oxidation Kinetics. In: *J Phys Chem B* 107 (2003), Nr. 30, S. 7501–7506

[101] Taupitz, Matthias; Hamm, Bernd: Magnetische Nanopartikel. In: *Humboldt Spektrum* 1 (2011), Nr. 18, S. 10–15

[102] Gupta, Ajay K.; Gupta, Mona: Synthesis and Surface engineering of Iron Oxide Nanoparticles for Biomedical Applications. In: *Biomaterials* 26 (2005), Nr. 18, S. 3995–4021

https://doi.org/10.7795/110.20250911

[103] Sandhu, Adarsh; Handa, Hiroshi ; Abe, Masanori: Synthesis and Applications of Magnetic Nanoparticles for Biorecognition and Point of Caremedical Diagnostics. In: *Nanotechnology* 21 (2010), Nr. 44, S. 442001

[104] Krishnan, Kannan M.: Biomedical Nanomagnetics: A spin Through possibilities in Imaging, Diagnostics, and Therapy. In: *IEEE Trans Magn* 46 (2010), Nr. 7, S. 2523–2558

[105] Kratz, Harald; Eberbeck, Dietmar; Wagner, Susanne; Taupitz, Matthias ; Schnorr, Jörg: Synthetic Routes to Magnetic Nanoparticles for MPI. In: *Biomed. Tech. Eng.* 58 (2013), Nr. 6, S. 509–515

[106] Gutiérrez, L; Costo, R; Grüttner, C; Westphal, F; Gehrke, N; Heinke, D; Fornara, A; Pankhurst, QA; Johansson, C; Veintemillas-Verdaguer, S u. a.: Synthesis Methods to Prepare Single- and Multi-Core Iron Oxide Nanoparticles for Biomedical Applications. In: *Dalton Trans* 44 (2015), Nr. 7, S. 2943–2952

[107] Ayoub, N Y.; El-Hilo, M; Laham, N; Chantrell, R W. ; Popplewell, J: The Effect of Various Particle-Size Distributions on the Initial Susceptibility of a Textured Fine-particle System. In: *J. Phys. D. Appl. Phys.* 21 (1988), Nr. 8, S. 1291–1294

[108] Payet, B; Vincent, D; Delaunay, L ; Noyel, G: Influence of Particle Size Distribution on the Initial Susceptibility of Magnetic Fluids in the Brown Relaxation Range. In: *J. Magn. Magn. Mater.* 186 (1998), Nr. 1-2, S. 168–174

[109] Batlle, Xavier; Labarta, Amílcar: Finite-Size Effects in Fine Particles: Magnetic and Transport Properties. In: *J. Phys. D. Appl. Phys.* 35 (2002), Nr. 6, S. R15–R42

[110] Gubin, Sergey P.: *Magnetic Nanoparticles.* Weinheim, Germany : Wiley-VCH, 2009. – ISBN 9783527627561

[111] Dutz, Silvio; Hergt, Rudolf: Magnetic Nanoparticle Heating and Heat Transfer on a Microscale: Basic Principles, Realities and Physical Limitations of Hyperthermia for Tumour Therapy. In: *Int. J. Hyperth.* 29 (2013), Nr. 8, S. 790–800

[112] Schaller, V; Wahnström, G; Sanz-Velasco, A; Enoksson, P ; Johansson, C: The Effect of Dipolar Interactions in Clusters of Magnetic Nanocrystals. In: *J. Phys. Conf. Ser.* 200 (2010), Nr. 7, S. 072085

[113] Langevin, Paul: Sur la Théorie du Mouvement Brownien. In: *C. R. Acad. Sci.* 146 (1908), S. 530–533

[114] Stoner, Edmund C.; Wohlfarth, E P.: A Mechanism of Magnetic Hysteresis in Heterogeneous Alloys. In: *Philos. Trans. R. Soc. London. Ser. A* 240 (1948), Nr. 826, S. 46

[115] Lüth, Hans: *Quantum Physics in the Nanoworld.* Cham : Springer, 2015 (Graduate Texts in Physics). – ISBN 978–3–319–14668–3

[116] Néel, Louis: Thermoremanent Magnetization of Fine Powders. In: *Rev. Mod. Phys.* 25 (1953), Nr. 1, S. 293–295

[117] *Reference on Constants, Units, and Uncertainty.* http://physics.nist.gov/cgi-bin/cuu/Value?gammae. – Zugriff am: 10.12.2016

https://doi.org/10.7795/110.20250911

[118] Brown, William F.: Thermal Fluctuations of a Single-Domain Particle. In: *J. Appl. Phys.* 34 (1963), Nr. 4, S. 1319

[119] Coffey, William T.; Kalmykov, Yuri P.: Thermal Fluctuations of Magnetic Nanoparticles: Fifty Years After Brown. In: *J. Appl. Phys.* 112 (2012), Nr. 12, S. 121301

[120] Landau, Lew D.: On the Theory of the Dispersion of Magnetic Permeability in Ferromagnetic Bodies. In: *Phys. Z. Sowjetunion* 8 (1935), Nr. 153, S. 101–114

[121] Fannin, Paul C.; Marin, Catalin N.; Raj, Kathi K.; Couper, Colin ; Barvinschi, Paul: An Experimental Study of the Dynamic Properties of Nanoparticle Colloids with Identical Magnetization but Different Particle Size. In: *J. Magn. Magn. Mater.* 324 (2012), Nr. 21, S. 3443–3447

[122] Anderson, J C.: Internal Ferromagnetic Resonance in Small Cobalt Particles. In: *Proc. Phys. Soc.* 75 (1960), Nr. 1, S. 33–39

[123] Respaud, M; Goiran, M; Broto, J M.; Lionti, F; Thomas, L; Barbara, B; Ely, T O.; Amiens, C ; Chaudret, B: Dynamical Properties of Non-Interacting Co Nanoparticles. In: *Europhys. Lett.* 47 (1999), Nr. 1, S. 122–127

[124] Gardiner, Crispin W.: *Stochastic Methods: A Handbook for the Natural and Social Sciences.* 2. Heidelberg : Springer, 2009. – 447 S. – ISBN 3–540–15607–0

[125] Coffey, William T.: Finite Integral Representation of Characteristic Times of Orientational Relaxation Processes: Application to the Uniform Bias Force Effect in Relaxation in Bistable Potentials. In: I Prigogine (Hrsg.); Stuart A Rice (Hrsg.): *Advances in Chemical Physics* Bd. 103. 1. Toronto : Wiley-VCH, 1998. – ISBN 978–0–471–24752–4, Kapitel 4, S. 259–333

[126] Martsenyuk, MA; Raikher, Yuri L ; Shliomis, MI: On the Kinetics of Magnetization of Ferromagnetic Particle Suspensions. In: *Sov. Phys. JETP* 38 (1974), S. 413–416

[127] Yoshida, Takashi; Enpuku, Keiji: Simulation and Quantitative Clarification of AC Susceptibility of Magnetic Fluid in Nonlinear Brownian Relaxation Region. In: *Jpn. J. Appl. Phys.* 48 (2009), Nr. 12, S. 127002

[128] Reeves, Daniel B.: *Nonequilibrium Dynamics of Magnetic Nanoparticles in Biomedical Applications*, Dartmouth College, Dissertation, 2015

[129] Lakshmanan, M: The Fascinating World of the Landau-Lifshitz-Gilbert Equation: An Overview. In: *Philos. Trans. R. Soc. A Math. Phys. Eng. Sci.* 369 (2011), Nr. 1939, S. 1280–1300

[130] Felderhof, B U.; Jones, R B.: Mean Field Theory of the Nonlinear Response of an Interacting Dipolar System with Rotational Diffusion to an Oscillating Field. In: *J. Phys. Condens. Matter* 15 (2003), Nr. 23, S. 4011–4024

[131] Weizenecker, Jürgen; Gleich, Bernhard; Rahmer, Jürgen ; Borgert, Jörn: Micromagnetic Simulation Study on the Magnetic Particle Imaging Performance of Ansiotropic Mono-Domain Particles. In: *Phys. Med. Biol.* 57 (2012), Nr. 22, S. 7317–7327

[132] Rückert, Martin A.; Vogel, Patrick; Jakob, Peter M. ; Behr, Volker C.: Numerically Efficient Estimation of Relaxation Effects in Magnetic Particle Imaging. In: *Biomed. Tech.* 58 (2013), Nr. 6, S. 593–600

https://doi.org/10.7795/110.20250911

[133] Gräser, Mathias; Bente, Klaas ; Buzug, Thorsten M.: Dynamic Single-Domain Particle model for Magnetite Particles with Combinedstalline and Shape Ansiotropy. In: *J. Phys. D. Appl. Phys.* 48 (2015), Nr. 27, S. 275001

[134] Debye, Peter: Polar Molecules. In: *J. Soc. Chem. Ind.* 48 (1929), Nr. 43, S. 1036–1037

[135] Rauwerdink, Adam M.; Weaver, John B.: Viscous Effects on Nanoparticle Magnetization harmonics. In: *J. Magn. Magn. Mater.* 322 (2010), Nr. 6, S. 609–613

[136] Ferguson, R M.; Minard, Kevin R. ; Krishnan, Kannan M.: Optimization of Nanoparticle Core Size for Magnetic Particle Imaging. In: *J. Magn. Magn. Mater.* 321 (2009), Nr. 10, S. 1548–1551

[137] Wawrzik, Thilo; Yoshida, Takashi; Schilling, Meinhard ; Ludwig, Frank: Debye-Based Frequency-Domain Magnetization Model for Magnetic Nanoparticles in Magnetic Particle Spectroscopy. In: *IEEE Trans. Magn.* 51 (2015), Nr. 2, S. 5300404

[138] Wyatt, Philip J.: Light Scattering and the absolute Characterization of macromolecules. In: *Anal. Chim. Acta* 272 (1993), Nr. 1, S. 1–40

[139] Mie, Gustav: Beiträge zur Optik trüber Medien, speziell kolloidaler Metallösungen. In: *Ann. Phys.* 330 (1908), Nr. 3, S. 377–445

[140] Bohren, Craig F.; Huffman, Donald R.: *Absorption and Scattering of Light by Small Particles.* Weinheim, Germany : Wiley-VCH, 1998. – 530 S. – ISBN 0471293407

[141] Klokkenburg, M; Erné, B H.: Comparison of Reversible and irreversible Dipolar Assemblies in a Ferrofluid. In: *J. Magn. Magn. Mater.* 306 (2006), Nr. 1, S. 85–91

[142] Hotze, Ernest M.; Phenrat, Tanapon ; Lowry, Gregory V.: Nanoparticle Aggregation: Challenges to Understanding Transport and Reactivity in the Environment. In: *J. Environ. Qual.* 39 (2010), Nr. 6, S. 1909

[143] Verwey, Evert J W.: The Electrical Double Layer and the Stability of Lyophobic Colloids. In: *Chem. Rev.* 16 (1935), Nr. 3, S. 363–415

[144] Derjaguin, Boris; Landau, Lew D.: Theory of the stability of Strongly Charged Lyophobic Sols and of the Adhesion of Strongly Charged Particles in Solution of Electrolytes. In: *Acta Physicochim.* 14 (1941), S. 663–62

[145] Hamaker, H C.: The London van der Waals Attraction Betweeen Spherical Particles. In: *Physica* 4 (1937), Nr. 10, S. 1058–1072

[146] Bhushan, Bharat: Nanotribology, Nanomechanics, and Materials Characterization. In: Bushan, Barat (Hrsg.): *Nanotribology and Nanomechanics.* 2. Berlin, Heidelberg : Springer, 2010, S. 789–856

[147] Elimelech, Menachem; Gregory, John; Jia, Xiaodong ; Williams, Richard A.: Surface Interaction Potentials. In: *Particle Deposition and Aggregation.* 1. Woburn : Elsevier Science, 1995, Kapitel 3, S. 33–67

[148] Sonntag, Hans: *Lehrbuch der Kolloidwissenschaft.* 1. Berlin : VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, 1977. – 325 S.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

[149] Abu-Lail, Nehal I.: *The Effect of Biopolymer Properties on Bacterial Adhesion: An Atomic Force Microscopy (AFM) Study*, University of Worcester (Polytechnic Institute), Dissertation, 2003

[150] Oberdisse, Julian: Structure and rheological Properties of latex-silica Nanocomposite films: Stress-strain isotherms. In: *Macromolecules* 35 (2002), Nr. 25, S. 9441–9450

[151] Everett, Douglas H.: *Grundzüge der Kolloidwissenschaft*. 1. Heidelberg : Steinkopff, 1992. – 247 S. – ISBN 978–3–7985–0871–2

[152] Giddings, J C.: *Unified Separation Science*. New York : Wiley-VCH, 1991. – 320 S. – ISBN 9780471520894

[153] Tien, C; Ramarao, BV: *Granular Filtration of Aerosols and Hydrosols*. Stoneham (MA) : Butterworths, 1989. – 494 S. – ISBN 9781856174589 1856174581

[154] Eppert, Günther J: *Flüssigchromatographie*. 1. Braunschweig : Friedrich Vieweg & Sohn Verlag, 1997. – 324 S. – ISBN 3–8023–1582–0

[155] Bird, Byron R.; Stewart, Warren E. ; Lightfoot, Edwin N.: *Transport Phenomena*. 2. Weinheim : Wiley-VCH, 2002. – 905 S. – ISBN 0471410772

[156] Tijssen, Robert: The Mechanisms and Importance of Zone-Spreading. In: Katz, Elena (Hrsg.); Eksteen, Roy (Hrsg.); Schoenmakers, Peter (Hrsg.) ; Miller, Neil (Hrsg.): *Handbook of HPLC*. Basel : Marcel Dekker, 1998. – ISBN 0–8247–9444–3, Kapitel Fundamenta, S. 1008

[157] Bear, Jacob: *Dynamics of Fluids in Porous Media*. 2. Courier Corporation, 1973. – 206 S. – ISBN 978–0486656755

[158] Baker, John: *CFD Simulation of Flow Through packed Beds Using the finite volume Technique*, University of Exeter, Dissertation, 2011

[159] Avila, K; Moxey, D; Lozar, A de; Avila, M; Barkley, D ; Hof, B: The Onset of Turbulence in Pipe Flow. In: *Science* 333 (2011), Nr. 6039, S. 192–196

[160] Podzimek, Stepan: *Light Scattering, Size Exclusion Chromatography and Asymmetric Flow Field Flow Fractionation: Powerful Tools for the Characterization of Polymers, Proteins and Nanoparticles*. 1. New Jersey : Wiley-VCH, 2010. – 359 S. – ISBN 9780470386170

[161] Schimpf, Martin E.; Caldwell, Karin ; Giddings, J C.: *Field Flow Fractionation Handbook*. 1. New Jersey : Wiley-VCH, 2000. – 592 S. – ISBN 0471184306

[162] Pasti, Luisa; Dondi, Francesco ; Contado, Catia: Field-Flow Fractionation. In: Corradini, Danilo (Hrsg.); Phillips, Terry M. (Hrsg.): *Handbook of HPLC*. 2. Boca Raton : CRC Press, 2011. – ISBN 978–1–57444–554–1, S. 695

[163] Katz, E; Ogan, K L. ; Scott, R P W.: Peak Dispersion and Mobile Phase Velocity in Liquid Chromatography: The Pertinent Relationship for Porous Silica. In: *J. Chromatogr. A* 270 (1983), Nr. C, S. 51–75

[164] Taylor, Geoffrey: Dispersion of Soluble Matter in Solvent Flowing Slowly Through a Tube. In: *Proc. R. Soc. A Math. Phys. Eng. Sci.* 219 (1953), Nr. 1137, S. 186–203

https://doi.org/10.7795/110.20250911

[165] Kirkland, J J.; Yau, W W.; Stoklosa, H J. ; Dilks, C H.: Sampling and Extra-Column Effects in High-performance Liquid Chromatography: Influence of Peak Skew on Plate Count Calculations. In: *J. Chromatogr. Sci.* 15 (1977), Nr. 8, S. 303–16

[166] Grinias, James; Bunner, Bernard; Gilar, Martin ; Jorgenson, James: Measurement and Modeling of Extra-Column Effects due to Injection and Connections in Capillary Liquid Chromatography. In: *Chromatography* 2 (2015), Nr. 4, S. 669–690

[167] Snyder, L R.: Theory of Chromatography. In: Heftmann, Erich (Hrsg.): *Fundamentals and Applications of Chromatography and Related Differential migration Methods - Part A: Fundamentals and Techniques* Bd. 69A. 6. Amsterdam : Elsevier Science, 2004. – ISBN 0–444–51107–5, Kapitel 1, S. 516

[168] Gritti, Fabrice; Guiochon, Georges: On the Minimization of the band-broadening contributions of a modern, Very High Pressure Liquid Chromatograph. In: *J. Chromatogr. A* 1218 (2011), Nr. 29, S. 4632–4648

[169] Murphy, Robert E.; Schure, Mark R. ; Foley, Joe P.: Effect of Sampling Rate on Resolution in Comprehensive Two-Dimensional Liquid Chromatography. In: *Anal. Chem.* 70 (1998), Nr. 8, S. 1585–1594

[170] Sternberg, J C.: Extra Column Contributions to Chromatographic Band Broadening. In: Giddings, J C. (Hrsg.); Keller, R A. (Hrsg.): *Advances in Chromatography.* 1. New York : Marcel Dekker, 1966, S. 205–270

[171] Felinger, Attila; Kilar, A ; Boros, B: The Myth of Data Acquisition Rate. In: *Anal. Chim. Acta* 854 (2015), S. 178–182

[172] Kok, Wim T.: Principles of Detection. In: Katz, E (Hrsg.); Eksteen, R (Hrsg.) ; Schoenmakers, P (Hrsg.): *Handbook of HPLC.* 1. Basel : Marcel Dekker, 1998, S. 1008

[173] Schutzrecht EP1517143 B1 (15.08.2012). Trainoff, Steven P. (Erfinder); Wyatt Technology Corporation (Anmelder). Pr.: EP1517143 - Method for correcting the Effects of Interdetector band broadening

[174] Janča, Josef: *Field-Flow Fractionation: Analysis of Macromolecules and Particles.* 1. New York : Marcel Dekker, 1987. – 335 S. – ISBN 0–8247–7792–1

[175] Felinger, Attilla: *Data Analysis and Signal Processing in Chromatography.* Bd. 21. 1. Amsterdam : Elsevier Science, 1998. – 414 S. – ISBN 9780444820662

[176] Hofmann, Dietrich: *Handbuch Messtechnik und Qualitätssicherung.* Berlin : VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, 1979. – ISBN 978–3–528–08507–0

[177] Hoffmann, Jörg; Biermann, Jürgen: Das Konzept Messfehler. In: Hoffmann, Jörg (Hrsg.): *Taschenbuhch der Messtechnik.* 5. Wien, München : Carl Hanser Verlag GmbH & Co. KG, 2004. – ISBN 978–3446409934, S. 524–593

[178] Brinkmann, Burghart: *Internationales Wörterbuch der Metrologie.* 4. Beuth Verlag GmbH, 1994. – ISBN 978–3–410–22472–3

[179] Norm JCGM 100 Sep. 2008. *Evaluation of Measurement Data Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement (GUM 1995 with minor corrections)*

https://doi.org/10.7795/110.20250911

[180] Norm JCGM 101 Jun. 2008. *Evaluation of Measurement Data - Supplement 1 to the Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement - Propagation of Distributions using a Monte Carlo Method*

[181] Norm JCGM 102 Okt. 2011. *Evaluation of Measurement Data - Supplement 2 to the Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement - Extension to any Number of Output Quantities*

[182] Kromidas, Stavros: *Handbuch Validierung in der Analytik*. 2. Weinheim, Germany : Wiley-VCH, 2000. – 734 S. – ISBN 978–3–527–32938–0

[183] *Leitfaden Messunsicherheit*. https://www.ptb.de/cms/fileadmin/internet/dienstleistungen/dkd/Leitfaden-Messunsicherheit.pdf. – Zugriff am: 06.06.2015

[184] HART, Hans; LOTZE, Werner ; WOSCHNI, Eugen-Georg: *Messgenauigkeit*. 3. München, Wien : Oldenbourg Wissenschaftsverlag, 1997. – ISBN 3486227742

[185] Hertel, Peter: *Mathematikbuch zur Physik*. Berlin, Heidelberg : Springer, 2009 (Springer). – 270 S. – ISBN 978–3–540–89043–0

[186] Adunka, Franz: *Messunsicherheiten: Theorie und Praxis*. 3. Essen : Vulkan-Verlag GmbH, 2007. – 293 S.

[187] Koch, Othmar G.; Koch-Deric, Gertrud A.: *Handbuch der Spurenanalytik*. 2. Berlin, Heidelberg, New York : Springer, 1974. – 16 S. – ISBN 3–540–05891–5

[188] Norm DIN 32645 Nov. 2008. *Chemische Analytik. Nachweis-, Erfassungs- und Bestimmungsgrenze. Ermittlung unter Wiederholbedingungen, Begriffe, Verfahren, Auswertung*

[189] Lerch, Reinhard: *Elektrische Messtechnik*. 7. Berlin, Heidelberg : Springer, 2016. – 111 S. – ISBN 978–3–662–46940–8

[190] Norm DIN ISO 11929 Jan. 2011. *Bestimmung der charakteristischen Grenzen (Erkennungsgrenze, Nachweisgrenze und Grenzen des Vertrauensbereichs) bei Messungen ionisierender Strahlung - Grundlagen und Anwendungen*

[191] Norm DIN ISO 11843-1 Sep. 2004. *Erkennungsfähigkeit - Teil 1: Begriffe*

[192] Norm ISO 11843-1 Jun. 1997. *Capability of Detection - Part 1: Terms and Definitions*

[193] Inczédy, János; Lengyel, Tamás ; Ure, Allan M.: *Compenium of Analytical Nomenclature*. 3. IUPAC, 1997. – 964 S. – ISBN 0–86542–615–5

[194] Magnusson, B; Örnemark, U: *Eurachem Guide: The Fitness for Purpose of Analytical Methods, A Laboratory Guide to Method Validation and Related Topics*. 2. Eurachem, 2014

[195] Löwa, Norbert; Radon, Patricia; Kosch, Olaf ; Wiekhorst, Frank: Concentration Dependent MPI Tracer Performance. In: *Int. J. Magn. Part. Imag.* 2 (2016), Nr. 1, S. 5

[196] Schutzrecht WO2013150118 A1 (10.10.2013). Kratz, Harald; Wagner, Susanne; Schnorr, Jörg; Taupitz, Matthias; Ebert, Monika ; Eberbeck, Dietmar (Erfinder); Charité - Universitätsmedizin Berlin (Anmelder). Pr.: WO2013150118 - Magnetic Nanoparticle Dispersion, its Preparation and Diagnostic and Therapeutic use

https://doi.org/10.7795/110.20250911

[197] Borlido, L; Azevedo, AM; Roque, ACA ; Aires-Barros, MR: Magnetic Separations in Biotechnology. In: *Biotechnology Advances* 31 (2013), Nr. 8, S. 1374–1385

[198] He, Jincan; Huang, Meiying; Wang, Dongmei; Zhang, Zhuomin ; Li, Gongke: Magnetic Separation Techniques in Sample Preparation for Biological Analysis: A Review. In: *J. Pharm. Biomed. Anal.* 101 (2014), S. 84–101

[199] Eberbeck, Dietmar; Wiekhorst, Frank; Steinhoff, Uwe ; Trahms, Lutz: Aggregation Behaviour of Magnetic Nanoparticle Suspensions Investigated by Magnetorelaxometry. In: *J. Phys. Condens. Matter* 18 (2006), Nr. 38, S. S2829–S2846

[200] Schutzrecht EP2584353 A1 (24.04.2013). Fröse, Diethelm; Welz, Roland (Erfinder); Postnova Analytics GmbH (Anmelder). Pr.: EP2584353 - Blendensystem für Vielwinkellichtstreudetektoren

[201] Postnova Analytics GmbH: *Aufbau des MALS Detektors.* http://s2.postnova.com/tl_files/postnova/content/products/images/FFFModuls/PN3000/PN3621/MALS_Principle_2016_3D.png. – Zugriff am: 10.02.2016

[202] Norm ISO 22412 Mai 2008. *Particle Size Analysis – Dynamic Light Scattering (DLS)*

[203] Müller, Rainer H.: *Zetapotential und Partikelladung in der Laborpraxis.* Stuttgart : Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 1996. – 254 S. – ISBN 380471465X

[204] Shaw, Ryan: *Dynamic Light Scattering Training.* http://149.171.168.221/partcat/wp-content/uploads/Malvern-Zetasizer-LS.pdf. – Zugriff am: 11.08.2012

[205] Broglie, Louis de: *Recherches sur la Theorie des Quanta (Researches on the Theory of Quanta)*, Masson & Cie, Dissertation, 1924

[206] Thomas, Jürgen; Gemming, Thomas: *Analytische Transmissionselektronenmikroskopie.* 1. Wien : Springer, 2013. – ISBN 978–3–7091–1439–1

[207] Buckel, Werner; Kleiner, Reinhold: *Supraleitung.* 7. Weinheim, Germany : Wiley-VCH, 2012. – ISBN 9783527668670

[208] Quantum Design Inc. (Hrsg.): *Technical Support.* Quantum Design Inc., http://www.qdusa.com/techsupport/index.html. – Zugriff am: 09.01.2017

[209] Gigault, Julien; Pettibone, John M.; Schmitt, Charlène ; Hackley, Vincent A.: Rational Strategy for Characterization of Nanoscale Particles by Asymmetric-Flow Field Flow Fractionation: A Tutorial. In: *Anal. Chim. Acta* 809 (2014), S. 9–24

[210] von der Kammer, Frank; Legros, Samuel; Hofmann, Thilo; Larsen, Erik H. ; Loeschner, Katrin: Separation and Characterization of Nanoparticles in Complex Food and Environmental Samples by Field-Flow Fractionation. In: *TrAC Trends Anal. Chem.* 30 (2011), Nr. 3, S. 425–436

[211] Kestin, Joseph; Sokolov, Mordechai ; Wakeham, William A.: Viscosity of Liquid Water in the Range -8°C to 150°C. In: *J. Phys. Chem. Ref. Data* 7 (1978), Nr. 3, S. 941–948

[212] Fonnum, Geir; Johansson, Christer; Molteberg, Astrid; Mørup, Steen ; Aksnes, Elin: Characterisation of Dynabeads® by Magnetization Measurements and Mössbauer Spectroscopy. In: *J. Magn. Magn. Mater.* 293 (2005), Nr. 1, S. 41–47

https://doi.org/10.7795/110.20250911

[213] Feldhusen, Jörg; Grote, Karl H. ; Feldhusen, Jörg (Hrsg.); Grote, Karl-Heinrich (Hrsg.): *Konstruktionslehre - Methoden und Anwendung erfolgreicher Produktentwicklung*. Berlin, Heidelberg : Springer, 2013. – ISBN 978–3–642–29568–3

[214] Roth, Karlheinz: *Konstruieren mit Konstruktionskatalogen*. 3. Berlin, Heidelberg : Springer, 1996. – 504 S. – ISBN 9783540670261

[215] VDI: *Methodik zum Entwickeln und Konstruieren technischer Systeme und Produkte*. 1993

[216] Schutzrecht US9476848 B1 (25.10.2016). Marquez, Brian; Fey, Michael; Colson, Kimberly; Krull, Robert; Bez, Eckhard; Piroli, Don ; Maas, Werner (Erfinder); Bruker Biospin GmbH (Anmelder). Pr.: US9476848 - NMR Flow Cell

[217] Schutzrecht WO2010057490 A1 (27.05.2010). Fröse, Diethelm (Erfinder); Postnova Analytics GmbH (Anmelder). Pr.: WO2010057490. - Zellaufbau für Lichtstreudetektoren mit selbstfokussierenden Eigenschaften

[218] Schutzrecht US4616927 A (14.10.1986). Phillips, Steven D.; Reece, Jeffrey M. ; Wyatt, Philip J. (Erfinder); Wyatt Technology Corporation (Anmelder). Pr.: US4616927 - Sample Cell for Light Scattering Measurements

[219] Löwa, Norbert; Wiekhorst, Frank; Gemeinhardt, Ines; Ebert, Monika; Schnorr, Joerg; Wagner, Susanne; Taupitz, Matthias ; Trahms, Lutz: Cellular Uptake of Magnetic Nanoparticles Quantified by Magnetic Particle Spectroscopy. In: *IEEE Trans. Magn.* 49 (2013), Nr. 1, S. 275–278

[220] Ptach, Felix: *Konzeption und Konstruktion einer Probenaufnahme inkl. Analyse der Eignung für unterschiedliche Magnetische Messverfahren*, Beuth Hochschule für Technik Berlin, Bachelorarbeit, 2015

[221] Hall, B D D.: Evaluating the Measurement Uncertainty of Complex Quantities: A selective Review. In: *Metrologica* 53 (2016), Nr. 1, S. 25–31

[222] Oppenheim, Alan V.; Buck, John R. ; Schäfer, Ronald W.: *Zeitdiskrete Signalverarbeitung*. 2. München : Pearson Studium, 2004. – 1031 S. – ISBN 978–3827370778

[223] Sigloch, Herbert: *Technische Fluidmechanik*. 9. Berlin, Heidelberg : Springer, 2014. – 454 S. – ISBN 978–3–642–54291–6

[224] Scott, Raymond P W.: *Chromatographic Detectors: Design: Function, and Operation*. New York : Marcel Dekker, 1996. – 536 S. – ISBN 9780824797799

[225] Gad, Horst; Fricke, Hans: *Grundlagen der Verstärker*. Wiesbaden : Vieweg+Teubner Verlag, 1983. – 324 S. – ISBN 978–3–519–06417–6

[226] Radon, Patricia; Löwa, Norbert; Gutkelch, Dirk ; Wiekhorst, Frank: Design and Characterization of a Device to Quantify the Magnetic Drug Targeting Efficiency of Magnetic Nanoparticles in a Tube Flow Phantom by Magnetic Particle Spectroscopy. In: *J. Magn. Magn. Mater.* 427 (2016), S. 175–180

[227] Hölzer, Andreas: *Bestimmung des Widerstandes, Auftriebs und Drehmoments und Simulation der Bewegung nichtsphärischer Partikel in laminaren und turbulenten Strömungen mit dem Lattice-Boltzmann-Verfahren*, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Dissertation, 2007

https://doi.org/10.7795/110.20250911

[228] Zeier, Markus: Messunsicherheitsbestimmung für komplexe Größen. In: Sommer, Klaus-Dieter (Hrsg.): *Neue Entwicklungen der Messunsicherheitsermittlung.* Ilmenau : VDI/VDE-Gesellschaft für Mess- und Automatisierungstechnik (GMA), 2006, S. 9

[229] Scott, Raymond P W.: *Liquid Chromatography Detectors.* 2. Amsterdam : Elsevier Science, 1986. – 271 S. – ISBN 9780444426109

[230] Stauffer, Daniel: Das Chromatogramm. In: Kromidas, Stavros (Hrsg.); Kuss, Hans-Joachim (Hrsg.): *Chromatogramme richtig integrieren und bewerten.* 1. Weinheim, Germany : Wiley-VCH, 2008, Kapitel 1, S. 1–53

[231] Gräfe, Christine; Slabu, Ioana; Wiekhorst, Frank; Bergemann, Christian; von Eggeling, F; Hochhaus, A; Trahms, Lutz ; Clement, Joachim H.: Magnetic Particle Spectroscopy Allows Precise Quantification of Nanoparticles After Passage Through Human Brain Microvascular Endothelial Cells. In: *Phys. Med. Biol.* 61 (2016), Nr. 11, S. 3986–4000

[232] Querry, M R.: Contractor Report: Optical Constants / Defense Technical Information Center. 1984. – Forschungsbericht

[233] Lange, Klaus; Löcherer, Karl-Heinz: *Taschenbuch der Hochfrequenztechnik.* Berlin, Heidelberg : Springer, 1992. – ISBN 978–3–540–54714–3

[234] Jung, C W.; Jacobs, P: Physical and Chemical Properties of Superparamagnetic Iron Oxide MR Contrast Agents: Ferumoxides, Ferumoxtran, Ferumoxsil. In: *Magn. Reson. Imaging* 13 (1995), Nr. 5, S. 661–74

[235] Casula, Maria F.; Floris, Patrizia; Innocenti, Claudia; Lascialfari, Alessandro; Marinone, Massimo; Corti, Maurizio; Sperling, Ralph A.; Parak, Wolfgang J. ; Sangregorio, Claudio: Magnetic Resonance Imaging Contrast Agents Based on Iron Oxide Superparamagnetic Ferrofluids. In: *Chem. Mater.* 22 (2010), Nr. 5, S. 1739–1748

[236] Kim, Eunjoo; Kim, Joon M.; Kim, Lucia; Choi, Suk J.; Park, In S.; Han, Jee Y.; Chu, Young C.; Choi, Eun S.; Na, Kun ; Hong, Soon-Sun: The Effect of Neutral-Surface Iron Oxide Nanoparticles on Cellular Uptake and Signaling Pathways. In: *Int. J. Nanomedicine* Volume 11 (2016), S. 4595–4607

[237] Meisterjahn, Boris; Wagner, Stephan; von der Kammer, Frank; Hennecke, Dieter ; Hofmann, Thilo: Silver and Gold Nanoparticle Separation Using Asymmetrical Flow-Field Flow Fractionation: Influence of Run Conditions and of Particle and Membrane Charges. In: *J. Chromatogr. A* 1440 (2016), S. 150–159

[238] Fowkes, Frederick M.: Intermolecular and Interatomic Forces at Interfaces. In: Burke, J (Hrsg.); Reed, N (Hrsg.) ; Weiss, V (Hrsg.): *Surfaces Interfaces I Chem. Phys. Charact.* Syracuse University Press, 1967. – ISBN 9781468475166, Kapitel 8, S. 197–224

[239] Claesson, Per M.; Kjellin, Mikael; Rojas, Orlando J. ; Stubenrauch, Cosima: Short-range Interactions Betweeen Non-Ionic Surfactant Layers. In: *Phys. Chem. Chem. Phys.* 8 (2006), Nr. 47, S. 5501–5514

[240] Salinas-Rodriguez, Sergio G.; Amy, Gary L.; Schippers, Jan C. ; Kennedy, Maria D.: The Modified Fouling Index Ultrafiltration Constant Flux for Assessing Particulate/Colloidal Fouling of RO Systems. In: *Desalination* 365 (2015), Nr. 1, S. 79–91

https://doi.org/10.7795/110.20250911

[241] Wetterskog, Erik; Castro, Alejandra; Zeng, Lunjie; Petronis, Sarunas; Heinke, David; Olsson, Eva; Nilsson, Lars; Gehrke, Nicole ; Svedlindh, Peter: Size and Property Bimodality in Magnetic Nanoparticle Dispersions: Single Domain Particles vs. Strongly Coupled Nanoclusters. In: *Nanoscale* (2017)

[242] Klabunde, Kenneth J.: *Nanoscale Materials in Chemistry.* New York, USA : Wiley-VCH, 2001. – ISBN 0471383953

[243] Chen, Weihong; Yi, Peiwei; Zhang, Yi; Zhang, Liming; Deng, Zongwu ; Zhang, Zhijun: Composites of Aminodextran-Coated Fe 3 O 4 Nanoparticles and Graphene Oxide for Cellular Magnetic Resonance Imaging. In: *ACS Appl. Mater. Interfaces* 3 (2011), Nr. 10, S. 4085–4091

[244] Kim, Byung H.; Lee, Nohyun; Kim, Hyoungsu; An, Kwangjin; Park, Yong I.; Choi, Yoonseok; Shin, Kwangsoo; Lee, Youjin; Kwon, Soon G.; Na, Hyon B.; Park, Je-Geun; Ahn, Tae-Young; Kim, Young-Woon; Moon, Woo K.; Choi, Seung H. ; Hyeon, Taeghwan: Large-Scale Synthesis of Uniform and Extremely Small-Sized Iron Oxide Nanoparticles for High-Resolution T1 Magnetic Resonance Imaging Contrast Agents. In: *J. Am. Chem. Soc.* 133 (2011), Nr. 32, S. 12624–12631

[245] Demortière, A; Panissod, P; Pichon, B P.; Pourroy, G; Guillon, D; Donnio, B ; Bégin-Colin, S: Size-Dependent Properties of Magnetic Iron Oxide Nanocrystals. In: *Nanoscale* 3 (2011), Nr. 1, S. 225–232

[246] Schäfer, Jan-Patrick: *Implementierung und Anwendung analytischer und numerischer Verfahren zur Lösung der Maxwellgleichungen für die Untersuchung der Lichtausbreitung in Biologischem Gewebe*, Universität Ulm, Dissertation, 2011

[247] Lifshitz, E M.: The Theory of Molecular Attractive Forces Betweeen Solids. In: *Sov. Phys. JETP* 2 (1956), S. 73

[248] Faure, Bertrand; Salazar-Alvarez, German ; Bergstrom, Lennart: Hamaker Constants of Iron Oxide Nanoparticles. In: *Langmuir* 27 (2011), Nr. 14, S. 8659–8664

[249] Lyklema, Johannes: *Fundamentals of Interface and Colloid Science.* Bd. 5. Elsevier Science, 2005. – 751 S. – ISBN 9780124605305

[250] Bergström, Lennart: Hamaker Constants of Inorganic Materials. In: *Adv. Colloid Interface Sci.* 70 (1997), S. 125–169

[251] Derjaguin, Boris: Friction and Adhesion IV. The Theory of Adhesion of Small Particles. In: *Kolloid Z.* 69 (1934), Nr. 2, S. 155–164

[252] Ettre, Leslie S.: Nomenclature for Chromatography (IUPAC Recommendations 1993). In: *Pure Appl. Chem.* 65 (1993), Nr. 4

https://doi.org/10.7795/110.20250911

A Anhang

A.1 Verwendete MNP und magnetische Beads

In dieser Arbeit werden verschiedene MNP-Systeme mit der neuen Mess- und Charakterisierungsstrecke untersucht. Darüber hinaus werden einige zur Charakterisierung des MPS-Detektors eingesetzt. Eine Übersicht der verwendeten Proben ist in Tabelle A.1 zu finden.
Zusätzlich werden magnetische Beads bzgl. ihrer Eignung als stationäre Phase bei der dynamisch-magnetischen Separation verwendet. Diese Proben sind in Tabelle A.2 aufgelistet.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

Tabelle A.1: Allgemeine Informationen zu den verwendeten MNP Systemen dieser Arbeit.

ID	Probenname (Wirkstoffname)	Hersteller	Lot.	Einsatzbereiche	Kernstruktur	Hülle	d_{hyd}* nm	$c(Fe)$* (mmol/L)
FM-D/30	FluidMAG-D/30	*Chemicell GmbH* (GER)	1006/15	Isolation von Lysosomen und MRT-Diagnostik	Multikern	Stärke	30	160
FM-D/50	FluidMAG-D/50		1106/15				50	220
FM-D/100	FluidMAG-D/100		1206/15				100	220
FM-D/200	FluidMAG-D/200		1406/15				200	250
FM-D/300	FluidMAG-D/300		1306/15				300	280
EM	Endorem® (Ferumoxides)	*Guerbet* (FRA)	08GE601A	MR-Leber- und Milzdiagnostik	Multikern	Dextran	150	160
FE	Feraheme® (Ferumoxytol)	*AMAG Pharm. Inc.* (USA)	Ch.-102014	Eisenmangelanämie, MR-Angiografie	Einkern	Polyglucose Sorbitol Carboxymethylether	25	500
RV	Resovist® (Ferucarbotran)	*Bayer HealthCare AG* (GER)	Ch.-B.-21016	MR-Leberdiagnostik, MPI-Bildgebung	Ein- und Multikern	Carboxydextran	60	500
DD	DDM128 (Ferucarbotran)	*Meito Sangyo Co., Ltd.* (JPN)	DDM128N-HC-S1-006A	MR-Leberdiagnostik, MPI-Bildgebung	Ein- und Multikern	Carboxydextran	60	1000
HK	MPI-MNP	*Charité* (GER)	HK2015	kardiovaskuläre Bildgebung (MRT und MPI)	Ein- und Multikern	Carboxymethyldextran	50	60

*: Herstellerangabe

https://doi.org/10.7795/110.20250911

Tabelle A.2: Allgemeine Informationen zu den verwendeten magnetischen Beads dieser Arbeit.

ID	Probenname	Hersteller	Lot.	Struktur	Durchmesser d µm	Eisenanteil c % − w/w
DB	Dynabeads® M-450 Tosylactivated	*Invitrogen Dynal AS* (NOR)	93603000	Eisenoxid-MNP in PS-Matrix	5	20.0
G1	MP50	*Grace Davison Discovery Sciences* (USA)	201400163	Eisenoxid-MNP in Silica-Matrix	2.5	34.0
G2	MP85	*Grace Davison Discovery Sciences* (USA)	201400003	Eisenoxid-MNP in Silica-Matrix	2.2	9.7
M1	M1-070/60	*Merck & Co.* (USA)	7142	Eisenoxid-MNP in PS-Matrix	1.03	49.8
M2	M1-070/60	*Merck & Co.* (USA)	7633	Eisenoxid-MNP in PS-Matrix	2.63	18.9

https://doi.org/10.7795/110.20250911

A.2 Anforderungsliste für eine Flusszelle

Die Anforderungsliste für die Flusszelle ist in Tabelle A.3 zu finden.

Tabelle A.3: Anforderungsliste für eine Flusszelle. Abkürzungen: F = Forderung, W = Wunsch, Z = Ziel.

Nr.	F/Z/W	Beschreibung (Name der Anforderung)	Bezeichnung (Variable)	Zahlenwert min.	exakt	max.
1		**Geometrie**				
1.1	F	Gesamtlänge der Halterung (von Oberkante)	l			139.5 mm
1.2	F	Breite der Halterung (Einlass)	⌀			22 mm
1.3	F	Breite der Halterung (Mitte)	⌀			13 mm
1.4	F	Breite der Halterung in der Messspule	⌀	⌀	10 mm	
1.5	F	Höhe des Messvolumens	h			10.2 mm
1.6	Z	effektives Messvolumen	V	10 µL		
1.7	Z	Gesamtvolumen in der Flusszelle minimal	V			
2		**Kinematik**				
2.1	F	genaue axiale Führung der Flusszelle				
2.2	F	genaue Positionierung der Flusszelle (radial, axial)				
2.3	W	feine Strukturierung des Strömungskanals				
2.4	Z	geringes Totvolumen	V			
2.5	F	Luftstrom im Gerät nicht unterbrechen				
2.6	F	Messung soll Probe nicht verändern				
2.7	Z	geringe Dispersion	σ_{gau}			200 µL
3		**Materialien**				
3.1	F	keine unspezifische Bindung von MNP				
3.2	F	keine zusätzlichen magnetischen Signale				
3.3	Z	feine Strukturierbarkeit (geringe Schichtdicke) in der generativen Fertigung	d	10 µm		100 µm
3.4	F	Temperaturbereich	T	10°C		50°C
3.5	F	Wärmeausdehnung anpassen				
4		**Sicherheit**				
4.1	W	Zugentlastung für Kapillare				
4.2	F	Wechseln der Kapillare ermöglichen				
4.3	W	Maßnahmen gegen mögliche Leckagen				
4.4	F	keine Verunreinigungen des Probenraumes				
5		**Instandhaltung**				
5.1	W	Wiederverwendbarkeit				
5.2	W	Reinigungsmöglichkeit				
6	W	**Gebrauch**				
6.1	W	leichtes Wechseln der Flusszelle				
6.2	W	Einzelteile gut zugänglich				

https://doi.org/10.7795/110.20250911

A.3 Magnetismus von MNP

A.3.1 Entmagnetisierungsfaktor

Die Berechnung des Entmagnetisierungstensors $\mathbf{N}_\mathrm{d}$ (bzw. dessen Elemente) ist nur für einfache Geometrien auf analytischem Wege möglich. Bei Körpern mit Oberflächen zweiter Ordnung, wie z.B. Ellipsoiden, ist das Entmagnetisierungsfeld homogen. Im Hauptachsensystem vereinfacht sich daher die Berechnung des Entmagnetisierungstensors $\mathbf{N}_\mathrm{d}$ zu drei skalaren Gleichungen für die drei Raumrichtungen x, y und z [83]. Dabei gilt für die Elemente von $\mathbf{N}_\mathrm{d}$ folgende Summenregel:

$$N_z + N_x + N_y = 1. \tag{A.1}$$

Für ein prolates (verlängertes) Ellipsoid ($p_\mathrm{A} = l/\varnothing > 1$) mit dem Achsenverhältnis p_A, das sich aus der Länge l und dem Durchmesser $\varnothing$ ergibt, gilt in Rotationsrichtung z:

$$N_z = \frac{1}{p_\mathrm{A}^2 - 1} \cdot \left\{ \frac{p_\mathrm{A}}{\sqrt{p_\mathrm{A}^2 - 1}} \ln\left(p_\mathrm{A} + \sqrt{p_\mathrm{A}^2 - 1} \right) - 1 \right\}. \tag{A.2}$$

Für oblate (abgeflachte) Ellipsoide ($p_\mathrm{A} = l/\varnothing < 1$) gilt hingegen:

$$N_z = \frac{1}{1 - p_\mathrm{A}^2} \cdot \left\{ 1 - \frac{p_\mathrm{A}\ \arccos\left(p_\mathrm{A}\right)}{\sqrt{1 - p_\mathrm{A}^2}} \right\}. \tag{A.3}$$

Die senkrechten Entmagnetisierungsfaktoren $N_x = N_y$ leiten sich entsprechend aus der Summenregel (Gleichung (A.1)) ab. Für den Spezialfall $p = l/\varnothing = 1$ (Kugel) ist $N_z = N_x = N_y = 1/3$. Der Entmagnetisierungsfaktor N in Abhängigkeit des Achsenverhältnisses p_A ist in Abbildung A.1 dargestellt.

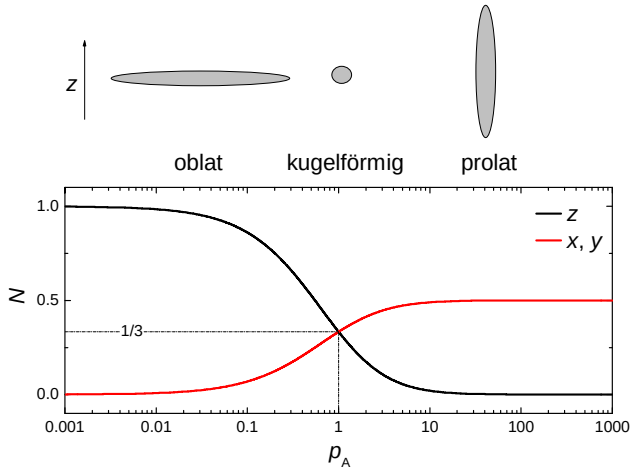


Abbildung A.1: Entmagnetisierungsfaktor $N_{x,y,z}$ eines Rotationsellipsoids als Funktion des Formfaktors $p_\mathrm{A} = l/\varnothing$.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

A.3.2 Anisotropieenergie

Die Anisotropieenergiedichte $E_\mathrm{A}/V_\mathrm{K}$ von MNP aus Magnetit und Maghämit setzt sich aus den dominierenden Beiträgen der uniaxialen Form- und kubischen Kristallanisotropie zusammen[118]. Die winkelabhängige Kristallanisotropieenergiedichte wird mit folgender Formel berechnet:

$$E_{\mathrm{A,Krist}}/V_\mathrm{K} = \left\{K_1\left(\alpha_1^2\alpha_2^2 + \alpha_2^2\alpha_3^2 + \alpha_3^2\alpha_1^2\right) + K_2\left(\alpha_1^2\alpha_2^2\alpha_3^2\right)\right\}\sin^2\left(\theta_\mu\right). \tag{A.4}$$

Dabei geben die Richtungskosinus α_i die Richtung der Magnetisierung zu den Kristallachsen und K_i die Kristallanisotropiekonstanten (Magnetit: $K_1 = -13.6\ \mathrm{kJ/m^3}$ und $K_2 = -4.4\ \mathrm{kJ/m^3}$) an [93]. In Abbildung A.2 ist die resultierende Barriere der Formanisotropieenergiedichte als Funktion des Achsenverhältnisses p_A eines ellipsoiden MNP dargestellt (blaue Linie). Es ist zu erkennen, dass bereits bei kleiner Abweichung von der Kugelform $p \approx 2.3\%$ die Formanisotropie gegenüber der Kristallanisotropie überwiegt (Schnittpunkt schwarze und blaue Linien). Dabei wird angenommen, dass zur Ummagnetisierung nicht das winkelabhängige Maximum (siehe Nebengrafik), sondern nur die energetisch günstigere Energiebarriere (z.B. bei $\theta_\mu = 0$) überwunden werden muss.

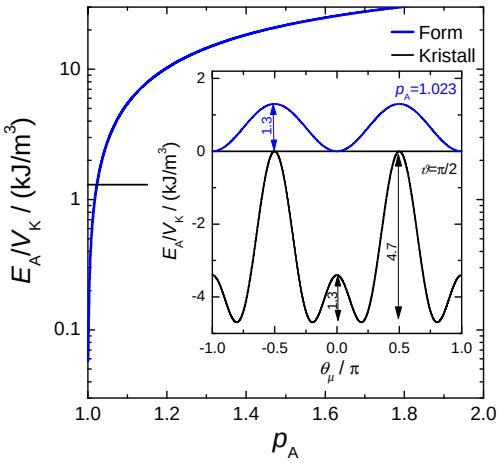


Abbildung A.2: Berechnete Barriere der Formanisotropieenergiedichte für unterschiedliche Achsenverhältisse p_A (blaue Linie, nach Gleichung (2.16)). Die schwarze Linie markiert die geringere der beiden Barrieren der Kristallanisotropieenergiedichte von Magnetit (siehe Nebengrafik). In der Nebengrafik ist die winkelabhängige Form- (blau) und Kristallanisotropieenergiedichte dargestellt (schwarz, Schnittebene bei $\vartheta = \pi/2$).

A.3.3 Magnetische Relaxation

Die Berechnung der *Néel*-Relaxationszeit kann mithilfe des Ansatzes der ‚mittleren Zeit bis zum Erreichen einer Schwelle' erfolgen [119, 125]. Für axial-symmetrische Potentiale kann die mittlere Zeit $\tau\left(0\right)$ für einen Übergang vom ersten Minimum bei $\theta_\mu = 0$ zur Spitze der Energiebarriere

[118] Die Oberflächenanisotropie nimmt erst mit abnehmender Größe und steigendem Oberflächen-zu-Volumenverhältnis zu. Sie entsteht durch verkantete Spins am Partikelrand (fehlende nächste Nachbarn, Leerstellen) bzw. durch Wechselwirkung der Oberflächenatome mit absorbierenden chemischen Elementen und gewinnt erst bei kleinen Partikelgrößen an Bedeutung [242]. Messungen aus dem Jahr 2011 haben ergeben, dass z.B. 93.6% der Oberflächenspins von untersuchten Partikeln mit $d_\mathrm{K} = 3$ nm verkantet waren, wohingegen Partikel mit $d_\mathrm{K} = 12$ nm nur 38.6% verkantete Spins aufwiesen. Im gleichen Verhältnis nahm auch die Sättigungsmagnetisierung der jeweiligen Proben ab [243–245].

https://doi.org/10.7795/110.20250911

$\theta_\mu = \theta_{\Delta E}$ mit folgender Formel berechnet werden [119]:

$$\tau(0) = \tau_{\mathrm{N},0}\sqrt{\frac{\pi}{\sigma_\mathrm{m}}}\int_{-h}^{1} \mathrm{e}^{\left[-\sigma_\mathrm{m}(z+h)^2\right]}\frac{\left\{\mathrm{erfi}\left[\sqrt{\sigma_\mathrm{m}}\,(1+h)\right] - \mathrm{erfi}\left[\sqrt{\sigma_\mathrm{m}}\,(z+h)\right]\right\}}{1-z^2}\,\mathrm{d}z \qquad \text{mit} \quad \mathrm{erfi}(z) = \frac{2}{\sqrt{\pi}}\int_0^z \exp\left(t^2\right)\mathrm{d}t. \tag{A.5}$$

Dementsprechend gilt für den Übergang vom zweiten Minimum bei $\theta_\mu = \pi$ zu $\theta_\mu = \theta_{\Delta E\mathrm{ges}}$:

$$\tau(\pi) = \tau_{\mathrm{N},0}\sqrt{\frac{\pi}{\sigma_\mathrm{m}}}\int_{-1}^{-h} \mathrm{e}^{\left[-\sigma_\mathrm{m}(z+h)^2\right]}\frac{\left\{\mathrm{erfi}\left[\sqrt{\sigma_\mathrm{m}}\,(1-h)\right] + \mathrm{erfi}\left[\sqrt{\sigma_\mathrm{m}}\,(z+h)\right]\right\}}{1-z^2}\,\mathrm{d}z. \tag{A.6}$$

Die *Néel*-Relaxationszeit τ_N ergibt sich aus $\tau(0)$ und $\tau(\pi)$ entsprechend Gleichung (A.7):

$$\tau_\mathrm{N} = \frac{2\,\tau(0)\,\tau(\pi)}{\tau(0)+\tau(\pi)}. \tag{A.7}$$

A.4 Wechselwirkung von MNP mit Licht

A.4.1 *Mie*-Theorie zur Streuung an einer Kugel

Bei der Lösung von Streuproblemen an einzelnen Partikeln geht man von einer sich kugelförmig ausbreitenden Welle aus, die nicht absorbiert wird. Der Brechungsindex n_M des Mediums ist daher, im Gegensatz zum Brechungsindex n_P des streuenden Partikels, nicht-komplex (d.h. kein imaginärer Absorptionsindex bzw. Extinktionskoeffizient). In weiter Entfernung vom Streuzentrum vereinfacht sich die Beschreibung des Fernfeldes, da die Radialkomponente mit s^{-2} und die transversale Komponente nur mit s^{-1} abnimmt. Bei ausreichendem Abstand ist die Welle fast ausschließlich transversal. Demnach ist die vollständige Beschreibung des gestreuten Fernfeldes E_S nach *Mie* für die zwei Hauptpolarisationskomponenten E_0 (mit paralleler $\parallel$ und senkrechter $\perp$ Komponente) wie folgt gegeben:

$$\begin{pmatrix} E_{\mathrm{S},\parallel} \\ E_{\mathrm{S},\perp} \end{pmatrix} = \frac{\exp\left[ik\,(s-z)\right]}{-ikr}\begin{pmatrix} S_2 & S_3 \\ S_4 & S_1 \end{pmatrix}\begin{pmatrix} E_{0,\parallel} \\ E_{0,\perp} \end{pmatrix}. \tag{A.8}$$

$$\text{mit} \quad k = \frac{2\pi n_\mathrm{M}}{\lambda}. \tag{A.9}$$

Die Polarisationsrichtung bezieht sich dabei auf die Streuebene, die durch die Richtungsvektoren von einfallendem und gestreutem Licht aufgespannt wird. Üblicherweise ist die Amplitudenmatrix $\boldsymbol{S}$ voll besetzt. Im Fall sphärischer Partikel verschwinden die diagonalen Matrixelemente $S_3 = S_4 = 0$. In diesem Fall wird ersichtlich, dass eine senkrecht polarisierte einfallende Welle ($E_{0,\parallel} \neq 0$ und $E_{0,\perp} = 0$) auch nur senkrecht polarisierte Streuwellen erzeugt. Dies gilt dementsprechend auch für rein parallel polarisierte Wellen. Unter allen anderen Umständen zeigt das winkelabhängige Streuverhalten wegen der Amplitudenmatrix $\boldsymbol{S}$ komplexere Muster. Für eine reine Betrachtung der winkelabhängigen Amplitudenform in der senkrechten Streuebene $E_{\mathrm{S},\perp}$ genügt jedoch die Berechnung des Elements S_1. Durch Summation über den Index i kann S_1 entsprechend folgender Gleichung

https://doi.org/10.7795/110.20250911

berechnet werden:

$$S_1(\theta_S) = \sum_{i=1}^{\infty} \frac{2i+1}{i(i+1)} \left[a_i \pi_i \cos(\theta_S) + b_i \tau_i \cos(\theta_S) \right]. \tag{A.10}$$

Die Winkelfunktionen $\tau_i(\theta_S) = P_i^1(\cos\theta_S)/\sin\theta_S$ und $\pi_i(\theta_S) = \partial P_i^1(\cos\theta_S)/\partial\theta_S$ ergeben sich dabei aus den eindimensionalen *Legendre*-Polynomen P_i^1. In die Berechnung der Entwicklungskoeffizienten a_i und b_i gehen schließlich der relative Brechungsindex $m_s = n_P/n_M$ und die relative Teilchengröße $x = kr_K$ über die bekannten *Riccati-Bessel*-Funktionen ξ_i und ζ_i ein.

$$a_i = \frac{m\zeta_i(mx)\,\zeta_i(x)' - \zeta_i(x)\,\zeta_i'(mx)}{m\zeta_i(mx)\,\xi_i(x)' - \xi_i(x)\,\zeta_i'(mx)} \tag{A.11}$$

$$b_i = \frac{\zeta_i(mx)\,\zeta_i(x)' - m\zeta_i(x)\,\zeta_i'(mx)}{\zeta_i(mx)\,\xi_i(x)' - m\xi_i(x)\,\zeta_i'(mx)} \tag{A.12}$$

Die gemessene Strahlungsintensität $I_{S,1}$ senkrecht zur Polarisation entspricht letztlich dem Betragsquadrat des elektrischen Fernfeldes und ist damit proportional zum Element S_1.

$$I_{S,1} \propto |S_1|^2 \tag{A.13}$$

Die Auswertung der winkelabhängigen Streulichtdaten erfolgte in der *MATLAB*-Umgebung. Dabei wird das frei zugängliche *MatScat*-Softwarepaket erweitert und zur Kurvenanpassung genutzt [246]. Der Vergleich des *Mie*-Modells und der RDG-Theorie ist anhand der modellierten Streulichtintensitäten für unterschiedliche Partikelgrößen in Abbildung A.3 gezeigt.

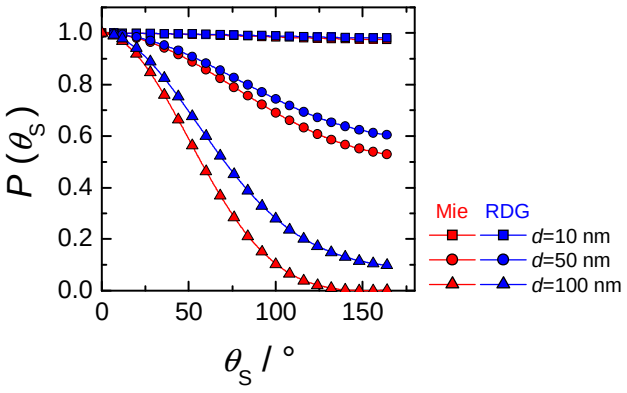


Abbildung A.3: Winkelabhängigkeit der Streulichtintensität modelliert mit dem *Mie*-Modell und dem Formfaktor der RDG-Theorie entsprechend Gleichung (2.36) für sphärische Partikel unterschiedlicher Größe.

A.4.2 Kummulantenanalyse

Ein einfache Methode zur Auswertung der DLS-Daten ist die Kummulantenmethode, die für schmale Größenverteilungen gegenüber inversen mathematischen Verfahren zu bevorzugen ist. Die Methode basiert auf einer Reihenentwicklung der logarithmierten Autokorrelationsfuntkion $\ln(g_1)$ mit den Koeffizienten Υ_n:

$$\ln(|g_1|) = \sum_n \frac{\Upsilon_n}{n!} (-t)^2. \tag{A.14}$$

https://doi.org/10.7795/110.20250911

Der Koeffizient erster Ordnung entspricht dem Produkt aus mittlerem Diffusionskoeffizienten und quadratischem Streuvektor $\Upsilon_1 = Dq^2$ und dient der Berechnung des mittleren hydrodynamischen Durchmessers $d_{\text{z-Av}}$. Die Division Υ_2/Υ_1^2 ergibt den sog. Polydispersitätsindex (PDI), der ein Maß für die Verteilungsbreite der Durchmesser darstellt. Die vorschriftsmäßige Ermittlung von $d_{\text{z-Av}}$ und PDI ist in der ISO Norm 13321 festgehalten. Diese weist u.a. darauf hin, dass die Kummulantenmethode nur für schmale Größenverteilungen (PDI < 0.1) eine repräsentative hydrodynamische Größe $d_{\text{z-Av}}$ liefert.

A.5 Interpartikuläre Wechselwirkung von MNP

Die interpartikuläre Wechselwirkung kann mit der Theorie von *Derjaguin*, *Landau* sowie *Verwey* und *Overbeek* beschreiben werden (siehe Abschnitt 2.2.10). Im Folgenden werden die dafür notwendigen Gleichungen zur Beschreibung der einzelnen Energiebeiträge vorgestellt.

A.5.1 *Van-der-Waals*-Energie

A.5.1.1 Hamaker-Konstante

Die Geometrie-unabhängige *Hamaker*-Konstante A kann mithilfe der makroskopischen Theorie von *Lifshitz* abhängig von den dielektrischen Eigenschaften des Materials berechnet [247] oder aus direkten Messungen abgeleitet werden. Die *Hamaker*-Konstante von Wasser A_{WW} beträgt demzufolge $4.4{\cdot}10^{-20}$ J. Für Eisenoxide, die als MNP Kernmaterial zum Einsatz kommen, sind bereits tabellierte Werte zu finden ($A_{\text{KK}} = 23.2 \cdot 10^{-20}$ J) [238, 248]. Für die Berechnung des Beitrags der Solvatisierungsschicht kann A_{SS} unter der Annahme eines definierten Anteils des Hüllmaterials $\phi_{\text{H}} = 0.25$ im Medium wie folgt abgeschätzt werden:

$$A_{\text{SS}} = \left[(1-\phi_{\text{H}})\sqrt{A_{\text{WW}}} + \phi_{\text{H}}\sqrt{A_{\text{HH}}}\right]^2. \tag{A.15}$$

Die *Hamaker*-Konstante für typische Hüllmaterialien (wie z.B. Polystyrol $A_{\text{HH}} \approx 9 \cdot 10^{-20}$ J, Kohlenwasserstoffe $A_{\text{HH}} \approx 7.9 \cdot 10^{-20}$ J) sind ebenfalls in verschiedenen Publikationen tabelliert [239, 249, 250]. Die *Hamaker*-Konstante von Zellulose $A_{\text{PP}} \approx 5.8 \cdot 10^{-20}$ J wird in dieser Arbeit für die Berechnung der *Van-der-Waals*-Wechselwirkung zwischen einer ebenen Membran (Index: P) und MNP verwendet.
Die *Hamaker*-Konstante A_{jj} charakterisiert die Wechselwirkung zwischen zwei gleichen Materialien (mit dem Index j) und wird unter Berücksichtigung der Geometrie zur Berechnung der *Van-der-Waals*-Wechselwirkungsenergie E_{vdW} von Partikeln verwendet. Findet die Wechselwirkung zwischen zwei unterschiedlichen Materialien (z.B. Kernmaterial mit Index K und Hüllschichtmaterial mit Index H) statt, verwendet man das geometrische Mittel:

$$A_{\text{KH}} = \sqrt{A_{\text{KK}} A_{\text{HH}}}. \tag{A.16}$$

Die Anwendung der *Hamaker*-Konstante beschränkt sich in dieser Form nur auf die Beschreibung der Wechselwirkung zweier Materialien im Vakuum. Findet die Wechselwirkung über ein drittes Material hinweg statt (z.B. Wasser mit Index W), muss mit der modifizierten *Hamaker*-Konstanten

https://doi.org/10.7795/110.20250911

gerechnet werden:

$$A_{\mathrm{KWH}} = \left(\sqrt{A_{\mathrm{KH}}} - \sqrt{A_{\mathrm{WW}}}\right)\left(\sqrt{A_{\mathrm{KH}}} - \sqrt{A_{\mathrm{WW}}}\right). \tag{A.17}$$

A.5.1.2 Wechselwirkungsenergie

Die *Van-der-Waals*-Wechselwirkungsenergie E_{vdW} kann für verschiedene Geometrien berechnet werden. Die in dieser Arbeit verwendeten Formeln basieren auf dem mikroskopischen[119] Ansatz von *Hamaker*, der alle Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Atomen (bzw. Molekülen) zweier Medien durch paarweise Summation berücksichtigt [145]. Eine Übersicht der verwendeten Formeln ist in Tabelle A.4 zu finden.

A.5.2 Elektrostatische Energie

Die Berechnung der elektrostatischen Wechselwirkungsenergie erfolgt in dieser Arbeit auf Grundlage der Integrationsmethode von *Derjaguin* [251], deren Lösungen für verschiedene Geometrien in den Büchern von *Sonntag* [148] und *Elimelech* [147] ausführlich beschrieben sind. Eine Auflistung der hier verwendeten Formeln ist in Tabelle A.5 zu finden.

[119] Im makroskopischen Ansatz nach *Lifshitz* werden die elektromagnetischen Eigenschaften des gesamten Mediums zur Berechnung der Wechselwirkung herangezogen [247].

https://doi.org/10.7795/110.20250911

Tabelle A.4: *Van-der-Waals*-Wechselwirkungsenergie E_{vdW} für verschiedene Geometrien. Der Index K bezieht sich dabei auf den Partikelkern, W auf das Medium (z.B. Wasser), S auf die Solvatisierungsschicht und H auf die Stabilisierungshülle.

Gl.	Formel	Gültigkeitsbereich	Quelle
A.4.a	$-\frac{A_{\mathrm{KK}}}{12s}$	Kugel-Kugel $(0.1\ \mathrm{nm} \ll s \ll r_{\mathrm{K}})$ $(r_{\mathrm{K},1} = r_{\mathrm{K},2})$	[147]
A.4.b	$-\frac{A_{\mathrm{KK}}}{6}\left[\frac{x}{y} + \frac{x}{y+2x} + \ln\left(\frac{y}{y+2x}\right)\right]$ mit $x = 2r_{\mathrm{K},1}r_{\mathrm{K},2}$, $y = s^2 + 2r_{\mathrm{K},1}s + 2r_{\mathrm{K},2}s$	Kugel-Kugel $(0.1\ \mathrm{nm} \ll s)$	[147]
A.4.c	$-\frac{1}{12}\left(A_{\mathrm{SWS}}H_{\mathrm{SS}} + A_{\mathrm{HSH}}H_{\mathrm{HH}} + A_{\mathrm{KHK}}H_{\mathrm{KK}}\right) - \frac{1}{6}\left\{\left(A_{\mathrm{SS}}^{1/2} - A_{\mathrm{WW}}^{1/2}\right)\left(A_{\mathrm{HH}}^{1/2} - A_{\mathrm{SS}}^{1/2}\right)H_{\mathrm{SH}}\right\}$ $-\frac{1}{6}\left\{\left(A_{\mathrm{HH}}^{1/2} - A_{\mathrm{SS}}^{1/2}\right)\left(A_{\mathrm{KK}}^{1/2} - A_{\mathrm{HH}}^{1/2}\right)H_{\mathrm{KH}}\right\} - \frac{1}{6}\left\{\left(A_{\mathrm{SS}}^{1/2} - A_{\mathrm{WW}}^{1/2}\right)\left(A_{\mathrm{KK}}^{1/2} - A_{\mathrm{HH}}^{1/2}\right)H_{\mathrm{KS}}\right\}$ mit $H(x,y) = \frac{y}{w} + \frac{y}{w+y} + 2ln\left(\frac{w}{w+y}\right)$, $w = x^2 + xy + x$ $H_{\mathrm{SS}}(x,y)$: $x = (s/2 - \delta_{\mathrm{S}} - \delta_{\mathrm{H}})(r_{\mathrm{K}} + \delta_{\mathrm{S}} + \delta_{\mathrm{H}})^{-1}$, $y = 1$ $H_{\mathrm{HH}}(x,y)$: $x = (s/2 - \delta_{\mathrm{H}})(r_{\mathrm{K}} + \delta_{\mathrm{H}})^{-1}$, $y = 1$ $H_{\mathrm{KK}}(x,y)$: $x = s/2\ r_{\mathrm{K}}^{-1}$, $y = 1$ $H_{\mathrm{SH}}(x,y)$: $x = (s/2 - \delta_{\mathrm{S}}/2 - \delta_{\mathrm{H}})(r_{\mathrm{K}} + \delta_{\mathrm{H}})^{-1}$, $y = (r_{\mathrm{K}} + \delta_{\mathrm{S}} + \delta_{\mathrm{H}})(r_{\mathrm{K}} + \delta_{\mathrm{H}})^{-1}$ $H_{\mathrm{KH}}(x,y)$: $x = (s/2 - \delta_{\mathrm{H}}/2)\,r_{\mathrm{K}}^{-1}$, $y = (r_{\mathrm{K}} + \delta_{\mathrm{H}})\,r_{\mathrm{K}}^{-1}$ $H_{\mathrm{KS}}(x,y)$: $x = (s/2 - \delta_{\mathrm{H}}/2 - \delta_{\mathrm{S}}/2)\,r_{\mathrm{K}}^{-1}$, $y = (r_{\mathrm{K}} + \delta_{\mathrm{S}} + \delta_{\mathrm{H}})\,r_{\mathrm{K}}^{-1}$	Kugel-Kugel 2 Schichten $(\delta_{\mathrm{S}}, \delta_{\mathrm{H}})$ $(0.1\ \mathrm{nm} \ll s)$ $(r_{\mathrm{K},1} = r_{\mathrm{K},2})$ $(\delta_{\mathrm{S},1} = \delta_{\mathrm{S},2})$ $(\delta_{\mathrm{H},1} = \delta_{\mathrm{H},2})$	[148]
A.4.d	$-\frac{A_{\mathrm{KP}}}{6}\left[\frac{x}{y} + \frac{x}{y+2x} + \ln\left(\frac{y}{y+2x}\right)\right]$ mit $x = r_{\mathrm{K}}$, $y = s$	Kugel-Platte $(0.1\ \mathrm{nm} \ll s)$	[147]

https://doi.org/10.7795/110.20250911

Tabelle A.5: Elektrostatische Wechselwirkungsenergie E_{el} für verschiedene Geometrien.

Gl.	Formel	Gültigkeitsbereich	Quelle
A.5.a	$128\pi\frac{r_{\mathrm{K},1}r_{\mathrm{K},2}}{r_{\mathrm{K},1}+r_{\mathrm{K},2}}n_\infty\kappa^{-2}\gamma_{e,1}\gamma_{e,2}\exp\left(-\kappa s\right)$	Kugel-Kugel $(s \ll r_\mathrm{K})$ $(r_\mathrm{K} > {}^5/_\kappa)$	[147]
A.5.b	$2\pi\frac{r_{\mathrm{K},1}r_{\mathrm{K},2}}{r_{\mathrm{K},1}+r_{\mathrm{K},2}}n_\infty k_\mathrm{B}T\kappa^{-2}\left\{\left(2\Phi_{e,1}\Phi_{e,2}\right)\ln\left[\frac{1+\exp(-\kappa s)}{1-\exp(-\kappa s)}\right]+\left(\Phi_{e,1}^2+\Phi_{e,2}^2\right)\ln\left[1-\exp\left(-2\kappa s\right)\right]\right\}$	Kugel-Kugel $(s \ll r_\mathrm{K})$ $(r_\mathrm{K} > {}^1/_\kappa)$	[147]
A.5.c	$128\pi r_\mathrm{K}n_\infty\kappa^{-2}\gamma_{e,1}\gamma_{e,2}\exp\left(-\kappa s\right)$	Kugel-Platte $(s \ll r_\mathrm{K})$ $(r_\mathrm{K} > {}^5/_\kappa)$	[147]
A.5.d	$2\pi r_{\mathrm{K},1}n_\infty k_\mathrm{B}T\kappa^{-2}\left\{\left(2\Phi_{e,1}\Phi_{e,2}\right)\ln\left[\frac{1+\exp(-\kappa s)}{1-\exp(-\kappa s)}\right]+\left(\Phi_{e,1}^2+\Phi_{e,2}^2\right)\ln\left[1-\exp\left(-2\kappa s\right)\right]\right\}$	Kugel-Platte $(s \ll r_\mathrm{K})$ $(r_\mathrm{K} > {}^1/_\kappa)$	[147]

https://doi.org/10.7795/110.20250911

A.6 Einfluss der Hüllschichtdicke auf das MPS-Signal von MNP

Die Hüllschichtdicke bestimmt das magnetische Relaxationsverhalten nach *Brown*. Abhängig vom *Néel*-Relaxationsverhalten ändern sich A_3^* und A_5/A_3 demzufolge erst ab einer bestimmten Größe der MNP. Das MPS-Signal (Anregungsamplitude $B_\mathrm{p} = 25$ mT, Anregungsfrequenz $f_0 = 25$ kHz) von MNP in Abhängigkeit von d_hyd ist in Abbildung A.4 für unterschiedliche Hüllschichtdicken δ_H gezeigt. Für die MNP wird eine logarithmische Normalverteilung der Durchmesser d_hyd mit $\sigma = 0.1$ und eine konstante Hüllschichtdicke δ_H angenommen (Gleichung (2.18)). Das MPS-Signal resultiert aus der Überlagerung der beteiligten Kerngrößen entsprechend Gleichung (3.11).

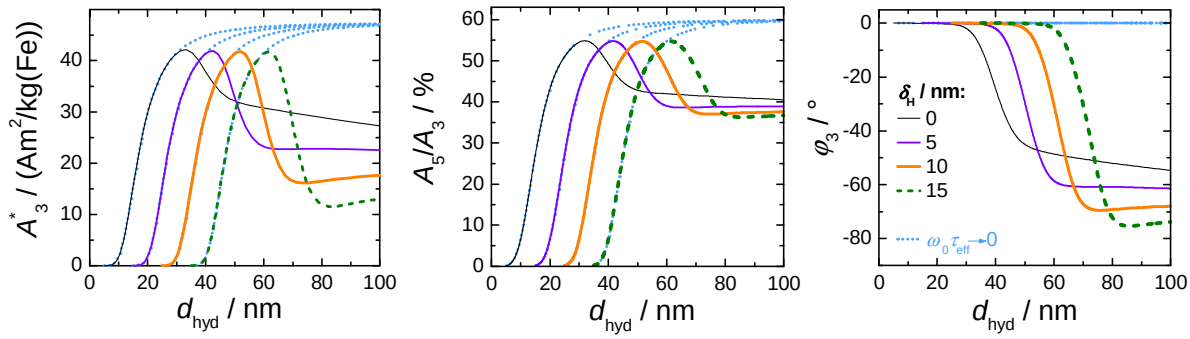


Abbildung A.4: Modellierte dritte Harmonische A_3^* (**a**), Form A_5/A_3 (**b**) und Phase φ_3 (**c**) des MPS-Signals von MNP in Abhängigkeit der hydrodynamischen Größe d_hyd. Die Modellierung erfolgte für schmale Größenverteilungen unter der Annahme einer konstanten Hüllschichtdicke δ_H. Dabei werden für δ_H unterschiedliche Werte angenommen (0 nm schwarz, 5 nm lila, 10 nm orange, 15 nm grün gestrichelt). Für die Sättigungsmagnetisierung ist der Wert für Maghämit ($M_\mathrm{S} = 420$ kA/m) gewählt worden. Alle weiteren Struktur- und Umgebungsparameter sind (soweit nicht anders erwähnt) konstant: $p_\mathrm{A} = 1.15$, $\sigma_\mathrm{K} = 0.1$, $\alpha = 0.05$, $\eta = 0.7$ mPa s, $T = 310$ K.

A.7 Messungen

A.7.1 Materialien für die MPS-Flusszelle

Für die Konstruktion einer MPS-Flusszelle stehen verschiedene Materialien zur Auswahl. In Tabelle A.6 sind die Kunststoffkapillaren und in Tabelle A.7 die photoreaktiven Materialien für das Stereolithografie-Verfahren aufgelistet.

Tabelle A.6: Verwendete Kapillaren und deren Eigenschaften für den magnetischen Materialtest.

Bezeichnung	Handelsname	d_i mm	d_a mm
Silikon	Rotilabo®-silicone	1	1.8
Tygon®	Tygon® R-3607	1.42	3
FEP	Rotilabo®-FEP	0.8	1.59
PVC	Rotilabor®-PVC	1	1.8
PEEKsil (natural)	Tub PEEK Sil	0.05	1.5875
PEEKsil (black)	Tub PEEK Sil	0.075	1.5875
PEEK (red)	Tub PEEK Sil	0.127	1.5875
PEEK (green)	Tub PEEK Sil	0.762	1.5875
PEEK (blue)	Tub PEEK Sil	0.254	1.5875

https://doi.org/10.7795/110.20250911

Tabelle A.7: Verwendete photoreaktive Materialien von *envisionTEC* für die generative Fertigung und deren Eigenschaften für den magnetischen Materialtest. Die Bestimmung der maximalen Auflösung für jeden Kunststoff erfolgt beim Hersteller für jedes Gerät. Die angegebenen Werte gelten daher für das verwendete Gerät an der *PTB* (Technisch-wissenschaftliche Infrastruktur, Gerätebau).

Bezeichnung	Klasse	Haupteigenschaften	Auflösung in z-Richtung µm
E-Shell 600	biomed./technisch	rosa, opak, biokomp.	100
E-Shell 200	biomed./technisch	farblos, klar, fest	100
R05Gray	technisch/abformbar	schwarz, fest	25
R05Red	technisch/abformbar	rot, fest	25

Zur Untersuchung der Sensitivitätsverteilung im MPS-Probenraum wird ein Teststreifen mit einem Laserdrucker (*HP Laserjet*) unter Verwendung eines eisenoxidhaltigen Toners bedruckt. Die MPS-Signale des Toners an unterschiedlichen Positionen im MPS-Probenraum sind in Abbildung A.5 gezeigt.

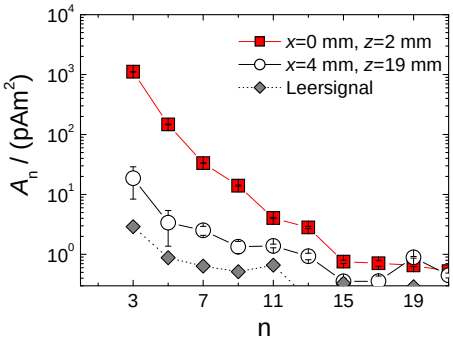


Abbildung A.5: MPS-Spektren (B_p = 25 mT) der Referenz am Ort der höchsten (rot) und der geringsten Signalamplitude A_n (weiß) im Vergleich zum Signal eines unbedruckten Teststreifens (grau).

A.7.2 MPS-Signale von MNP

Die Ergebnisse aus den MPS-Messungen im Einzelproben-Modus an Verdünnungsreihen von unterschiedlichen MNP-Systemen sind in Abbildung A.6 dargestellt. Die daraus extrahierten Parameter (Linearität, Dynamikbereich, spezifische Signale) sind anschließend in den Tabellen A.8, A.9 und A.10 zusammengefasst. Die Messergebnisse der Bolusinjektionen sind exemplarisch für RV, HK und DD (B_p = 25 mT) jeweils in den Abbildungen A.7a, A.7b und A.7c gezeigt. Zusätzlich sind die relevanten Daten aus den dynamischen Messungen in der Tabelle A.11 festgehalten.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

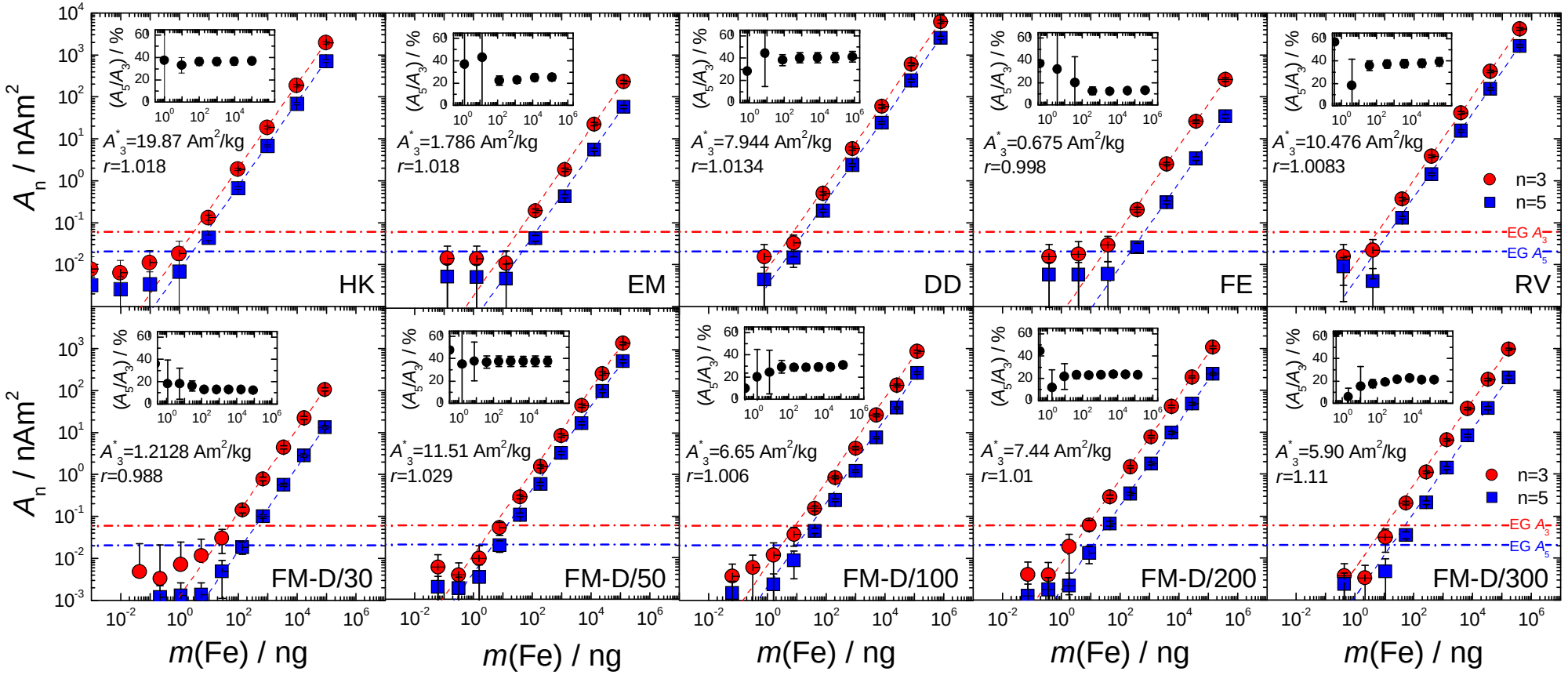


Abbildung A.6: MPS-Signale (A_5 und A_3) von Verdünnungsreihen (1 : 1 bis 1 : 10^6) verschiedener MNP-Systeme. Die Messungen sind im Einzelproben-Modus bei einer Anregungsamplitude von $B_\mathrm{p} = 25$ mT an einem Volumen von $V = 30$ µL durchgeführt worden. Die eingezeichneten Nachweisgrenzen für die jeweiligen Harmonischen resultieren jeweils aus der dreifachen Standardabweichung von 20 gemessenen Leerproben. In den Nebengrafiken ist das A_5/A_3-Verhältnis dargestellt, das im Rahmen der Unsicherheit für alle MNP-Systeme während der Verdünnung unverändert geblieben ist. Die Unsicherheiten der Amplituden und Amplitudenverhältnisse sind angegeben. Die relative Unsicherheit des Eisengehaltes beträgt 1.1% (siehe Abschnitt 6.2.6).

https://doi.org/10.7795/110.20250911

Tabelle A.8: MPS-Signaleigenschaften (spezifische Signalamplitude A_3^*, A_5/A_3-Verhältnis, Phase φ_3, Reaktions-Index r, linearer dynamischer Bereich (LDB), Erfassungsgrenze $m(\mathrm{Fe})_{\mathrm{EG}}$) bei einer Anregung von $B_\mathrm{p} = 5$ mT für verschiedene MNP-Systeme im Online-Modus. Da das MPS-Signal über den gesamten Messbereich linear mit der gemessenen Eisenmenge skaliert, ergibt sich der angegebene dynamische Bereich aus dem Verhältnis von maximal-verfügbarer zu minimal-detektierbarer Konzentration. Im Mittel ergibt sich ein dynamischer Bereich von $0.1 \cdot 10^6$. Die minimal detektierbare Eisenmenge $m\,(\mathrm{Fe})_{\mathrm{EG}}$ wird bestimmt aus dem Verhältnis von A_3^* und der EG (siehe Tabelle A.15). In den Klammern stehen die Ziffern der Standardunsicherheit der letzten angegebenen Ziffer des Messergebnisses. Die Unsicherheit des A_5/A_3-Verhältnisses ergibt sich aus den statistisch unabhängigen Einzelunsicherheiten der Leersignale von A_5 und A_3. Die Unsicherheit der Phase φ_3 ergibt sich aus den Unsicherheiten des Real- und Imaginärteils der dritten Harmonischen. Für die Unsicherheit von A_3^* wird zusätzlich die Einzelunsicherheit der Eisengehaltsbestimmung berücksichtigt.
Es ist zu beachten, dass sich für den LDB und die EG andere Werte ergeben, wenn statt im Online-Modus im Einzelproben-Modus gemessen wird (siehe Tabelle A.15 im Abschnitt A.10).

Probenname	A_3^*	A_5/A_3	φ_3	r	$m(\mathrm{Fe})_{\mathrm{EG}}$	LDB
	$\mathrm{Am^2/kg\,(Fe)}$	%	°		ng	$\mathrm{x10^6}$
FM-D/30	0.017846(4)	3(2)	−0.5(9)	0.9965(9)	229(3)	0.001
FM-D/50	1.135(6)	13.8(2)	−12(1)	1.034(7)	3.60(4)	0.102
FM-D/100	0.4688(1)	13.6(2)	−34(1)	0.988(4)	8.71(1)	0.042
FM-D/200	0.3009(4)	11(1)	−61(1)	1.008(2)	13.6(2)	0.031
FM-D/300	0.0574(4)	10(3)	−86(3)	1.047(2)	71(1)	0.007
EM	0.0905(1)	10.8(2)	−15.0(3)	1.017(3)	45.1(5)	0.006
FE	0.01243(2)	1(1)	−1.96(8)	1.003(7)	329(4)	0.002
RV	1.3420(2)	18.6(8)	−43(2)	0.993(2)	3.04(3)	0.262
DD	1.222(1)	19.13(9)	−26.5(8)	1.0115(2)	3.34(4)	0.469
HK	2.735(3)	18.6(4)	−61(2)	1.0134(3)	1.49(2)	0.066

https://doi.org/10.7795/110.20250911

Tabelle A.9: MPS-Signaleigenschaften (spezifische Signalamplitude A_3^*, A_5/A_3-Verhältnis, Phase φ_3, Reaktions-Index r, linearer dynamischer Bereich (LDB), Erfassungsgrenze $m(\mathrm{Fe})_{\mathrm{EG}}$) bei einer Anregung von $B_\mathrm{p} = 10$ mT für verschiedene MNP-Systeme im Online-Modus. Da das MPS-Signal über den gesamten Messbereich linear mit der gemessenen Eisenmenge skaliert, ergibt sich der angegebene dynamische Bereich aus dem Verhältnis von maximal-verfügbarer zu minimal-detektierbarer Konzentration. Im Mittel ergibt sich ein dynamischer Bereich von $0.3 \cdot 10^6$. Die minimal detektierbare Eisenmenge $m\,(\mathrm{Fe})_{\mathrm{EG}}$ wird bestimmt aus dem Verhältnis von A_3^* und der EG (siehe Tabelle A.15). In den Klammern stehen die Ziffern der Standardunsicherheit der letzten angegebenen Ziffer des Messergebnisses. Die Unsicherheit des A_5/A_3-Verhältnisses ergibt sich aus den statistisch unabhängigen Einzelunsicherheiten der Leersignale von A_5 und A_3. Die Unsicherheit der Phase φ_3 ergibt sich aus den Unsicherheiten des Real- und Imaginärteils der dritten Harmonischen. Für die Unsicherheit von A_3^* wird zusätzlich die Einzelunsicherheit der Eisengehaltsbestimmung berücksichtigt.
Es ist zu beachten, dass sich für den LDB und die EG andere Werte ergeben, wenn statt im Online-Modus im Einzelproben-Modus gemessen wird (siehe Tabelle A.15 im Abschnitt A.10).

Probenname	A_3^*	A_5/A_3	φ_3	r	$m(\mathrm{Fe})_{\mathrm{EG}}$	LDB
	$\mathrm{Am^2/kg\,(Fe)}$	%	°		ng	$\mathrm{x10^6}$
FM-D/30	0.11259(5)	3.9(7)	0(1)	0.994(2)	40.3(5)	0.01
FM-D/50	3.68(2)	23.6(2)	−10(1)	1.032(6)	1.23(2)	0.30
FM-D/100	1.627(3)	20.0(1)	−33(1)	0.992(5)	2.79(3)	0.13
FM-D/200	1.411(1)	13.2(3)	−60(1)	1.009(2)	3.21(4)	0.13
FM-D/300	0.611(9)	7.6(3)	−72(1)	1.113(8)	7.4(1)	0.06
EM	0.3951(6)	17(1)	−10.8(3)	1.015(2)	11.5(1)	0.02
FE	0.08167(3)	5.3(7)	0.0(1)	1.000(2)	55.5(6)	0.01
RV	3.999(1)	23.5(4)	−45(1)	1.0028(3)	1.13(1)	0.70
DD	3.418(5)	27.9(2)	−25.8(5)	1.0167(4)	1.33(1)	1.18
HK	7.835(8)	23.6(3)	−61(1)	1.0126(5)	0.58(1)	0.17

https://doi.org/10.7795/110.20250911

Tabelle A.10: MPS-Signaleigenschaften (spezifische Signalamplitude A_3^*, A_5/A_3-Verhältnis, Phase φ_3, Reaktions-Index r, linearer dynamischer Bereich (LDB), Erfassungsgrenze $m(\mathrm{Fe})_{\mathrm{EG}}$) bei einer Anregung von $B_\mathrm{p} = 25$ mT für verschiedene MNP-Systeme im Online-Modus. Da das MPS-Signal über den gesamten Messbereich linear mit der gemessenen Eisenmenge skaliert, ergibt sich der angegebene dynamische Bereich aus dem Verhältnis von maximal-verfügbarer zu minimal-detektierbarer Konzentration. Im Mittel ergibt sich ein dynamischer Bereich von $0.7 \cdot 10^6$. Die minimal detektierbare Eisenmenge $m\,(\mathrm{Fe})_{\mathrm{EG}}$ wird bestimmt aus dem Verhältnis von A_3^* und der EG (siehe Tabelle A.15). In den Klammern stehen die Ziffern der Standardunsicherheit der letzten angegebenen Ziffer des Messergebnisses. Die Unsicherheit des A_5/A_3-Verhältnisses ergibt sich aus den statistisch unabhängigen Einzelunsicherheiten der Leersignale von A_5 und A_3. Die Unsicherheit der Phase φ_3 ergibt sich aus den Unsicherheiten des Real- und Imaginärteils der dritten Harmonischen. Für die Unsicherheit von A_3^* wird zusätzlich die Einzelunsicherheit der Eisengehaltsbestimmung berücksichtigt.
Es ist zu beachten, dass sich für den LDB und die EG andere Werte ergeben, wenn statt im Online-Modus im Einzelproben-Modus gemessen wird (siehe Tabelle A.15 im Abschnitt A.10).

Probenname	A_3^*	A_5/A_3	φ_3	r	$m(\mathrm{Fe})_{\mathrm{EG}}$	LDB
	$\mathrm{Am^2/kg\,(Fe)}$	%	°		ng	$\mathrm{x10^6}$
FM-D/30	1.2128(8)	12.4(2)	0(1)	0.988(2)	4.09(5)	0.07
FM-D/50	11.51(5)	37.6(1)	−6(1)	1.029(5)	0.43(1)	0.86
FM-D/100	6.65(1)	29.5(6)	−25(1)	1.006(4)	0.75(1)	0.49
FM-D/200	7.44(3)	22.6(3)	−42(1)	1.01(1)	0.67(1)	0.63
FM-D/300	5.90(9)	19(1)	−46(1)	1.11(1))	0.84(2)	0.56
EM	1.786(4)	24(2)	−5.1(1)	1.018(4)	2.78(3)	0.09
FE	0.675(2)	12.8(4)	0.5(1)	0.998(1)	7.35(8)	0.10
RV	10.476(8)	38.0(8)	−30.6(4)	1.0083(7)	0.47(1)	1.68
DD	7.944(1)	40.6(5)	−17.4(3)	1.0134(3)	0.62(1)	2.51
HK	19.87(3)	36(2)	−41.6(4)	1.0175(6)	0.250(3)	0.40

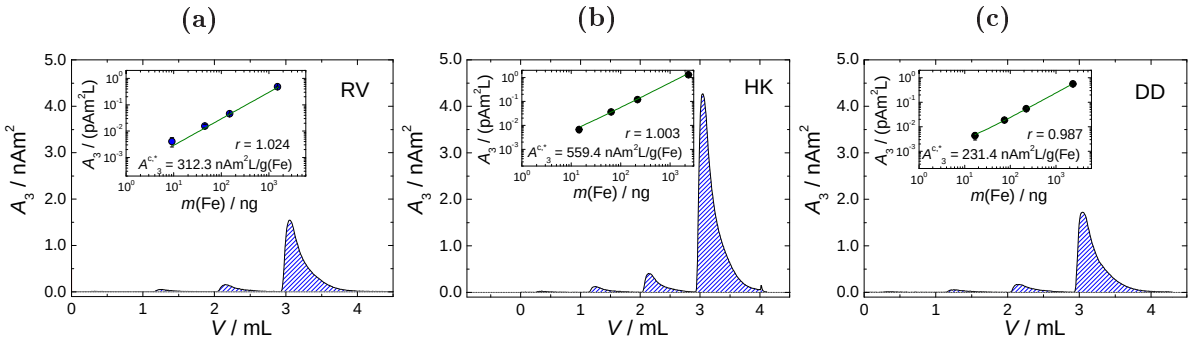


Abbildung A.7: Zeitsignal der MPS-Signalamplitude A_3 bei MNP-Bolusinjektionen mit unterschiedlicher Eisenmasse (20 ng, 60 ng, 200 ng und 2000 ng) von RV (**a**), HK (**b**) und DD (**c**). Bei einer angelegten Flussrate von 0.1 mL/min werden die Signale mit einer Mittelungszeit von 1 s aufgezeichnet. In der Nebengrafik ist das integrierte MPS-Signal der A_3 in Abhängigkeit der applizierten Eisenmasse des jeweiligen Bolus aufgetragen. Die grüne Linie markiert dabei den Verlauf der linearen Kurvenanpassung mit Anstieg $A_3^{c,*}$

https://doi.org/10.7795/110.20250911

Tabelle A.11: MPS-Signaleigenschaften (spezifische Signalamplitude $A_3^{c,*}$, Reaktions-Index r, Rauschlevel und effektives Flusszellenvolumen) bei einer Anregung von $B_\mathrm{p} = 25$ mT für verschiedene MNP-Systeme im strömenden Medium. Hierbei stehen in Klammern die Ziffern der Standardunsicherheit der letzten angegebenen Ziffer des Messergebnisses. Die spezifische Signalamplitude wird mittels Bolusinjektionen bekannter Eisenmengen für jedes MNP-System ermittelt. Dazu werden die gemessenen MPS-Signale über das Elutionsvolumen (Messzeit mal Flussrate) integriert und gegen die applizierte Eisenmenge aufgetragen. Der Anstieg der linearen Kurvenanpassung ergibt die spezifische Signalamplitude $A_3^{c,*}$. Die Unsicherheit von $A_3^{c,*}$ resultiert daher aus den Einzelunsicherheiten der gemessenen Amplituden A_3 des Zeitsignals und zusätzlich aus der Einzelunsicherheit der Eisenmenge des injizierten MNP-Bolus. Aus dem Verhältnis der spezifischen Signalamplituden des Einzelproben- und Online-Modus' kann das effektive Flusszellenvolumen berechnet werden. Der gewichtete Mittelwert der Flusszellenvolumina ergibt $V = 28.5(6)$ µL.

Probenname	r	$A_3^{c,*}$ $\mathrm{nAm^2/(g/L)}$	$V = A_3^{c,*}/A_3^*$ µL
RV	1.024(1)	312.3(9)	29.8(9)
DD	0.987(4)	231.4(5)	29.1(6)
HK	1.003(7)	559.4(5)	28.2(8)

A.7.3 Untersuchung von MNP in FL-70®

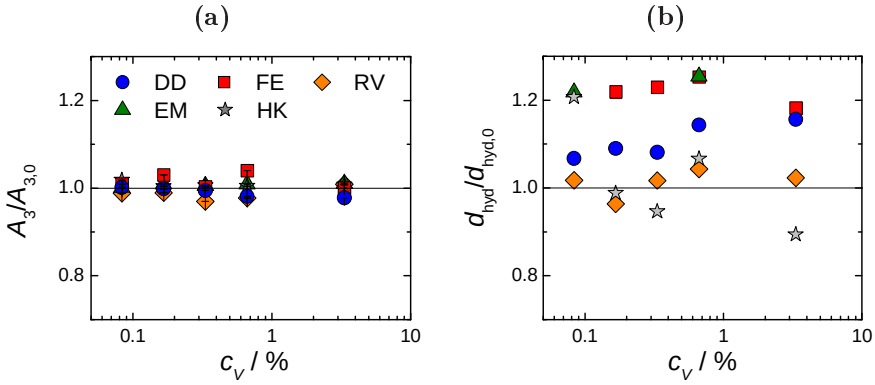


Abbildung A.8: **a**) MPS-Messung von HK, DD, RV, EM und FE in aq. dest. mit unterschiedlichen Volumenanteilen FL-70® c_V. Das gemessene MPS-Signal A_3 wird normiert auf das jeweilige Signal der MNP in reinem aq. dest. $A_{3,0}$. **b**) Hydrodynamische Größe d_hyd der MNP in Abhängigkeit des Volumenanteils von FL-70® c_V normiert auf $d_{\mathrm{hyd},0}$ in reinem aq. dest. von HK, DD, RV, EM und FE.

A.7.4 Peakverbreiterung durch die DMT-Säule

Verschiedene Effekte können in der Chromatographie zum sog. Peaktailing, also zu einem steilen Anstieg und flachen Auslaufen des Peaks führen (z.B. Überladung der Säule, Wechselwirkung des Analyten mit der stationären Phase). Die Bestimmung des Faktors für die Asymmetrie eines Peaks (engl. *tailing factor*) kann nach der IUPAC Nomenklatur erfolgen [252]. Dazu wird bei 10% des

https://doi.org/10.7795/110.20250911

Peakmaximums die links- a und rechtsseitige Peakverbreiterung b gemessen. Der Peaktailing-Faktor PT ergibt sich aus dem Verhältnis beider Größen entsprechend folgender Formel:

$$PT = b/a. \tag{A.18}$$

Die Bestimmung nach IUPAC ist in Abbildung A.9 dargestellt.

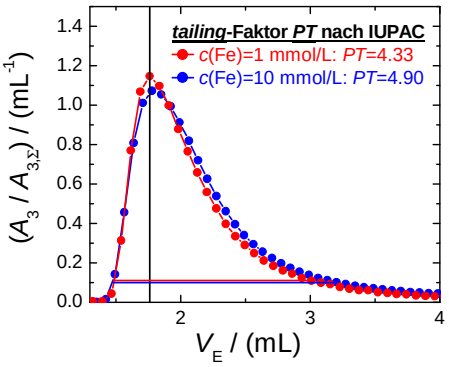


Abbildung A.9: Bestimmung der Peakverbreiterung (engl. *tailing factor*) nach der IUPAC Nomenklatur [252]. Dazu wird bei 10% des Peakmaximums die links- und rechtsseitige Peakverbreiterung gemessen. Dies erfolgt an den Elugrammen der DMT-Trennsäule durch Injektion von 1 mmol/L und 10 mmol/L DD mit einem Volumen von 40 µL.

A.7.5 Bestimmung der Trennsäulentemperatur

Um die Temperatur in der Trennsäule zu ermitteln, wird die Änderung des Vorsäulendruckes gemessen. Damit während der DMT die Temperatur in der Säule aufgezeichnet werden kann, wird die Säule mittels Kälte-Umwälzthermostat (siehe Abbildung 7.4) auf eine definierte Temperatur gebracht. Bei einer Flussrate von $\dot{V} = 100$ µL/min, die jener bei den DMT-Experimenten entspricht, wird der Vorsäulendruck mittels Drucksensor gemessen. Abbildung A.10 zeigt die gemessenen Druckwerte in Abhängigkeit der eingestellten Säulentemperatur.

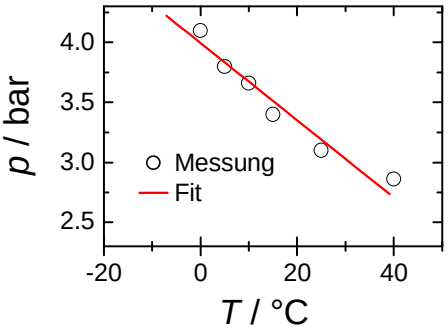


Abbildung A.10: Gemessener Vorsäulendruck der DMT-Trennsäule in Abhängigkeit der eingestellten Temperatur am Kälte-Umwälzthermostat zur Temperierung der Säule.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

A.7.6 Statische magnetische Trennung von MNP

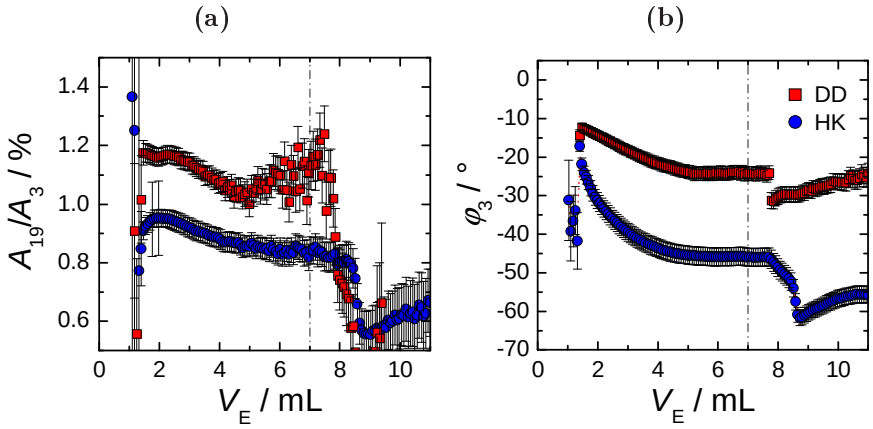


Abbildung A.11: MPS-Signalparameter in Abhängigkeit des Elutionsvolumens V_E bei der Trennung mit statischem Magnetfeld $B_{ex} = 10$ mT, das nach $V_E = 7$ mL abgeschaltet worden ist. Es sind das Amplitudenverhältnis A_{19}/A_3 (**a**) und die Phase φ_3 (**b**) dargestellt. Die Online-MPS-Messung ist mit einer Anregungsamplitude von $B_p = 25$ mT erfolgt.

A.8 Messunsicherheitsanalyse

A.8.1 Angabe von Messunsicherheiten

Erweiterungsfaktor k_E für geringen Stichprobenumfang

Tabelle A.12: Erweiterungsfaktoren k_E für ein Vertrauensniveau von $P = 90\%$ bei angegebenem Stichprobenumfang N für normalverteilte Größen.

Stichprobenumfang N	Erweiterungsfaktor k_E
2	6.31
3	2.92
4	2.35
5	2.13
6	2.02
7	1.94
8	1.90
9	1.86
10	1.83
20	1.73
30	1.70
50	1.68
100	1.66
200	1.65
$n \to \infty$	1.65

Modellfunktion (Abhängigkeit von der Anregungsamplitude)

Zur Beschreibung der dritten und fünften Harmonischen des MPS-Signals in Abhängigkeit der

https://doi.org/10.7795/110.20250911

Anregungsamplitude B_p wird eine Sigmoidal-Funktion (Gleichung (6.3)) verwendet.

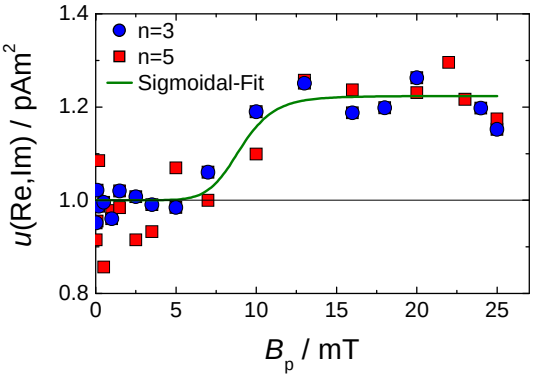


Abbildung A.12: Erweiterte Unsicherheit ($k_E = 1.65$) des Real- und Imaginärteils der dritten (blaue Kreise) und fünften (rote Quadrate) Harmonischen des MPS-Signals bei unterschiedlichen Anregungsamplituden B_p. Die Daten werden mit einer Sigmoidalfunktion angepasst (Gleichung (6.3)).

A.8.2 Pipettierunsicherheit

Tabelle A.13: Zufällige Messabweichungen von verwendeten Einkanalpipetten mit variablen Volumen (Eppendorf). Die angegebene Unsicherheit mit dem Vertrauensniveau von $P = 90\%$ ergibt sich aus zehn Einzelmessungen (Erweiterungsfaktor $k_E = 1.83$)[120].

Modell	pipettiertes Volumen V µL	relative Unsicherheit $u_{rel}(V)$ %
0.5 – 10 µL	1	3.3
	5	1.5
	10	0.7
10 – 100 µL	10	1.3
	50	0.5
	100	0.3
50 – 200 µL	50	0.5
	100	0.5
	200	0.4
100 – 1000 µL	100	0.5
	500	0.4
	1000	0.4

[120] Der erhöhte Erweiterungsfaktor resultiert aus dem geringen Stichprobenumfang ($N = 10$; siehe Abschnitt 2.4 und Tabelle A.12).

https://doi.org/10.7795/110.20250911

A.8.3 Unsicherheit des UV/Vis-Detektors

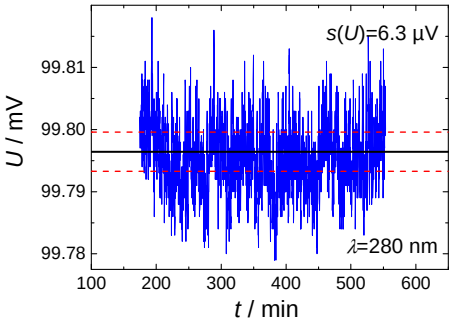


Abbildung A.13: Zeitsignal des UV/Vis-Detektors ohne Probe. Die Variation der Basislinie liegt bei 6.3 µV. Für ein Vertrauensniveau von $P = 90\%$ folgt daraus eine Nachweisgrenze von 10.4 µV.

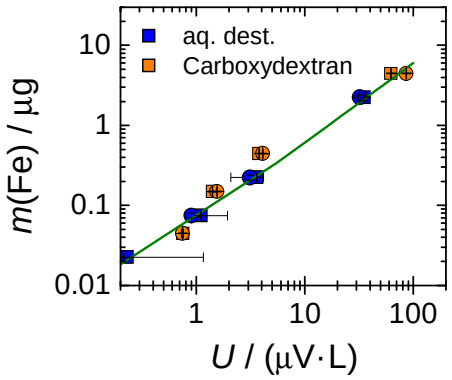


Abbildung A.14: Eisenmenge von Boli unterschiedlicher Konzentration aufgetragen über das zugehörige (integrierte) Detektorsignal von RV (Quadrate) und HK (Kreise) unterschiedlicher Konzentration in Carboxydextran-Lösung (orange) und in aq. dest. (blau). Die grüne Linie markiert die Kurvenanpassung mit einer linearen Funktion.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

A.8.4 Rauschen

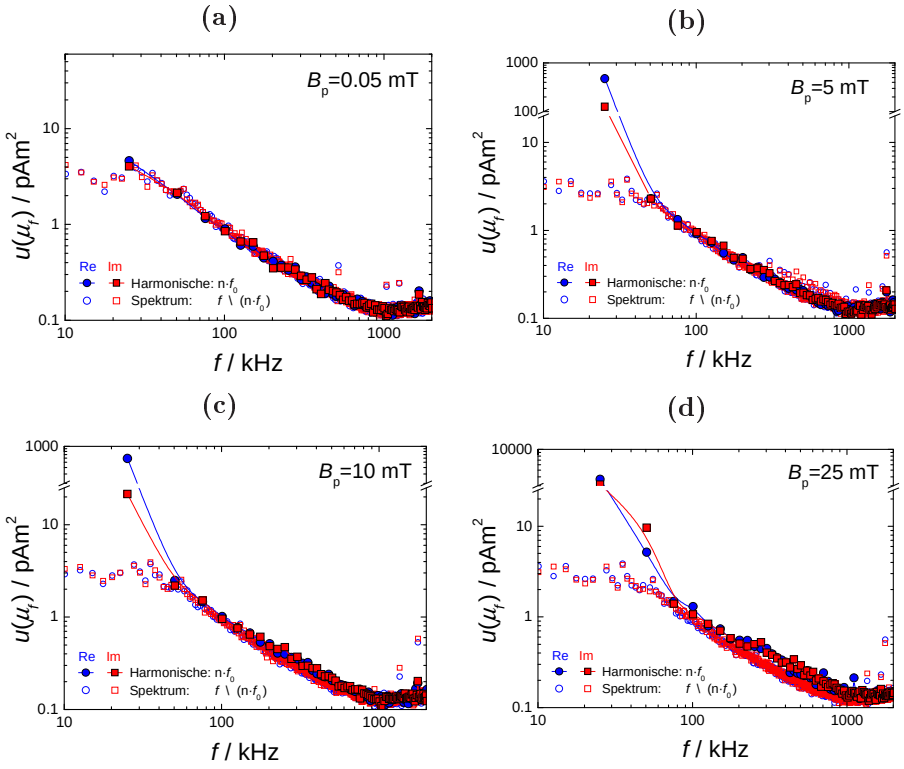


Abbildung A.15: Spektrum der erweiterten Unsicherheit ($k_\mathrm{E} = 1.65$) von Real- (blaue Kreise) und Imaginärteil (rote Quadrate) des MPS-Signals aus 150 Leersignalmessungen bei Anregungsamplituden B_p von **(a)** 0.05 mT, **(b)** 5 mT, **(c)** 10 mT und **(d)** 25 mT.

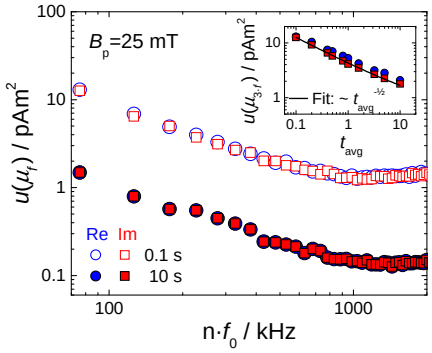


Abbildung A.16: Unsicherheit $u(\mu_\mathrm{n})$ für das Spektrum der ungeraden Harmonischen bei unterschiedlichen Mittelungszeiten (0.1 s bis 10 s), gemessen bei einer Anregungsamplitude von $B_\mathrm{p} = 25$ mT. Es zeigt sich, dass die Signalvariation erwartungsgemäß mit $t^{-1/2}$ abnimmt (Nebengrafik).

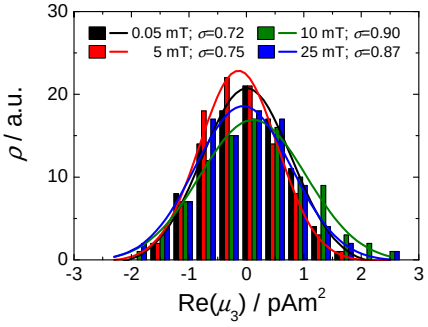


Abbildung A.17: Histogramme der mittelwertbereinigten Realteile der dritten Harmonischen bei unterschiedlichen Anregungsamplituden B_p. Die Standardabweichung der Verteilung σ wird durch Anpassung einer Normalfunktion an die Daten ermittelt.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

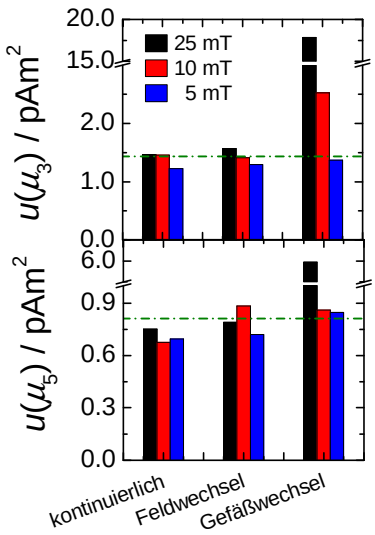


Abbildung A.18: Mittlere Unsicherheit u ($k_\mathrm{E} = 1.68$) von Real- und Imaginärteil der dritten (oben) und fünften (unten) Harmonischen, die aus der Verwendung unterschiedlicher Messprozeduren (kontinuierlich, Wechsel der Anregungsamplituden) sowie aus dem Wechseln der Probengefäße resultiert. Es sind die Resultate der Messung bei verschiedenen Anregungsamplituden B_p gezeigt (25 mT: schwarz, 10 mT: rot, 5 mT: blau). Die grünen Strich-Punkt-Linien markieren den Wert des Rauschens bei $B_\mathrm{p} = 25$ mT.

Tabelle A.14: Zufällige Messabweichungen der dritten und fünften Harmonischen n des MPS-Signals für den Einzelproben- und Online-Modus. Die empirisch ermittelten Abweichungen der Messwerte von Real- und Imaginärteil sind gleichgroß und treten unkorreliert auf (siehe Abschnitt 6.1.1.2 Abbildung 6.6). Aus diesem Grund ist die mittlere Standardunsicherheit von Real- und Imaginärteil für die entsprechenden Harmonischen n angegeben. Der signifikante Einfluss der Temperierungenauigkeit ist nicht berücksichtigt.

Modus	B_p mT	n -	$u\left(\mathrm{Re}\left(\mu_\mathrm{n}\right), \mathrm{Im}\left(\mu_\mathrm{n}\right)\right)$ pAm^2
Fluss	5	3	0.727
		5	0.436
Fluss	10	3	0.837
		5	0.502
Fluss	25	3	0.885
		5	0.531
Einzelprobe	5	3	0.817
		5	0.504
Einzelprobe	10	3	1.503
		5	0.512
Einzelprobe	25	3	10.622
		5	3.539

https://doi.org/10.7795/110.20250911

A.8.5 Einfluss der Temperatur auf die Messunsicherheit

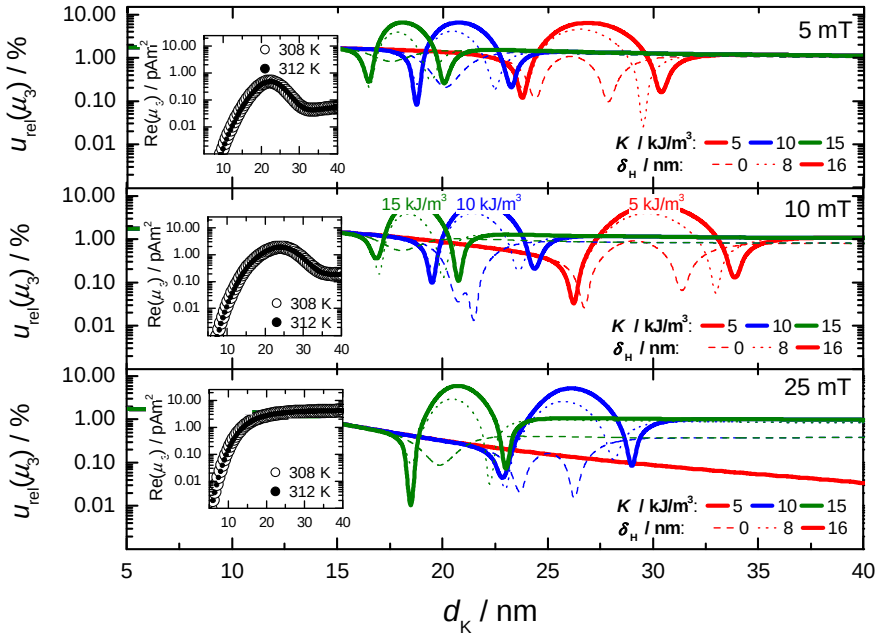


Abbildung A.19: Relative Unsicherheit des Realteils der dritten Harmonischen $\mathrm{Re}(\mu_3)$, die aus der Ungenauigkeit der Temperierung der Probe resultiert. Die angegebene relative Unsicherheit (u_{rel}) ergibt sich entsprechend Gleichung (2.72) aus der Differenz des simulierten MPS-Signals bei 308 K und 312 K dividiert durch das zugehörige MPS-Signal bei 310 K ($k_{\mathrm{E}} = 1.56$, Rechteckverteilung). Dazu werden die MPS-Signale von MNP unterschiedlicher Kerngrößen ($d_{\mathrm{K}} = 5$ nm bis 50 nm), Anisotropien ($K = 1$ kJ/m^3 bis 15 kJ/m^3, Linienfarbe) und Hüllschichtdicken ($\delta_{\mathrm{H}} = 0$ nm bis 32 nm, Linienstil) für die verschiedenen Temperaturen simuliert. Die Simulation erfolgt zusätzlich für unterschiedliche Anregungsamplituden B_{p} (5 mT oben, 10 mT mittig, 25 mT unten). Die absoluten Signale an den Grenzen des Temperaturbereichs (schwarze ausgefüllte Kreise: 312 K, leere Kreise: 308 K) sind in den jeweiligen Nebengrafiken gezeigt ($K = 5$ kJ/m^3, $\delta_{\mathrm{H}} = 8$ nm).

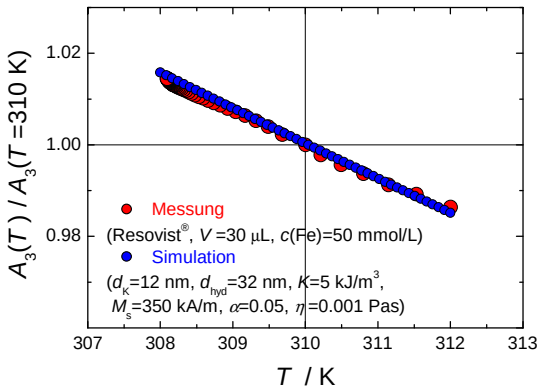


Abbildung A.20: Gemessenes MPS-Signal von RV im Vergleich zum simulierten MPS-Signal bei unterschiedlichen Temperaturen (308 K bis 312 K).

https://doi.org/10.7795/110.20250911

A.8.6 Einfluss der Flussrate auf die Messunsicherheit

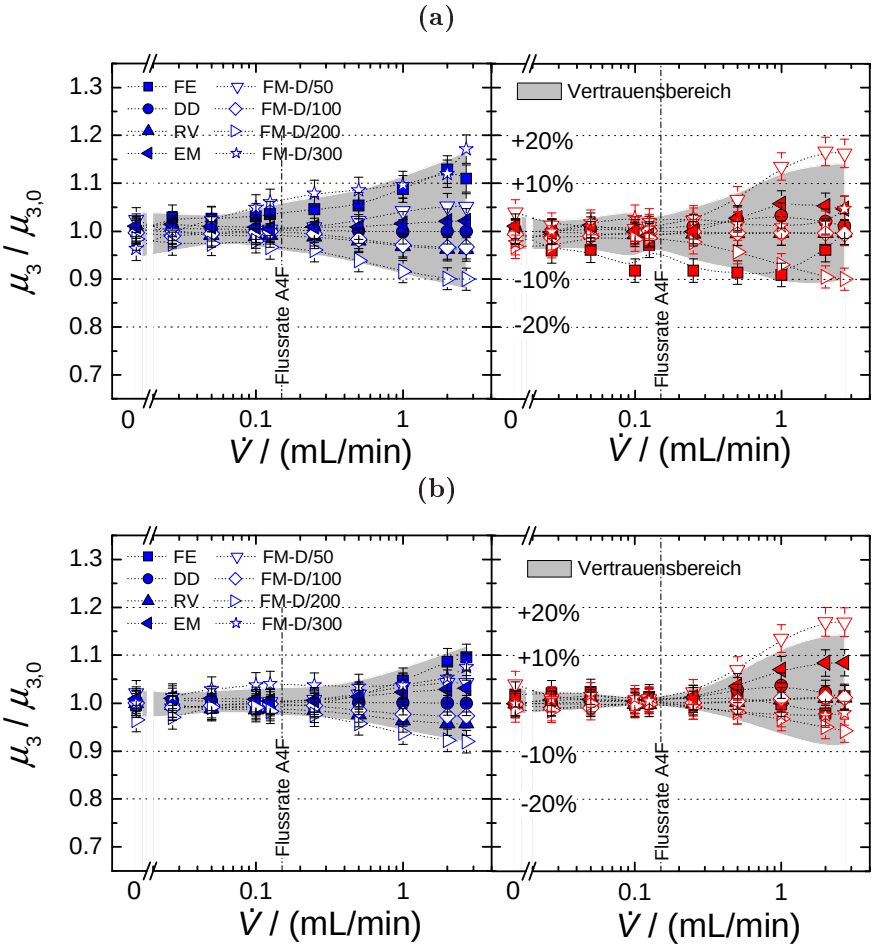


Abbildung A.21: Gemessener Real- (links) und Imaginärteil (rechts) der dritten Harmonischen in Abhängigkeit der Flussrate $\dot{V}$ von MNP unterschiedlicher hydrodynamischer Größe d_{hyd} (Symbole) bei einer Anregungsamplitude von $B_{\mathrm{p}} = 5$ mT (**a**) und 10 mT (**b**). Die Messsignale werden normiert auf das Signal im Ruhezustand ohne Strömung $\dot{V} = 0$ mL/min. Die Strich-Punkt-Linie zeigt die übliche Flussrate, die in dieser Arbeit verwendet wird. Der graue Bereich markiert den Vertrauensbereich der normalverteilten Messwerte ($P = 90\%$, $k_{\mathrm{E}} = 1.83$)[121].

[121] Der erhöhte Erweiterungsfaktor resultiert aus dem geringen Stichprobenumfang ($N = 10$; siehe Abschnitt 2.4 und Tabelle A.12).

https://doi.org/10.7795/110.20250911

A.9 Monte-Carlo-Methode zur Messunsicherheitsanalyse

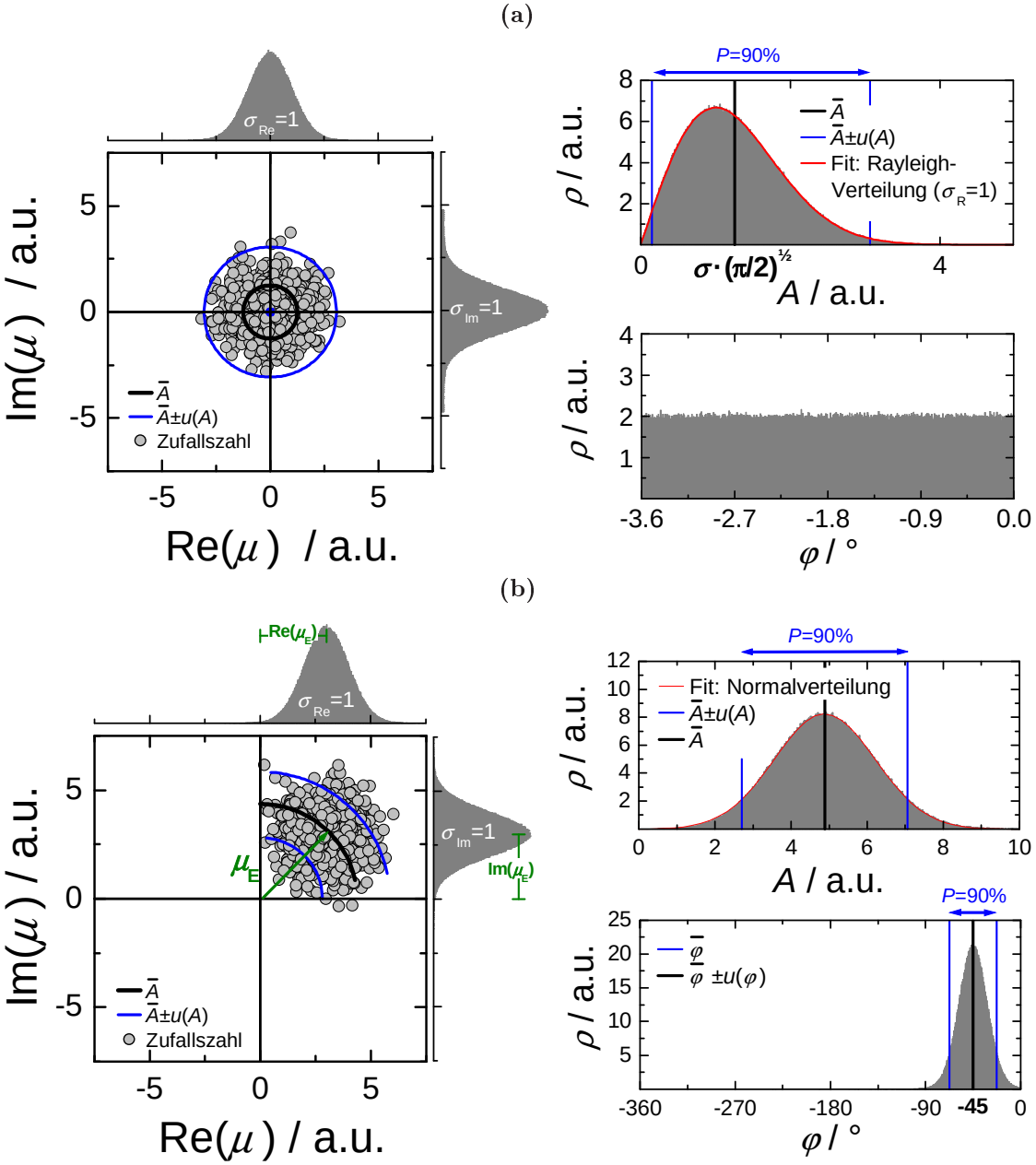


Abbildung A.22: (a): MCS einer zweidimensionalen Normalverteilung μ mit dem Erwartungswert $\mu_\mathrm{E} = 0 + i \cdot 0$ und den Standardabweichungen $\sigma_\mathrm{Re} = \sigma_\mathrm{Im} = 1$ (links). Häufigkeitsverteilungen der nach Gleichung (6.1) resultierenden Phasen $\rho(\varphi)$ (unten) und Amplituden $\rho(A)$ (oben) mit dem Vertrauensbereich für $P = 90\%$. **(b):** MCS einer zweidimensionalen Normalverteilung μ mit dem Erwartungswert $\mu_\mathrm{E} = 3 + i \cdot 3$ und den Standardabweichungen $\sigma_\mathrm{Re} = \sigma_\mathrm{Im} = 1$ (links). Häufigkeitsverteilungen der nach Gleichung (6.1) resultierenden Phasen $\rho(\varphi)$ (unten) und Amplituden $\rho(A)$ (oben) mit dem Vertrauensbereich für $P = 90\%$.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

A.10 Nachweis-, Erfassungs- und Bestimmungsgrenze des MPS-Detektors

Tabelle A.15: Mittels MCS ermittelter Blindwert (BW) sowie die Nachweis- (NG), Erfassungs- (EG) und Bestimmungsgrenze (BG) der dritten und fünften Harmonischen (n) des MPS-Signals bei unterschiedlichen Anregungsamplituden B_p für den Einzelprobenmodus und die Messung mit Flusszelle. Die angegebenen Unsicherheiten (in Klammern) resultieren aus wiederholten MCS ($P = 90\%$, $k_E = 1.9$)[122].

Modus	B_p mT	n -	$A_{n,BW}$ pAm^2	$A_{n,NG}$ pAm^2	$A_{n,EG}$ pAm^2	$A_{n,BG}$ pAm^2
Fluss	5	3	1.289 (1)	2.517 (6)	4.085 (3)	7.2 (2)
		5	0.7726 (8)	1.513 (3)	2.351 (2)	4.3 (1)
Fluss	10	3	1.485 (2)	2.910 (7)	4.534 (3)	8.3 (3)
		5	0.8895 (9)	1.744 (4)	2.781 (2)	5.0 (2)
Fluss	25	3	1.568 (2)	3.070 (7)	4.960 (3)	8.8 (3)
		5	0.942 (1)	1.843 (4)	2.792 (2)	5.3 (2)
Einzelprobe	5	3	1.448 (2)	2.832 (6)	4.530 (3)	8.1 (3)
		5	0.8940 (9)	1.751 (4)	2.784 (2)	5.0 (2)
Einzelprobe	10	3	2.664 (3)	5.22 (1)	8.445 (6)	14.9 (5)
		5	0.908 (1)	1.779 (4)	2.785 (2)	5.1 (2)
Einzelprobe	25	3	18.82 (2)	36.80 (8)	60.02 (4)	105 (2)
		5	6.267 (7)	12.26 (3)	20.58 (1)	35.1 (7)

Um die höhere Empfindlichkeit der Messung im Online-Modus zu bestätigen, werden Verdünnungsreihen von MNP sowohl in den üblichen PCR-Gefäßen als auch in der Flusszelle gemessen. Die PCR-Gefäße sind zuvor gereinigt worden, um anhaftende magnetische Verunreinigungen auszuschließen. Die Flusszelle wird komplett mit der Probe befüllt und nach der Messung mit aq. dest. für 3 min gespült. Die Messung bei $B_p = 25$ mT erfolgt ohne Strömung der MNP.
In Abbildung A.23 ist die gemessene A_3 von FM-D/50 für verschiedene Eisenmengen aufgetragen. Es zeigt sich, dass die Signalvariation bei der Messung im Einzelproben-Modus (blaue Quadrate) früher einsetzt (m (Fe) ≈ 1 ng), als bei der Messung im Online-Modus mit Flusszelle (rote Kreise).

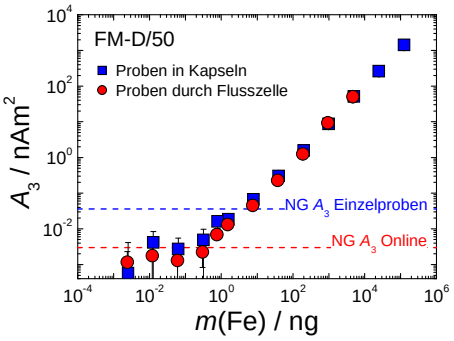


Abbildung A.23: MPS-Messung von FM-D/50 bei $B_p = 25$ mT im Einzelproben- (blaue Quadrate) und Online-Modus (rote Kreise). Die gestrichelten Linien markieren die EG des jeweiligen Messmodus'.

[122] Der erhöhte Erweiterungsfaktor resultiert aus der geringen Anzahl ($N = 8$) an Wiederholungen (siehe Abschnitt 2.4 und Tabelle A.12).

https://doi.org/10.7795/110.20250911

A.11 Dispersionskorrektur der Detektorsignale

Zur Charakterisierung der Detektor-Dispersion werden neben der exponentiell-modifizierten *Gauss*funktion (EMG) weitere Verschmierungsfunktionen $X(t)$ getestet (siehe Abbildung A.24):

$$X(t) = \frac{A}{\sqrt{2\pi}\sigma_{\mathrm{gau}}(t - t_{\mathrm{R}})} \cdot \exp\{-\frac{\ln\left[(t - t_{\mathrm{R}})/\mu\right]^2}{2\sigma_{\mathrm{gau}}^2}\}, \tag{A.19}$$

$$X(t) = A \cdot \exp[-\frac{(t - t_{\mathrm{R}})}{\tau_{\mathrm{exp}}}], \tag{A.20}$$

$$X(t) = \frac{A}{\sqrt{2\pi}\sigma_{\mathrm{gau}}} \cdot \exp\{-\frac{[(t - t_{\mathrm{R}})]^2}{2\sigma_{\mathrm{gau}}^2}\}. \tag{A.21}$$

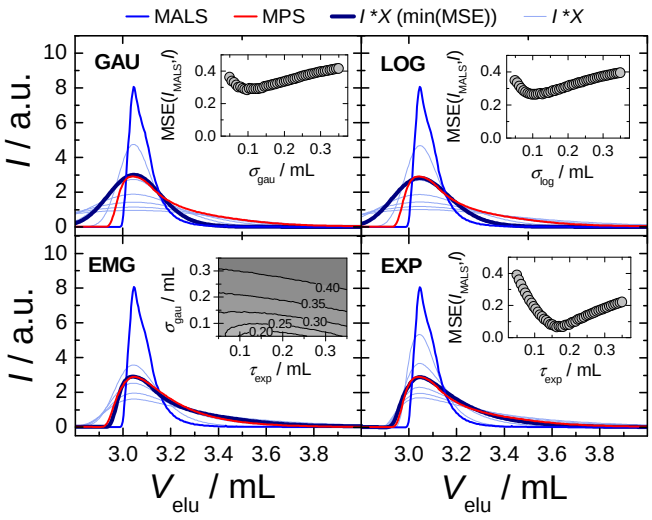


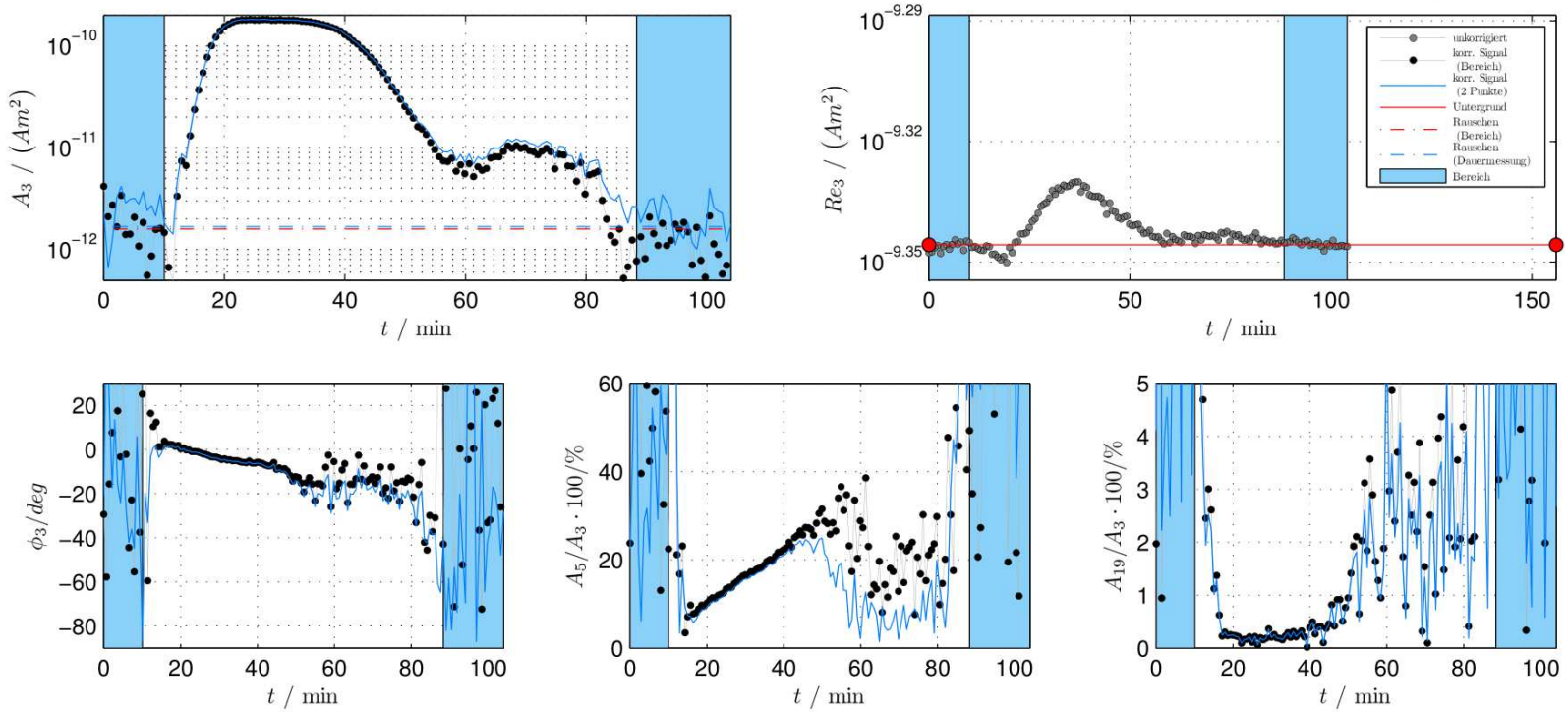
Abbildung A.24: UV/Vis- (blau) und MPS-Zeitsignal (rot) von HK (V = 20 µL, $c(Fe)$ = 2.5 mmol/L, dV/dt = 100 µL/min). Das UV/Vis-Detektorsignal wird mithilfe unterschiedlicher Verschmierungsfunktionen derart verzerrt, dass der MSE zwischen verschmiertem Signal (schwarz) und MPS-Signal (rot) minimal ist (siehe Nebengrafik). Zur Verschmierung werden eine *Gauss*- (GAU), Exponential- (EXP), exponentiell-modifizierte *Gauss*- (EMG) und logarithmische Verteilungsfunktion (LOG) verwendet.

A.12 Datenprozessierung und -korrektur der Online-MPS-Messung

Das Protokoll des MATLAB-Programms zur Datenprozessierung und -korrektur der MPS-Online-Messung ist nachfolgend gezeigt. Das unkorrigierte MPS-Signal ist im rechten oberen Diagramm (Realteil der dritten Harmonischen) aufgetragen (graue Symbole). Der blaue Bereich markiert jene Signale, die zur Bestimmung des mittleren Untergrundsignals herangezogen worden sind. Die schwarzen Symbole der restlichen Diagramme stellen die untergrundkorrigierten MPS-Signale dar. Eine alternative Untergrundkorrektur erfolgt durch Auswahl zweier Datenpunkte (rechte obere Grafik, rote Kreise). Das resultierende MPS-Signal ist in diesem Fall als blaue (durchgezogene) Linie in den restlichen Diagrammen gezeigt.

https://doi.org/10.7795/110.20250911

Physikalisch-Technische Bundesanstalt
Norbert Löwa
Dissertation 2016



Data:

project name:	A4F151 id: A4F151-Feraheme-NaNO3-0p5mM-FOC9-X1-C1z23p9
generated:	16.04.2016(15:48:28)
data:	...\PTB\projects\Dissertation\Separations\final\A4F\MPSflow\

Measurement:

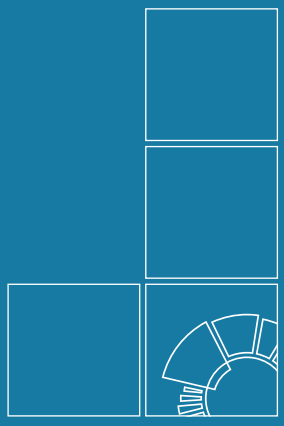
measured:	23.09.2015(17:25:44)
duration [min]:	104.0167 (147)
field [mT]:	25.000
frequency [kHz]:	25.25
averaging [s]:	10.0
background type:	area
background A_3 [Am^2]:	4.515e-010
noise A_3 [Am^2]:	1.6831e-012

Separation:

type:	hydrodynamic
tracer:	Feraheme
c(Fe) [mM]:	19.17
V [μL]:	20.1
m(Fe) [μg]:	21.518
flow rate [μL/min]:	150
focus flow [mL/min]:	1.05
cross flow [mL/min]:	1
medium A:	NaNO3
c(A) [mM],[%]:	0.5

Abbildung A.25: Datenprozessierung und -korrektur der Online-MPS-Messung

https://doi.org/10.7795/110.20250911



Herausgeber:
Physikalisch-Technische Bundesanstalt
ISNI: 0000 0001 2186 1887

Presse und Öffentlichkeitsarbeit

Bundesallee 100
38116 Braunschweig

Telefon: (05 31) 592-93 21
Telefax: (05 31) 592-92 92
www.ptb.de

Vertrieb:
Fachverlag NW in der
Carl Schünemann Verlag GmbH

Zweite Schlachtpforte 7
28195 Bremen

Telefon: (04 21) 369 03-0
Telefax: (04 21) 369 03-63
www.schuenemann-verlag.de