

Fakultät für Elektrotechnik und Informationstechnik der Technischen  
Universität München

Heinz Nixdorf-Lehrstuhl für medizinische Elektronik

Aktiver Wirkstofftransport mit magnetischen Feldern

Magnetic Drug Targeting

Bernhard Gleich

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Elektrotechnik und Informati-  
onstechnik der Technischen Universität München zur Erlangung des akademi-  
schen Grades

*Doktor-Ingenieur (Dr.-Ing.)*

genehmigten Dissertation

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. rer. nat. habil. G. Wachutka

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. rer. nat. habil. B. Wolf
2. Univ.-Prof. P. Lugli, Ph.D.

Die Dissertation wurde am 31.10.2006 bei der Technischen Universität Mün-  
chen eingereicht und durch die Fakultät für Elektrotechnik und Informati-  
onstechnik am 17.04.2007 angenommen

Für B.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Einleitung</b>	<b>xi</b>
<b>I Anwendung magnetischer Fluide in Technik und Life Science</b>	<b>1</b>
<b>1 Überblick</b>	<b>2</b>
1.1 Herstellung und Eigenschaften von Ferrofluiden . . . . .	2
1.2 Anwendungen in der Technik . . . . .	3
1.3 Anwendung in Biologie und Medizin . . . . .	4
1.3.1 Nanopartikel für die Tumordiagnostik . . . . .	4
1.3.2 Nanopartikel in der Tumorthherapie . . . . .	5
1.3.3 Zelltransfektion und Gentherapie . . . . .	12
<b>II Modellierung</b>	<b>16</b>
<b>2 Eigenschaften der Nanopartikel</b>	<b>17</b>
2.1 Nichtmagnetische Eigenschaften . . . . .	17
2.2 Magnetische Eigenschaften . . . . .	19
2.2.1 Magnetische Moment . . . . .	19
2.2.2 Magnetische Kraftwirkung . . . . .	19
2.2.3 Magnetische Aerosole . . . . .	21
2.3 Kräfte zwischen einzelnen Partikeln . . . . .	22
2.3.1 van der Waals-Kräfte . . . . .	22
2.3.2 Sterische Abstoßung . . . . .	23
2.3.3 Zetapotenzial und Doppelschichtkräfte . . . . .	23
2.3.4 Zusammenfassung . . . . .	24
<b>3 Fluidodynamik - Blutkreislauf</b>	<b>25</b>
3.1 Fluidodynamik : Navier-Stokes Gleichungen . . . . .	27
3.2 Elementare Blutströmung . . . . .	27
3.2.1 Blutbestandteile und Gefäßaufbau . . . . .	27
3.2.2 Blutrheologie . . . . .	30
3.2.3 Kreislaufmodell nach Krämer . . . . .	33
3.3 Stationäre, laminare Blutströmung in starren Gefäßen . . . . .	34
3.3.1 Kreisförmiger Gefäßquerschnitt . . . . .	34
3.3.2 Nicht-kreisförmige Querschnitte . . . . .	36
3.3.3 Einströmlänge . . . . .	37

3.4	Strömungsverhalten an Gefäßaufzweigungen . . . . .	38
3.4.1	Gefäßaufzweigungen im Körper . . . . .	38
3.4.2	Arterieller Gefäßbaum . . . . .	39
3.4.3	Partikeltransport an Bifurkationen . . . . .	41
3.5	Pulsierende Strömungsausbreitung . . . . .	42
3.5.1	in starren Gefäßen . . . . .	43
3.5.2	in elastischen Gefäßen . . . . .	44
<b>4</b>	<b>Aerodynamik - Lungenmodell</b>	<b>46</b>
4.1	Bronchialbaum der humanen Lunge . . . . .	46
4.2	Aerosoldeposition . . . . .	47
4.2.1	Aerosole . . . . .	47
4.2.2	Clearance-Mechanismen . . . . .	48
4.2.3	Depositionsmechanismen . . . . .	49
4.3	Unterschiede zum Blutkreislauf . . . . .	50
<b>5</b>	<b>Targeting Modelle</b>	<b>52</b>
5.1	Analytisches Modell . . . . .	52
5.1.1	Physikalische Grundlagen . . . . .	52
5.1.2	Bewegungsgleichungen . . . . .	53
5.1.3	Haftung an der Gefäßwand . . . . .	54
5.1.4	Haftbedingung an der Gefäßwand . . . . .	58
5.1.5	Zusätzliche Modellparameter . . . . .	58
5.1.6	2-dimensionales Modell . . . . .	61
5.1.7	Zusammenfassung . . . . .	71
5.2	Numerisches Modell . . . . .	72
5.2.1	Partikelbewegung in einer Strömung . . . . .	72
5.2.2	Numerische Berechnung der magnetischen Kraft . . . . .	74
<b>6</b>	<b><i>in-vitro</i> Transfektion</b>	<b>76</b>
6.1	Physikalische Beschreibung . . . . .	76
6.1.1	Statische Felder und Zellverformung . . . . .	76
6.1.2	Zeitlich veränderliche Felder . . . . .	79
<b>III</b>	<b>Gerätetechnik</b>	<b>83</b>
<b>7</b>	<b>Statische Feldquellen</b>	<b>84</b>
7.1	Dimensionierung von Elektromagneten . . . . .	84
7.1.1	Materialien für den Magnetbau . . . . .	84
7.1.2	Designparameter für Feldquellen . . . . .	85
7.2	Brukermagnet - Großtiermodell . . . . .	86
7.3	Kleintiermagnete . . . . .	87
7.3.1	Magnet ohne Eisenkreis . . . . .	90
7.3.2	Magnet mit Eisenkreis für Lungentargeting . . . . .	94
7.3.3	Elektromagnet mit variablem Luftspalt . . . . .	96
7.4	Abschließender Vergleich . . . . .	98

<b>8 Pulsquellen</b>	<b>102</b>
8.1 Pulsspule für die Transfektion . . . . .	102
8.2 Zeitabhängiges magnetisches Feld . . . . .	105
<b>9 Kugelsymmetrisches Permanentfeld</b>	<b>107</b>
9.1 Permanetmagnetisches Kugelfeld . . . . .	107
9.2 Zylindrische Permanentmagnete . . . . .	108
9.3 Anordnung der Magnete . . . . .	112
9.4 Flussdichteverteilung . . . . .	114
<b>IV Experiment und Simulation</b>	<b>115</b>
<b>10 Material und Methoden</b>	<b>116</b>
10.1 Schlauchmodell . . . . .	116
10.2 Nanopartikel . . . . .	116
10.3 Bestimmung der Retentionsmengen . . . . .	116
10.4 Visualisierung von Trajektorien . . . . .	117
10.5 Transfektionsmethoden . . . . .	118
10.5.1 Oligonukleotide . . . . .	119
10.5.2 Luciferase und GFP-Expression . . . . .	119
10.5.3 Transfektion mit Pulsfeldern . . . . .	119
<b>11 Experimentelle Ergebnisse</b>	<b>121</b>
11.1 Untersuchungen am Schlauchmodell . . . . .	121
11.1.1 Bestimmung der Magnetisierung . . . . .	121
11.1.2 Strömungsgeschwindigkeit . . . . .	121
11.1.3 Partikelkonzentration . . . . .	123
11.1.4 Partikelretention in einer Zellsuspension . . . . .	126
11.1.5 Visualisierung von Trajektorien . . . . .	128
11.2 Partikelretention in einer Kaninchenarterie . . . . .	130
11.3 <i>in-vitro</i> Experimente zur Zelltransfektion . . . . .	132
11.3.1 Transfektion mit magnetischen Pulsfeldern . . . . .	132
11.4 <i>in-vivo</i> Experimente . . . . .	132
11.4.1 Nukleinsäuretransfer . . . . .	134
11.4.2 Inhalative Aerosoltherapie . . . . .	138
<b>V Zusammenfassung</b>	<b>144</b>
<b>12 Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>145</b>
12.1 Zusammenfassung . . . . .	145
12.2 Ausblick . . . . .	146
<b>A Symbolverzeichnis</b>	<b>147</b>
<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>151</b>

# Tabellenverzeichnis

2.1	Partikelübersicht . . . . .	17
2.2	nicht-magnetische Partikeleigenschaften . . . . .	18
3.1	Verteilung des HMV auf die Organe . . . . .	25
3.2	Arteriell System des gr. Kreislaufs . . . . .	29
3.3	Venöses System des gr. Kreislaufs . . . . .	29
3.4	Modellparameter f. nicht-newtonsche Fluide . . . . .	32
3.5	Druckabfall im gr. Kreislauf . . . . .	33
3.6	Arterielle Strömungsgeschwindigkeiten . . . . .	36
4.1	Bronchialsystem der humanen Lunge . . . . .	48
5.1	Berechnungsparameter . . . . .	63
7.1	Abmessungen der Polschuhformen . . . . .	101
7.2	Vor- und Nachteile der Targetmagneten . . . . .	101
9.1	Lieferbare Permanentmagnete . . . . .	109
9.2	Dimensionierung der Permanenthalbkugel. Vektoren sind in Kugelkoordinaten angegeben. . . . .	113
11.1	Geometrische Daten der Abzweigung der a. subclavia in die a. axilliaris und eine Rückenhautarterie, gemessen an einer eingeschläferten Maus . . . . .	136

# Abbildungsverzeichnis

1.1	Abdichtung von Drehdurchführungen (links) und Lautsprecherkühlung (rechts).	4
1.2	Darstellung der Tumorinvasion und der Metastasenbildung. Modifiziert nach [1]	6
1.3	Darstellung eines magnetischen Nanopartikels mit einem kovalent angebondenen Chemotherapeutikum für die lokoregionale Tumorthherapie ([3]).	8
1.4	Schematische Darstellung des Magnetic Drug Targetings (rechte Spalte) im Vergleich zu einem passiven Verfahren (linke Spalte). Erreichen die Magnetpartikel-Wirkstoffkomplexe die Tumorversorgung so strömen einige wenige in den Tumor ohne Magnetfeld und sehr viele in den Tumor mit Magnetfeld. Durch das Magnetfeld werden die Partikel zum einen in den Tumor gezogen und zum anderen dort auch festgehalten. Bild modifiziert nach [99]	10
1.5	Schematische Darstellung von Tumorgewebe (nach [85])	11
1.6	Elektronenmikroskopische Aufnahme einer Zelle (oben, modifiziert nach [96]). Detailzeichnung der ca. 8 nm dicken Zellmembran dargestellt (unten, nach [100]).	13
1.7	Prinzipielle Vorgehensweise zur Magnetfektion: magnetische Nanopartikel werden zusammen mit einem Plasmid DNA-Vektor oder einem viralen Vektor inkubiert und durch ein Magnetfeld (Hintergrund) auf die Zellen gezogen. Die Vektoraufnahme erfolgt in diesem Beispiel durch Endozytose.	15
2.1	Darstellung eines <i>targetMAG</i> Partikels a) als elektronenmikroskopische Aufnahme ([5]) und b) als schematische Skizze.	18
2.2	Gemessene Remanenz von 250 $\mu\text{g}$ <i>targetMAG</i> Nanopartikel nach Beaufschlagung mit einem Magnetfeldimpuls.	20
2.3	Wechselwirkung zwischen zwei Partikeln.	21
2.4	Schematische Darstellung eines Aerosoltopfens mit magnetischen Nanopartikeln.	22
3.1	Schematische Darstellung des menschlichen Körperkreislaufs (nach [12])	26
3.2	Bildung einer Kernblockströmung aufgrund des Magnuseffektes.	31
3.3	Darstellung von Gleichung 3.7.	31
3.4	Laminares Blutströmungsprofil.	35
3.5	Unterschiede im Strömungsprofil zwischen einem Newtonschen und einem nicht-Newtonschen Fluid.	35
3.6	Gefäßaufzweigung (Bifurkation) von einem Stammrohr in zwei Tochterrohre.	38
3.7	a) Draufsicht und b) Frontansicht des Stammrohres mit den projizierten Gefäßdurchmessern.	41

3.8	Pulsierende Strömung in einer starren (oben) und einer elastischen (unten) Röhre (frei nach [106]). . . . .	42
3.9	Druckprofil mit (oben) und ohne (unten) hydrostatischen Druckanteil (nach [106]). . . . .	43
4.1	Prinzipieller Aufbau der Lunge. . . . .	47
4.2	Depositionsmechanismen in der Lunge. . . . .	49
5.1	System für die Modellierung eines typischen Drug-Targeting Problems. Vereinfachend ist hier ein gerader Gefäßabschnitt dargestellt. . . . .	53
5.2	Flüssigkeitsmeniskus zwischen Partikel und Wand . . . . .	56
5.3	Partikelhaftung und -ablösung . . . . .	57
5.4	Gemessene Größenverteilung der Partikel (schwarz) und interpolierte Gauss-Kurve (blau). . . . .	60
5.5	Schematische Darstellung des Systems für das 2-dimensionale analytische Problem. . . . .	62
5.6	Berechnete Partikeltrajektorien in einem Dipolfeld für ein statisches, laminares Strömungsprofil einer newtonschen Flüssigkeit. . . . .	63
5.7	Koordinatensystem bei der Ermittlung des nicht-newtonschen Strömungsprofils. . . . .	64
5.8	Berechnete Partikeltrajektorien in einem Dipolfeld für ein statisches, laminares Strömungsprofil einer nicht-newtonschen Flüssigkeit. . . . .	65
5.9	Strömungsprofil ( $f = 1$ Hz) über der normierten radialen Position für verschiedene Phasenwinkel und für eine Womersley-Zahl von 3. . . . .	66
5.10	Berechnete Partikeltrajektorien in einem Dipolfeld für ein pulsierendes, laminares Strömungsprofil einer newtonschen Flüssigkeit. . . . .	67
5.11	Berechnete Partikeltrajektorien in einem Dipolfeld für ein pulsierendes, laminares Strömungsprofil einer nicht-newtonschen Flüssigkeit. . . . .	67
5.12	$\beta = 0.0007$ (blau) und $\beta = 0.007$ (rot). . . . .	68
5.13	$\delta = 0.04$ (blau) und $\delta = 4$ (rot) . . . . .	68
5.14	Anzahl der zurückgehaltenen Nanopartikel für verschiedene Strömungsprofile. . . . .	69
5.15	Geometrische Verhältnisse beim peristaltischen Pumpen. . . . .	70
5.16	Algorithmus zur Berechnung der Partikeltrajektorien. . . . .	72
6.1	Schematischer Versuchsaufbau zur magnetischen Transfektion von Zellen bestehend aus Multiwellplatte und Magnetplatte mit 96 einzelnen Magnetspots, . . . . .	77
6.2	Detailansicht eines Wells mit Zellen und den geometrischen Abmessungen in mm. . . . .	78
6.3	Verformung einer Zelle unter Einwirkung einer konstanten Druckkraft. . . . .	79
6.4	a) Mit magnetischen Nanopartikeln dotierte Zellmembran und b) intrazellulär aufgenommene Partikel. Die Aufnahmen wurde von der Fa. chemicell im Rahmen des Verbundprojektes erstellt und zur Verfügung gestellt. . . . .	80
6.5	Anordnung der Zellen auf der Magnetpulsquelle. a) im Zentrum der Spule als Suspensionszellen und b) auf der Spule als adhärent angewachsene Zellen. Das Eis dient zur Kühlung bei längeren Versuchsdauern. . . . .	81
6.6	Darstellung der Richtung der magnetischen Kraft im Luftspalt der Spule für eine Halbebene. . . . .	82

7.1	B-H Kurven von Reinst Eisen und Eisen-Kobalt im Vergleich. . . . .	85
7.2	Umgebauter Strahlableitungsmagnet. Im Bild dargestellt sind die beiden Spulenwicklungen mit jeweils 2000 Windungen, der flache untere und der spitzförmige Gradientenpolschuh. Die Detailvergrößerung zeigt das verwendete Koordinatensystem für die Bestimmung des magnetischen Flusses sowie eine bemaßte Detailzeichnung (mm) der Polschuhspitze. . . . .	87
7.3	Radialkomponente der magnetischen Flussdichte ( $I = 30 \text{ A}$ ). . . . .	88
7.4	$z$ -Komponente der magnetischen Flussdichte ( $I = 30 \text{ A}$ ). . . . .	88
7.5	Fotografie des fertigen Großtiermagneten. . . . .	89
7.6	Magnetische Flussdichte direkt an der Spitze (Luftspalt = 15 cm) als Funktion des Spulenstroms. . . . .	90
7.7	Foto des Kleintiermagneten mit Tierhalterung. . . . .	91
7.8	Eisen-Kobalt-Dorn des Kleintiermagneten mit der runden Polschuhform (rechts). Der Polschuh wird mit dem Dorn (links) über ein M8 Gewinde verschraubt. Maße in mm. . . . .	92
7.9	Felderzeugende Wicklung ohne aktive Kühlung (Maße in mm). . . . .	93
7.10	Gemessene Temperaturerhöhung ohne (links) und im Vergleich mit äußerer Kühlung (rechts). . . . .	93
7.11	Feldabfall für verschiedene Polschuhformen (Abbildung 7.18). Die Werte sind auf ihren jeweiligen Flussdichtewert bei $(0/0) = \text{Ort der Spitze}$ normiert. . . . .	94
7.12	Darstellung der magnetischen Flussdichte (in T) in radialer Richtung (oben) und in $z$ -Richtung (unten) in einer Schnittebene unterhalb der Polschuhspitze. . . . .	95
7.13	Isometrische Darstellung des Aerosolmagneten. . . . .	96
7.14	Vergrößerte Darstellung der magnetischen Flussdichte im Bereich des Polschuhs. . . . .	97
7.15	Flussdichteverteilung innerhalb des Eisenkreises (links) und Fotografie des Magneten (rechts). . . . .	97
7.16	Abhängigkeit des Flussdichteverlaufs von der Stromstärke entlang einer Achse direkt unterhalb der Polschuhspitze. . . . .	98
7.17	Darstellung der normierten Flussdichte (auf den jeweiligen Maximalwert bezogen) für verschiedene Magnetbauformen. Die Werte wurden mit einer Hallsonde gemessen. . . . .	99
7.18	Links 2-stufige Form der Polschuhspitze; rechts eine spitz zulaufende Polschuhspitze . . . . .	100
8.1	Prinzipschaltbild des Leistungskreises eines Magnetstimulators. . . . .	103
8.2	Zeitverlauf des Spulenstroms bei Halb- (links) und Vollwellen (rechts). . . . .	103
8.3	Ansicht des verwendeten Stimulators (Mag'n'More GmbH, München). Grundgerät mit einem speziell entwickelten Aufsatz für längere Pulse und höhere Durchflutungen (Kondensatorbatterie). . . . .	104
8.4	Konstruktionszeichnung der Transfektionsspule. . . . .	104
8.5	Betrag der maximalen magnetischen Flussdichte. . . . .	105
8.6	Betrag der maximalen elektrischen Feldstärke. . . . .	106
9.1	3-dimensionale Darstellung der unteren Halbkugel. Zur besseren Übersicht ist nur eine einzige Permanentmagnetebene gezeichnet. . . . .	108
9.2	Verlauf des Feldgradienten auf der Rotationsachse des Magneten. . . . .	110

9.3 Darstellung der Ortsposition  $z$  als Funktion der Zeit  $t$ . Der Startpunkt ist bei  $z = 5 \text{ mm}$  . . . . . 111

9.4 Geschwindigkeit der Partikel als Funktion der Zeit . Negative Vorzeichen da gilt  $\vec{v} = -v \cdot \hat{z}$ . . . . . 111

9.5 a) Darstellung der Permanentmagneten in der obersten Ebene der Kugelhalschale. In den Kreis wird ein n-Eck einbeschrieben, da aus konstruktiv-ontstechnischen Gründen ein Abstand zwischen einzelnen Magneten eingehalten werden muss. Diese Abbildung zeigt den Sonderfall eines regelmäßigen n-Ecks. b) Darstellung der verschiedenen Magnetebenen. . . . . 112

9.6 Darstellung der absoluten Flussdichte (in T) eines Halbkugelfeldes mit Permanentmagneten  $d = 5 \text{ mm}$  und  $h = 10 \text{ mm}$  . . . . . 114

10.1 Exemplarische Standardkurve zur Bestimmung der vom Magneten angezogenen Partikelmenge (doppelt-logarithmischer Darstellung). . . . . 117

10.2 Versuchsaufbau zur Visualisierung der Partikeltrajektorien. . . . . 118

10.3 Magnetische Kraft auf ein Partikel mit dem magnetischen Moment von  $1 \text{ Am}^2$ . a) in y-Richtung und b) in x-Richtung. . . . . 119

11.1 Magnetspitze mit Silikonschlauch als künstliches Gefäß. . . . . 122

11.2 Magnetisierung in Abhängigkeit des magnetischen Feldes bei verschiedenen Partikelkonzentrationen. . . . . 122

11.3 Experimenteller Zusammenhang zwischen der mittleren Strömungsgeschwindigkeit und der Retentionsmenge. . . . . 123

11.4 Ermittelte magnetische Momente für eine Partikelsuspension mit einer Konzentration von  $0.037 \text{ mg/ml}$  für starke (schwarz) und schwache (rot) magnetische Felder. . . . . 124

11.5 Gemessene Partikelretention bei verschiedenen Konzentrationen im Feld des Bruermagneten. Die mittlere Strömungsgeschwindigkeit betrug ca.  $5 \text{ mm/s}$  125

11.6 Gemessene Partikelretention bei verschiedenen Konzentrationen im Feld des Kleintiermagneten. Die mittlere Strömungsgeschwindigkeit betrug ca.  $5 \text{ mm/s}$ 125

11.7 Normierte mittlere Retentionsmenge in Abhängigkeit von der Konzentration.126

11.8 Vermuteter Zusammenhang zwischen Partikelkonzentration und relativer Retentionsmenge. . . . . 127

11.9 Berechnete Partikelbahnen für ein magnetisches Moment von  $\mu = 1.2 \cdot 10^{-15} \text{ A m}^2$ . . . . . 127

11.10Verlauf des Magnetfeldes entlang der Symmetrieachse. . . . . 128

11.11Retentionsmenge als Funktion der Zeit. . . . . 129

11.12Fotografie einer Partikelbahn unter Einfluss eines permanentmagnetischen Feldes. . . . . 129

11.13Partikeltrajektorien für zwei verschiedene Konzentrationen bei langsamen Strömungsgeschwindigkeiten ( $1.34 \text{ mm/s}$ ) im Feld eines Permanentmagneten.130

11.14Experimentell ermittelte Schnittpunkte der Partikelbahnen mit der Gefäßwand bei verschiedenen Partikelkonzentrationen. . . . . 131

11.15Simulationsergebnisse für Partikel mit einem magnetischen Moment von  $m = 3.5 \cdot 10^{-14} \text{ A m}^2$ . . . . . 131

11.16Versuchsaufbau zur Durchführung von Retentionsexperimenten in realen Arterien. . . . . 132

11.17 Histologische Untersuchung der Blutgefäße mit einer Berliner Blau Färbung. a) und c) Arterie ohne Feldbeaufschlagung; b) und d) nach 15 min Feldapplikation. . . . . 133

11.18 Gemessene Luciferaseintensität für verschiedene Feldparameter. . . . . 133

11.19 Gefäßsystem der Maus mit Rückenhautkammer (stark vereinfacht). Die Partikelsuspension wird über einen Katheter in die *arteria carotis communis* appliziert. Der Katheter wird bis in die Abzweigung zwischen *a. carotis communis* und *a. subclavia* vorgeschoben. Die Pfeile geben die Richtung des Blutflusses an. . . . . 134

11.20 Detailaufnahme der Rückenhautkammer an einer Maus mit den Gefäßen. . 135

11.21 Aufnahme eines Gefäßes vor (links) und nach (rechts) Applikation eines Magnetfeldes. . . . . 135

11.22 Berechnete Strömungsgeschwindigkeit in m/s. . . . . 137

11.23 Flussdichteverteilung in der Rückenhautkammer (exemplarisch an einem Versuchstier) in z-Richtung senkrecht aus der Bildebene heraus (links) und in radialer Richtung (rechts). Die Skala trägt Einheit  $\frac{T}{m}$ . . . . . 137

11.24 3-dimensionale Trajektorien von magnetischen Nanopartikeln an einer Gefäßaufzweigung der Maus. Die Achsen sind in der Einheit m angegeben. . . 138

11.25 Darstellung der Abzweigung von der Trachea in die beiden Lungenflügel. . . 140

11.26 Magnetisches Feldgradient in x-Richtung (links) und in z-Richtung (rechts). Die Einheit ist T/m. . . . . 141

11.27 Richtung der magnetischen Kraft. . . . . 141

11.28 Partikelbahnen ohne Beaufschlagung mit einem magnetischen Feld jedoch mit Berücksichtigung der Schwerkraft. . . . . 142

11.29 Partikeltrajektorien für Aerosole mit einem magnetischen Moment von  $\mu = 10^{-14} \text{ A m}^2$  (dies entspricht einer Packungsdichte von ca.  $10^{-3}\%$ ). . . . . 142

11.30 Partikeltrajektorien für Aerosole mit einem magnetischen Moment von  $\mu = 7.9 \cdot 10^{-12} \text{ A m}^2$  (dies entspricht einer Packungsdichte von ca. 74%). . . . . 143

11.31 Retention vernebelter Magnetpartikel in einem Silikonschlauch; Durchmesser entsprechend der menschlichen Lunge. . . . . 143

# Danksagung

Bei der Abfassung dieser Arbeit haben mich zahlreiche Personen tatkräftig unterstützt.

An erster Stelle gilt mein Dank Hr. Prof. Dr. Wolf und Hr. Dr. Weyh für die Förderung und Unterstützung sowie die zahlreichen fachlichen Diskussionen.

Hr. Prof. Dr. Lugli danke ich für sein Interesse an dieser Arbeit und für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Bei allen Kollegen und Mitarbeitern des Lehrstuhls und des Zentralinstituts für Medizintechnik möchte ich mich für die produktive und freundschaftliche Arbeitsatmosphäre bedanken. Ganz besonderer Dank gilt Kerstin Wendicke und Hannes Zantow.

Für die tatkräftige Unterstützung durch die Mitarbeiter der mechanischen Werkstatt, Hr. Arbogast und Hr. Ruppert, und des Labors Fr. Teschner, Fr. Remm und Hr. Michelfelder möchte ich mich hier ebenfalls bedanken. Hr. Eggstein, Hr. Mikosav, Hr. Tuschl und Hr. Wild von der Werkstatt des Fachgebiets Energiewandlungstechnik möchte ich ebenfalls für die Mithilfe bei der Spulenfertigung ganz herzlich danken.

Fr. Dr. Otto, Hr. Dr. Grothe und Hr. Dr. Brischwein möchte ich ebenso ganz herzlich danken.

Besonderer Dank geht auch an alle Kolleginnen und Kollegen aus dem Verbundprojekt Nanomagnetomedizin für die produktive und freundschaftliche Zusammenarbeit während der gesamten Projektlaufzeit. Insbesondere möchte ich mich bei Nicole Hellwig, Hanna Bridell, Yolanda Sanchez, Dr. Krötz, Dr. Bergemann, Dr. Rudolph und Dr. Plank für das nimmermüde Interesse an meiner Arbeit und die zahlreichen interdisziplinären Diskussionen sowie für die gemeinschaftlichen Experimente danken.

Meinen Eltern und meiner Familie danke ich für die Unterstützung während meiner Ausbildungszeit, ohne die eine solche Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Der herzlichste Dank geht an Barbara Gnadl, die durch ihre liebevolle Unterstützung mir den Rücken frei gehalten hat, diese Arbeit zu Ende zu führen.

# Einleitung

“There is plenty of room at the bottom“

Krebs – eine Diagnose die im Jahr 2003 für 1.5 Millionen Deutsche gestellt wurde, eine Diagnose, die für die Betroffenen und ihre Angehörigen einen tiefen Einschnitt in ihrem Leben darstellte und für viele den Tod bedeutete. Mittlerweile liegt Krebs als Todesursache nach Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems auf Platz zwei der häufigsten Todesursachen in Deutschland – leider mit steigender Tendenz. Für die biologische und medizinische Forschung ist das Grund genug nach verschiedensten Therapieansätzen zu suchen, um die Heilungschancen zu verbessern. Der Einsatz der Nanotechnologie eröffnet dabei neue Möglichkeiten, sei es durch die Erforschung des Zellstoffwechsels bei Tumorzellen oder durch die Verwendung neuartiger Medikamententräger, bei der Behandlung schwerer Krankheiten.

Die physikalischen und technischen Gesichtspunkte des aktiven Wirkstofftransports mit magnetischen Feldern sind Schwerpunkt der hier vorliegenden Arbeit, die im Rahmen des BMBF Verbundprojektes *Nanomagnetomedizin*, einem interdisziplinären Projekt, das die Verwendung von magnetischen Nanoteilchen in der Tumorbekämpfung untersucht, entstand. Die Mechanismen des aktiven Wirkstofftransports werden am Beispiel des Magnetic Drug Targetings für die Krebstherapie untersucht.

Das Magnetic Drug Targeting ist ein neuartiger Therapieansatz, bei dem magnetische Nanopartikel, an die Chemotherapeutika angebunden sind, in die tumorzuführenden Blutgefäße injiziert werden und durch magnetische Felder im Tumor festgehalten und aufkonzentriert werden. So hofft man, die wirksame Medikamentendosis im Tumor gegenüber der herkömmlichen systemischen Chemotherapie, bei gleichbleibenden oder sogar geringeren Nebenwirkungen, deutlich zu steigern. Im Gegensatz zu den in der Technik und als Kontrastmittel üblicherweise verwendeten Ferrofluiden werden bei diesem Ansatz die Partikel in einer Größe zwischen 100 nm und 300 nm eingesetzt.

Das erste Ziel dieser Arbeit ist die Entwicklung geeigneter Magnetfeldquellen für die tierexperimentellen Arbeiten sowie die physikalische Beschreibung der Partikelbewegung in der Blutbahn und in den Atemwegen. Die zu entwickelnden Magnete sollen sowohl für den Versuch am Kaninchen als auch an der Maus geeignet sein. Dabei hängt die Größe der Magneten und die Tiefenreichweite der Magnetfelder direkt von dem verwendeten Tiermodell ab. So ist für Kaninchen oder Schweine eine sehr große Feldausdehnung, also der Bereich, in dem die magnetische Flussdichte größer als die Sättigungsflussdichte der Partikel selbst ist, notwendig jedoch genügen für die Untersuchungen an der Rückenhaut der Maus bereits extrem kurze Reichweiten. Neben der Konstruktion und der Optimierung der Magnetfeldquellen soll eine Modellbeschreibung entwickelt werden, mit der es möglich ist, die Partikelbahnkurven innerhalb einer Mehrphasenströmung zu berechnen. Ausgangspunkt hierfür ist die Bestimmungsgleichung für die magnetische Kraft  $\vec{F}$  auf ein einzelnes

Partikel mit dem magnetischen Moment  $\vec{\mu}$  in einem externen magnetischen Flussdichtefeld  $\vec{B}$  ebenso wie die Ergebnisse der Tierversuche und den Experimenten mit künstlichen Gefäßen.

$$\vec{F} = (\vec{\mu} \nabla) \vec{B} \quad (1)$$

Weiterhin wird die Zelltransfektion, eine Methode zum Einschleusen von Fremdgenen in Zellen, mit magnetischen Feldern und Trägerpartikeln in dieser Arbeit theoretisch betrachtet. Durch das Einbringen von fremder DNA in z.B. Endothelzellen kann festgestellt werden, welche Proteine beispielsweise für die Angiogenese, also die Neubildung der Tumorblutgefäße, verantwortlich sind. Mit gezieltem Blockieren dieser Proteine kann die Bildung von Tumorgefäßen gehemmt und vielleicht sogar unterbunden werden. Die Folge wäre, dass der Tumor aus Nährstoffmangel absterben wird. Für eine effektive Transfektion stehen eine Reihe von chemischen, physikalischen und biologischen Verfahren zur Verfügung, die allerdings bisher nur im Reagenzglas möglich sind, da die beteiligten Reagenzien zur Permeabilisierung der Zellmembran, bei zu lange Verweildauer im Körper, toxisch wirken können. Eine junge Methode zur Zelltransfektion ist die *Magnetofektion*, bei der die einzuschleusenden DNA-Fragmente an magnetische Nanopartikel gekoppelt werden und diese mit Hilfe eines Magnetfeldes auf die Zellen gezogen werden. Ein weiterer Teil dieser Arbeit beschäftigt sich mit der Berechnung der Kräfte die durch die magnetischen Partikel auf die Zellen ausgeübt werden, dabei wird die Zelle als ein hyperelastisches Material modelliert, und die auftretenden Druck- und Zugspannungen sowie die Zellverformung mithilfe der Methoden der Strukturmechanik berechnet.

## **Teil I**

# **Anwendung magnetischer Fluide in Technik und Life Science**

# Kapitel 1

## Überblick

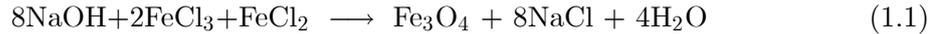
Die ersten magnetischen Flüssigkeiten, die magnetorheologischen Fluide wurden vor fast sechzig Jahren entwickelt. Bei diesen Flüssigkeiten handelt es sich um kolloidale Suspensionen aus Mikrometer großen ferromagnetischen Teilchen, die ihre Viskosität unter Einfluss eines externen magnetischen Feldgradienten über mehrere Größenordnungen ändern können. 30 Jahre später wurden die Ferrofluide entwickelt, die die Eigenschaft der magnetischen Flüssigkeiten mit einer geringen Beeinflussbarkeit der Viskosität verbanden ([63], [69]). Diese Ferrofluide bestehen aus ein-domänigen Eisenoxidpartikeln in der Größenordnung zwischen 10 nm und 20 nm, die makroskopisch wie homogene Flüssigkeiten betrachtet werden können. Sie finden vielfältigen Einsatz in der Technik, zum Beispiel als Dichtung für Drehdurchführungen, zur Kühlung von Lautsprechern, zur Stofftrennung oder zur Schmierung von Drehwellen.

In der Medizin wurden Ferrofluide erstmals in den 1960er Jahren für den Verschluss von Gehirn- und Nierengefäßen bei Aneurysmen verwendet ([6]). In letzter Zeit werden sie immer häufiger als Kontrastmittel in der Radiologie verwendet ([50]). Speziell für die Darstellung von Leberläsionen mittels Kernspintomographie werden Ferrofluide in einer Größe von 60 nm, einschließlich einer bioverträglichen Oberflächenbeschichtung, eingesetzt (z.B. Resovist, Fa. Schering). Ein zweites, mehr therapeutisches Einsatzfeld ist die Hyperthermie. Setzt man diese Flüssigkeiten nämlich einem hochfrequenten magnetischen Wechselfeld aus, so erwärmen sich die Eisenoxidpartikel aufgrund ihrer Trägheit so stark, dass sie zur thermischen Ablation von Tumoren verwendet werden können. Speziell zur Behandlung von Glioblastomen, einem bösartigen Hirntumor, gibt es bereits einige Erfahrungen mit diesen kolloidalen Substanzen ([40]). Als Fähre für Wirkstoffe und Gene wird hingegen eine Mischform aus Ferrofluid und magnetorheologischer Flüssigkeit verwendet. Die hierfür verwendeten Partikel bewegen sich in der Größe zwischen 100 nm und 250 nm ([26], [51], [52], [65], [66]).

### 1.1 Herstellung und Eigenschaften von Ferrofluiden

Für die Herstellung von Ferrofluiden kommen hauptsächlich Eisen, Kobalt, Maghemit ( $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ), Kobaltferrit ( $\text{CoFe}_2\text{O}_4$ ) und Magnetit ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) in Frage, wobei sowohl in den technischen als auch medizinischen Anwendungen überwiegend Magnetit verwendet wird. Als Trägerflüssigkeiten werden meistens Wasser, Ölsäure oder Silikonöl eingesetzt. Durch ihre geringe Größe bilden die Partikel nur eine einzige magnetische Domäne aus und zeigen deshalb ein superparamagnetisches Verhalten verbunden mit einem makroskopi-

schen Dipolmoment. Dieses kann durchaus in der Größe von  $10^4 \mu_B$  liegen und ist somit wesentlich größer als das Dipolmoment einzelner Moleküle. Für die Herstellung von Ferrofluiden gibt es zwei prinzipielle Methoden. Zum einen können die gelösten magnetischen Pulver mittels Kugelmühlen solange gemahlen werden bis sie die gewünschte Größe erreicht haben, was mitunter einige Wochen dauern kann, und zum anderen können diese Suspensionen durch eine chemische Synthese aus Metallsalzen hergestellt werden. Für das gängige Magnetit lautet die Reaktionsgleichung:



Da die nackten Nanopartikel aufgrund der starken van der Waals-Kräfte agglomerieren würden, müssen geeignete Dispergiermittel zugegeben werden. Diese bilden eine Hüllschicht aus adsorbierten Polymeren, mit einer typischen Polymerlänge von etwa 1 nm bis 2 nm, auf der Oberfläche des Partikels aus. Ein gängiger Dispersant auf Kohlenwasserstoffbasis ist Ölsäure ( $\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{COOH}$ ), bei der die polare Carboxylgruppe die Abschirmung gegen Agglomeration erzeugt. Setzt man polare Flüssigkeiten wie zum Beispiel Wasser als Trägermedium ein, so können auch ionische Hüllmoleküle wie  $-\text{OH}_2^-$  verwendet werden. Damit erreicht man eine elektrostatische Abstoßung zwischen den einzelnen Partikeln.

Setzt man die Ferrofluide einem externen magnetischen Feld aus, so richten sich die Vektoren der Magnetisierung entsprechend diesem Feld aus, was eine feldstärkeabhängige Magnetisierung der gesamten Flüssigkeit zur Folge hat. Dieser Relaxationsvorgang ist notwendig um das thermodynamische Gleichgewicht des Fluides beizubehalten. Es sind zwei verschiedene Relaxationsmechanismen bekannt: *Brownsche* und *Néelsche* Relaxation. Im Fall der Brownschen Relaxation dreht sich das Partikel als ganzes und die Orientierung des magnetischen Momentes bleibt in Bezug auf das Kristallgitter konstant. Bei der Relaxation nach Néel hingegen richtet sich nur die Orientierung des Vektors des magnetischen Momentes nach dem Feld aus. Frei bewegliche Partikel relaxieren überwiegend nach Brown, wohingegen gebundene Partikel nach Néel relaxieren. Die Zeitkonstanten für die beiden Prozesse hängen bei der Brownschen Relaxation von dem hydrodynamischen Teilchenvolumen, der Viskosität und der thermischen Energie ab, bei der Néelschen Relaxation hängt sie von dem magnetischen Teilchenvolumen, der thermischen Energie, der Attempfrequenz und der Anisotropiekonstante ab.

Ab einer bestimmten Feldstärke, der Sättigungsfeldstärke, ändert sich die Magnetisierung nicht mehr. Für Magnetit beträgt sie etwa  $480 \frac{\text{kA}}{\text{m}}$ . Sato et al. ([73]) haben die Magnetisierung von Ferrofluiden gemessen und mit der theoretisch ermittelten Magnetisierung verglichen. Es wurde festgestellt dass die tatsächliche Magnetisierung kleiner als die berechnete ist. Dieses Verhalten wurde mit einer magnetisch inaktiven Schicht erklärt, die für Ferrofluide aus Magnetit ca. 1 nm dick ist.

## 1.2 Anwendungen in der Technik

Ursprünglich wurden Ferrofluide für die reibungsarme Abdichtung von Drehdurchführungen (Abbildung 1.1, links) z.B. bei Röntgendrehanoden verwendet ([60]). Dazu wird eine rotierende Welle mit starken Permanentmagneten umgeben und das Ferrofluid zwischen Welle und Magneten eingebracht wo es durch die starken magnetischen Felder auf Position gehalten wird. Mit dieser Art von Abdichtung können Druckdifferenzen bis zu 1 bar zwischen Innen- und Außenraum abgeschottet werden. Der Vorteil dieser Abdichtung ist, dass sie gegenüber herkömmlichen Dichtungen (Simmerringen) sehr verschleiß- und reibungsarm sind.

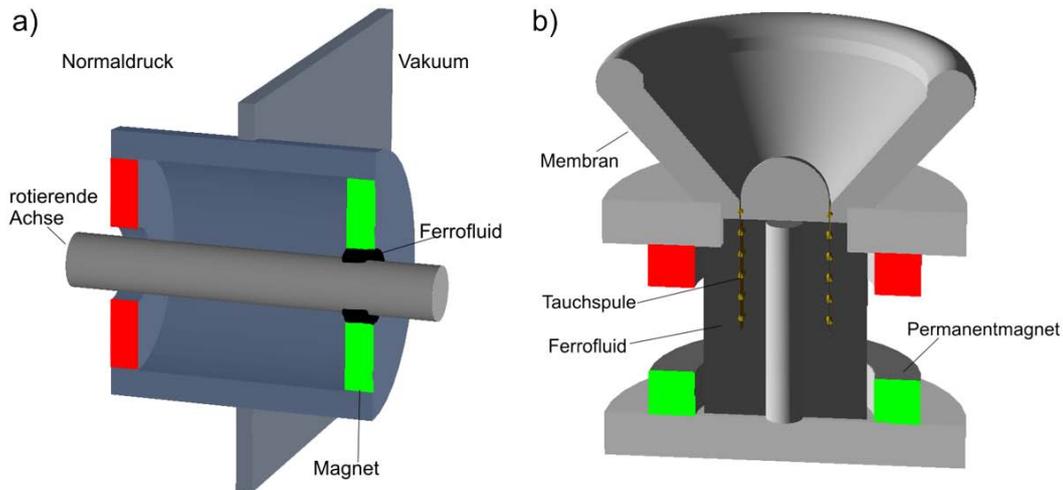


Abbildung 1.1: Abdichtung von Drehdurchführungen (links) und Lautsprecherkühlung (rechts).

Ein weiteres Einsatzfeld für Ferrofluide ist die Kühlung von Lautsprechern (Abbildung 1.1, rechts) mit hoher Leistung oder sehr kleiner Bauweise ([60]). Bei normalen Lautsprechern erfolgt die Kühlung der Spule, mit schlechtem Wirkungsgrad, durch die Umgebungsluft wodurch die Größe bzw. die Leistung der Lautsprecher limitiert wird. Bringt man nun zwischen der Spule und dem Magneten ein Ferrofluid ein so erhöht sich der Wirkungsgrad der Kühlung aufgrund der sehr viel besseren Wärmeleitfähigkeit von Wasser im Gegensatz zur Luft. Die im Lautsprecherbau verwendeten Permanentmagnete sind ausreichend stark, um das Ferrofluid selbst bei großen Amplituden auf Position zu halten.

Eine relativ junge Anwendung für Ferrofluide ist die Magnetseparation im Hochgradientenfeld ([18]). Dies ist ein Verfahren welches sowohl für die Fest-Flüssig-Trennung als auch für die Festkörpertrennung eingesetzt werden kann. Bei der Fest-Flüssigtrennung wird beispielsweise ein aufmagnetisiertes Drahtnetz oder eine Drahtwolle als Abscheidematrix in den Flüssigkeitsstrom eingebracht, an der dann magnetische Partikel oder Stoffe hängen bleiben, die an magnetische Partikel anbinden. Mit diesen Abscheidanlagen können Filtergeschwindigkeiten bis  $1000 \frac{\text{m}^3}{\text{h}}$  erreicht werden.

## 1.3 Anwendung in Biologie und Medizin

### 1.3.1 Nanopartikel für die Tumordiagnostik

Die reguläre, klinische Anwendung von magnetischen Nanopartikeln beschränkt sich derzeit noch auf die Verwendung von Kontrastmitteln auf Basis von dextranstabilisierten, superparamagnetischen Eisenoxiden so genannten *USPIO* (*ultra small superparamagnetic iron oxides*) wie zum Beispiel Resovist, Endorem, Ferucarbotan oder Ami-25 ([40]). Diese Kontrastmittel, mit einer magnetischen Kerngröße zwischen 3 nm und 60 nm, verkürzen die T2-Zeit bei der Kernspintomographie, da sie von dem retikuloendothelialen System (RES) phagozytiert und unspezifisch beispielsweise im gesunden Leber- oder Milzgewebe abgelagert werden. Im Bereich von Tumorerkrankungen kann allerdings keine Anlagerung durch das RES und somit auch keine Signalabschwächung auftreten. Das lädierte Ge-

webe setzt sich im Bild von dem gesunden Gewebe ab. Mittlerweile gibt es bereits eine Reihe weiterer nanoskaliger Eisenoxidteilchen die für den diagnostischen Einsatz bei der MR-Angiografie, der MR-Lymphografie, oder bei der Detektion einzelner Tumorzellen erforscht werden ([40]).

### 1.3.2 Nanopartikel in der Tumorthherapie

So weit die Forschung für die Kontrastmittel bereits fortgeschritten ist, so weit steht sie noch am Anfang bei dem Einsatz zur Therapie von Tumoren. Forschungsschwerpunkte bei dem Einsatz von magnetischen Nanopartikeln bei der Krebsbekämpfung liegen auf dem aktiven Wirkstofftransport zur lokoregionalen Tumorthherapie, auf der Hyperthermie und auf dem Gentransfer. Betrachtet man die letzten Erhebungen des Statistischen Bundesamtes so wird deutlich wie dringend eine Therapie notwendig ist.

2003 wurden in Deutschland 17.313.212 Patientinnen und Patienten vollstationär in Krankenhäusern behandelt, alleine 1.505.753 Menschen litten an bösartigen Tumoren. Auf der Mortalitätsliste liegen die bösartigen Neubildungen der Lunge mit 4.9%, hinter der Herzinsuffizienz (5.9%), dem akuten Myokardinfarkt (7.5%) und den chronischen, ischämischen Herzkrankheiten (10.3%) auf Platz vier der häufigsten Todesursachen in Deutschland (Statistisches Bundesamt, 2004). Die häufigsten Tumorerkrankungen sind die des Larynx, der Trachea, der Bronchien und der Lunge (174.584 Fälle, 2003) sowie die der Brustdrüse (157.243, Fälle 2003). Etwa die Hälfte aller neu festgestellten Krebserkrankungen wird in einem lokal begrenzten Ausbreitungsstadium diagnostiziert. Dreiviertel dieser Patienten können durch eine lokale Intervention, d.h. eine Operation, zum Teil ergänzt durch eine Bestrahlung und/oder eine systemische Chemo- und/oder Hormontherapie geheilt werden. Bei der anderen Hälfte der Fälle befindet sich die Krankheit bei Diagnosestellung bereits in einem fortgeschrittenen Stadium und ist lokalen Therapiemaßnahmen unter kurativem Anspruch nicht mehr zugänglich. Diese, lokoregionär weit fortgeschrittenen bzw. inoperablen malignen Tumore, werden vielfach mit einer kombinierten Radio-/Chemotherapie behandelt. Im Falle der Strahlentherapie ist eine gezielte Behandlung des Tumorareals möglich, da gesunde Gewebestrukturen von der Strahlung abgeschirmt werden können und somit unerwünschte Nebenwirkungen auf das Tumorgebiet beschränkt bleiben. Bei der Chemotherapie erfolgt die Applikation jedoch in der Regel systemisch, so dass die Nebenwirkungen nicht auf das Zielgewebe beschränkt bleiben, sondern durch die Einwirkung der Zytostatika auf gesundes Gewebe eine Vielzahl von unerwünschten Nebenwirkungen, wie Knochenmarkssuppression, Leber- und Nierenfunktionsstörungen, Haarausfall, Erbrechen und Übelkeit etc. auftreten. Dies sind Schäden, welche die Lebensqualität von Tumorpatienten zusätzlich oftmals stark beeinträchtigen. Gerade aber bei Zytostatika besteht in den meisten Fällen eine starke Dosis-Wirkungsbeziehung, d.h. dass vielfach hohe Dosierungen für eine effektive Tumorbehandlung nötig wären, die aber auf Grund der damit verbundenen Nebenwirkungen nicht durchführbar sind. Die Effektivität einer Chemotherapie erfährt, durch das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen, eine Limitierung und stellt deshalb oftmals nur einen Kompromiss zwischen möglichst radikaler Tumorzelltoxizität auf der einen und gleichzeitiger maximaler Schonung der gesunden Zellen auf der anderen Seite dar.

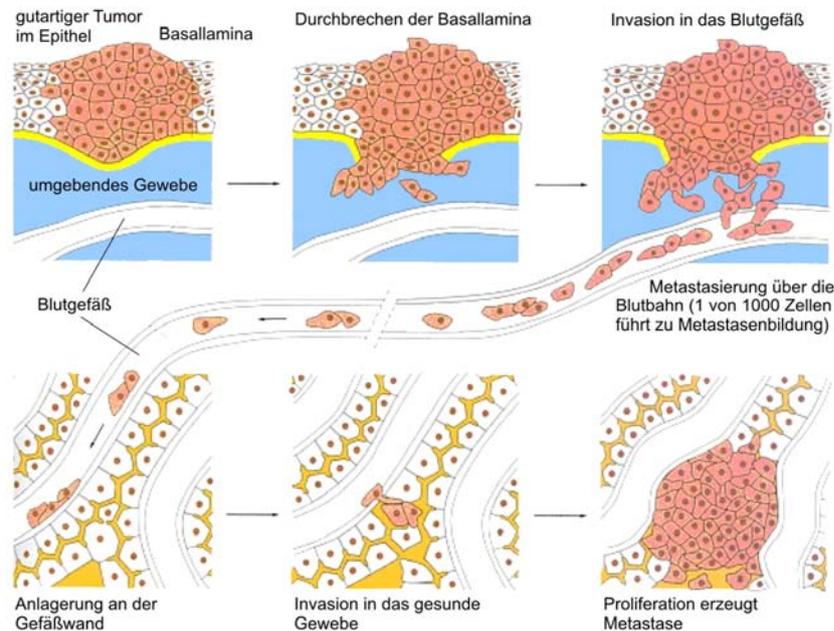


Abbildung 1.2: Darstellung der Tumordinvasion und der Metastasenbildung. Modifiziert nach [1]

### Strategien zur Tumorthherapie

Tumore sind Gewebewucherungen infolge krankhaft gesteigerter Zellvermehrung, wobei im allgemeinen zwischen gutartigen (benignen) und bösartigen (malignen) Tumoren unterschieden wird. Eine Eigenschaft bösartiger Tumore ist ihre Fähigkeit in das umliegende Gewebe einzudringen und dieses zu zerstören, sowie die Möglichkeit zur Bildung von Metastasenzellen, die entweder über das Lymphsystem oder den Blutkreislauf im ganzen Körper verteilt werden um dort neue Tumorherde zu erzeugen (Abbildung 1.2).

Gerade aber die Behandlung von Metastasen, speziell wenn es sich um viele kleine Sekundärtumore handelt, erfordert eine systemische Verabreichung (intravenös, subkutan oder intraperitoneal) der Wirkstoffe. Die auf diese Weise verabreichten Arzneimittel können mit Blutplasmaproteinen komplexieren und so zu verschiedenen inneren Organen gelangen. Alle Tumore haben schädigende Wirkungen auf den Wirtsorganismus wie zum Beispiel eine Druckathrophie durch das Tumorwachstum, der Verschluss von Blutgefäßen, Darmverschluss, Produktion von Hormonen, Gewebeerstörung, Blutungen, Sekundärinfektionen oder die Atrophie von Muskel- und Fettgewebe. Für die Behandlung von Tumoren existiert daher eine Reihe mehr oder minder wirksamer Therapiestrategien:

1. Chirurgische Entfernung des Tumors
2. Chemotherapie – zytotoxische Arzneistoffe werden dem Patienten intravenös, subkutan oder intraperitoneal verabreicht. Die Konzentration dieser Medikamente muss in jeder Tumorzelle ausreichend hoch sein um einen Zelltod zu induzieren. Üblicherweise wirken diese Medikamente allerdings sowohl im gesunden als auch im malignen Gewebe was eine wirksame Dosisfindung speziell bei der systemischen Verabreichung schwierig macht. Sehr starke Nebenwirkungen sind eine Folge der Chemotherapie

3. Bestrahlung – Auf das Tumorareal fokussierte ionisierende Strahlung führt zur Bildung freier Sauerstoffradikale aus dem Blutsauerstoff. Das zusätzliche Elektronenpaar der Radikale reagiert mit der DNA der Tumorzellen und kann diese zerstören. Da viele Tumore allerdings hypoxisch sind, können sich kaum freie Radikale bilden und die Effektivität bei der Behandlung bleibt begrenzt
4. Therapie mit Photonen – eine Alternative zur Behandlung mit ionisierender Strahlung. Die freien Radikale werden durch einen Laserstrahl erzeugt. Diese Form der Behandlung ist allerdings aufgrund der begrenzten Eindringtiefe nur für oberflächennahe Tumore geeignet.
5. Hemmung der Angiogenese – Das Inhibieren der Angiogenese durch geeignete Medikamente verhindert die Neubildung von Tumorblutgefäßen. Dadurch kann das Tumorwachstum eingeschränkt werden.
6. Immunotherapie – Durch eine Aktivierung des körpereigenen Immunsystems werden die Tumorzellen von den Makrophagen des Immunsystems angegriffen und getötet. Dazu müssen die Tumorzellen allerdings erst als Fremdkörper markiert werden. Dies ist zum Beispiel mit Toxinen oder Radioisotopen möglich an die passende Antikörper angebunden sind. Die Effektivität der Therapie ist durch die Anzahl an aktivierten Makrophagen und die Zahl der Makrophagen, die auch das Interstitium den Tumors erreichen, limitiert.
7. Gentherapie, Hyperthermie und magnetisches Drug Targeting sind sehr neue Therapieansätze welche zum gegenwärtigen Zeitpunkt im vorklinischen Versuchsstadium sind.

Die Therapie von Tumorerkrankungen basiert, wie oben ausgeführt, hauptsächlich auf der chirurgischen Entfernung des Tumors, der Bestrahlung von Tumoren, der Chemotherapie sowie der Immuntherapie. Die Entwicklung spezieller Chemotherapeutika zur Behandlung von Tumorerkrankungen begann vor ca. 50 Jahren und führte zur Etablierung von mehr als 50 verschiedenen Substanzen. Als Monotherapie können Chemotherapeutika bei einigen Tumorarten, wie z.B. bei Lymphomen und bei Hodentumoren durchaus zu einer Heilung führen ([77]). Die lokoregionale Chemotherapie hingegen hat das Ziel, die Wirksamkeit tumortoxischer Substanzen gegenüber der systemischen Therapie zu verstärken.

Im Gegensatz zu den in der Diagnostik verwendeten Eisenoxidpartikeln dominieren bei der Tumorthherapie derzeit Polymerpartikel, die in der Lage sind, bestimmte Wirkstoffe *passiv* durch den Körper zu einem Zielort zu transportieren, um dort die Wirkstoffe kontrolliert freizusetzen. Allerdings gibt es im Bereich des *aktiven* Wirkstofftransports gegenwärtig noch keine ausreichende klinische Erfahrung mit nanoskaligen Partikeln. Insgesamt kann die Therapie mit Nanopartikeln in drei Ansätze untergliedert werden: (1) *passives drug targeting*, (2) *aktives drug targeting* und (3) *Hyperthermie*.

### Passives Drug Targeting

Die bisher am ausführlichsten untersuchten Nanopartikel sind Liposome, in denen Wirkstoffe vor allem für die Chemotherapie aber auch Genmaterial für den Nukleinsäuretransfer verkapselt werden. Damit kann man, je nach Beschaffenheit und Zusammensetzung der Oberfläche, sowie der hydrodynamischen Größe der Partikel eine Dispersität von normalerweise wasserunlöslichen Stoffen erreichen; auf diese Weise wird ein Transport über

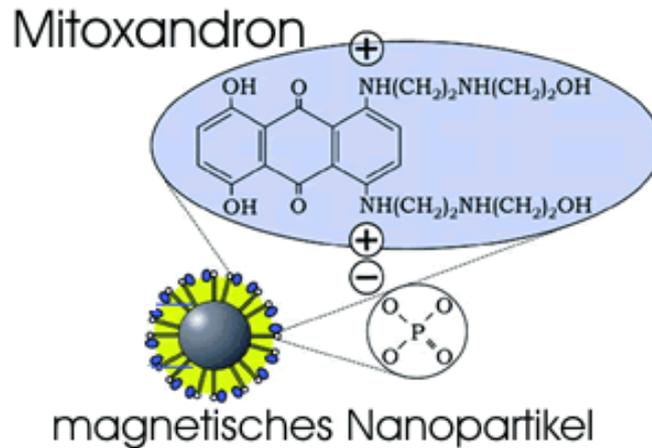


Abbildung 1.3: Darstellung eines magnetischen Nanopartikels mit einem kovalent angebindenen Chemotherapeutikum für die lokoregionale Tumortherapie ([3]).

Körperflüssigkeiten wie z.B. Blut ermöglicht. Ebenso ist eine Erhöhung der Bluthalbwertszeit und eine Reduktion der systemischen Toxizität durch geeignete Wahl der Oberfläche machbar. Durch eine geeignete Wahl der Formulierung ist es möglich, die Liposome durch einen äußeren Reiz wie z.B. pH-Änderung, elektromagnetisches Feld oder enzymatisch durchlässig für den Wirkstoff zu machen.

Damit ist auch bei dem passiven Drug Targeting eine eingeschränkte Steuerbarkeit denkbar, die allerdings wesentlich von der regionalen aber nicht beeinflussbaren Anreicherung in-vivo abhängt. Große Probleme bei der klinischen Anwendung sind allerdings die Stabilität und die Bluthalbwertszeit unter in-vivo Bedingungen. Gut geeignet für die Aufnahme in Tumorgewebe sind mit Polyethylenglykol substituierte Nanopartikel mit Kohlenhydratoberflächen in einer Größe von ca. 100 nm ([40]).

### Aktives Magnetic Drug Targeting

Magnetisches Drug Targeting (MDT) stellt ein neues Therapieverfahren auf dem Gebiet der lokalen Chemotherapie dar. MDT ist eine zielgerichtete Arzneimittelapplikation, bei der ein Medikament und eine geeignete magnetisch aktive Komponente (z.B. Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) in ein pharmazeutisch stabiles Mikroträgersystem überführt wird. Diese gekoppelte Substanz wird intravasal appliziert und über ein externes Magnetfeld an einem gewünschten Zielort konzentriert ([29]). Abbildung 1.3 zeigt exemplarisch ein an ein magnetisches Nanopartikel angekoppeltes Medikament (hier Mitoxandron).

Die magnetischen Nanoteilchen können deshalb als Transportsystem benutzt werden, weil durch eine reversible chemische Bindung Chemotherapeutika auf dem Blutweg transportiert und im gewünschten Zielgebiet angereichert werden können (siehe hierzu Abbildung 1.4). Solange das Chemotherapeutikum in gebundener Form vorliegt ist es inaktiv, erst nach Lösung der Bindung, die nach einer definierten Halbwertszeit erfolgt, liegt es in aktiver Form vor und kann somit direkt am Zielort seine Wirkung entfalten. Die „leeren“ Ferrofluide, welche ihre Vehikelfunktion erfüllt haben, reichern sich nach Beendigung der Magnetfeldeinwirkung vor allem in Milz und Leber an, wo sie dann entsprechend dem physiologisch aufgenommenen Eisen verstoffwechselt werden. Ein solcher Einsatz von

Ferrofluiden im onkologischen Forschungsbereich ist derzeit nur vereinzelt beschrieben, wobei sich die Untersuchungen vor allem auf die systemische Applikation beschränken ([51], [52]). Neben einer Vielzahl unterschiedlicher Chemotherapeutika können mit dieser neuen Methode auch Antibiotika, Radionuklide etwa für eine lokale Strahlentherapie, Anti-Angiogenese-Substanzen sowie Genmaterial gezielt angereichert werden. Durch die gezielte Konzentrierung wird es möglich sein, hocheffiziente pharmakologische Substanzen anzuwenden, welche bei systemischer Anwendung auf Grund ihrer hohen Toxizität nicht verwendbar wären. In der Onkologie bedeutet dies einen möglichst hohen Wirkspiegel von Zytostatika im Tumorgebiet unter Umgehung und somit Schonung des übrigen Organismus zu erreichen. Auch im Bereich der Gentherapie, von der man sich eine wirksame Anwendung in der Medizin erhofft, wird versucht mit Hilfe von speziellen Gen-Ferrofluid-Komplexen, eine Anreicherung im gewünschten Zielgebiet (z.B. bei Herzkreislaufkrankungen) zu erlangen ([75]).

Voraussetzung für die Effektivität der lokalen Medikamentenanflutung ist es, in die Mikrozirkulation des Zielgebietes zu gelangen und den Wirkstoff auf zellulärer Ebene freizusetzen ([95]). Dies ermöglicht die kontrollierte Freisetzung der an magnetische Nanopartikel gekoppelten Zytostatika und damit eine Minimierung der Toxizität im gesunden Gewebe. Bei der üblichen systemischen Chemotherapie limitieren oftmals diese Nebenwirkungen, die für den therapeutischen Erfolg ausreichende Dosierung. Zudem weisen Tumorgefäße eine erhöhte mikrovaskuläre Permeabilität auf, was zusätzlich die Extravasation des Trägerstoffes und anschließend die Freisetzung des Medikamentes erleichtert. In Tierversuchen mit unterschiedlichen magnetischen Trägerstoffen konnten eine 5- bis maximal 50-fache Konzentrationserhöhung der Wirksubstanzen im Zielgebiet gezeigt werden ([28]). Nach ersten vielversprechenden Versuchen zum intraarteriellen Magnetischen Drug Targeting in Tierversuchen ([3],[4],[5]) ist es Ziel, die Voraussetzungen für eine Anwendung am Menschen zu schaffen. Bereits Lübke et al. ([51], [52]) konnte in vorklinischen Versuchen und in einer Phase-I Studie an 14 schulmedizinisch austherapierten Patienten feststellen, dass die Verträglichkeit der magnetischen Chemotherapeutika sehr gut ist und keine unerwarteten Nebenwirkungen auftreten. In Tierexperimenten ([26],[51]) konnte sowohl in Ratten und Mäusen als auch in Schweinen eine spezifische Anreicherung der magnetischen Medikamente nachgewiesen werden.

**Wirkstofftransport in Tumoren.** Ein effizienter Wirkstofftransport zu und in Tumoren muss drei große Hindernisse umschiffen: (1) Abbau der Wirkstoffe im Körper, (2) natürliche Barrieren (z.B. Gefäßwände) und (3) Resistenz der Tumorzellen gegenüber Arzneimitteln. Das Tumorgewebe unterteilt sich in Blutgefäße, Interstitium und Tumorzellen (Abbildung 1.5). Im Gegensatz zu gesundem Gewebe existiert in Tumoren kein funktionelles Lymphsystem ([85]).

**Tumorblutgefäße.** Das Gefäßsystem innerhalb eines Tumors unterscheidet sich elementar von dem Gefäßsystem in normalen Organen. Während in einem normalen Organ das Blut durch eine Arterie, die sich in Arteriolen und Kapillaren aufteilt hinein und durch Venolen und letztendlich Venen wieder aus dem Organ herausgeführt wird, existiert eine solche baumartige Struktur in einem Tumor nicht. Das Tumornetzwerk ist ein chaotisches Netzwerk aus kleinen und kleinsten Gefäßen, die mitunter auch Schleifen und Bypässe bilden können.

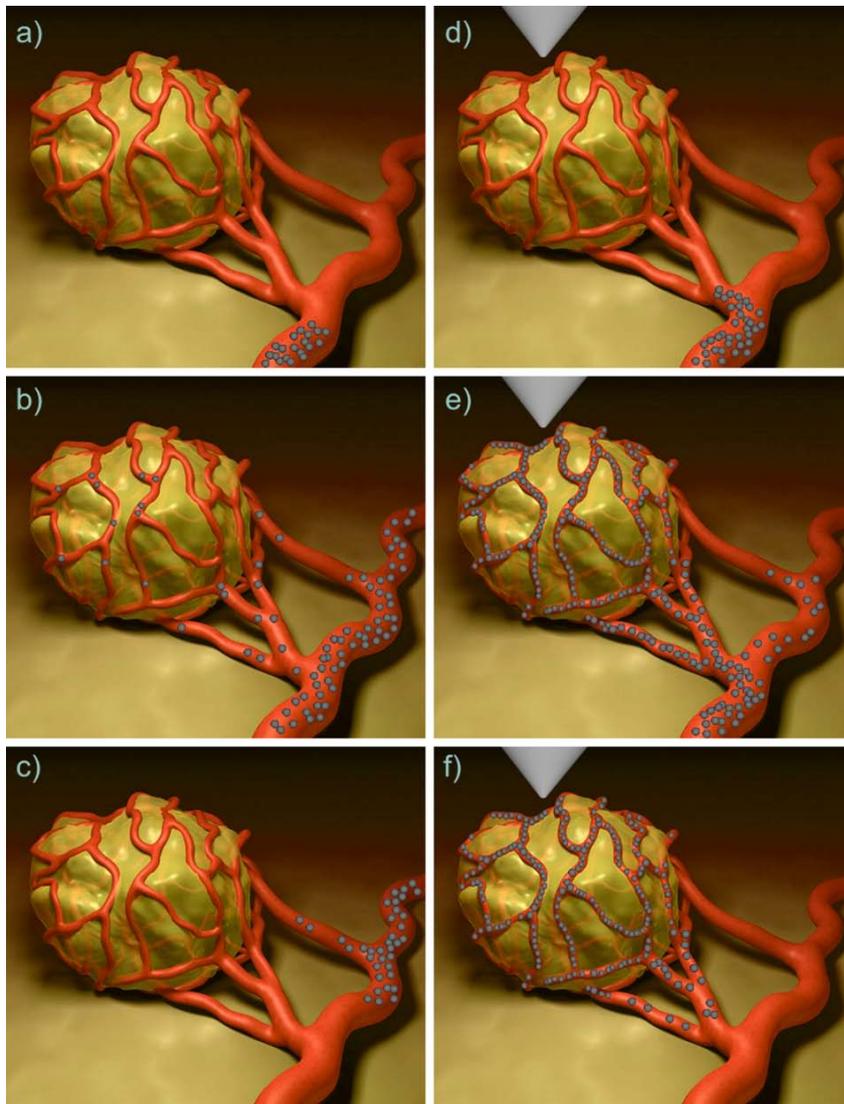


Abbildung 1.4: Schematische Darstellung des Magnetic Drug Targetings (rechte Spalte) im Vergleich zu einem passiven Verfahren (linke Spalte). Erreichen die Magnetpartikel-Wirkstoffkomplexe die Tumorversorgung so strömen einige wenige in den Tumor ohne Magnetfeld und sehr viele in den Tumor mit Magnetfeld. Durch das Magnetfeld werden die Partikel zum einen in den Tumor gezogen und zum anderen dort auch festgehalten. Bild modifiziert nach [99]

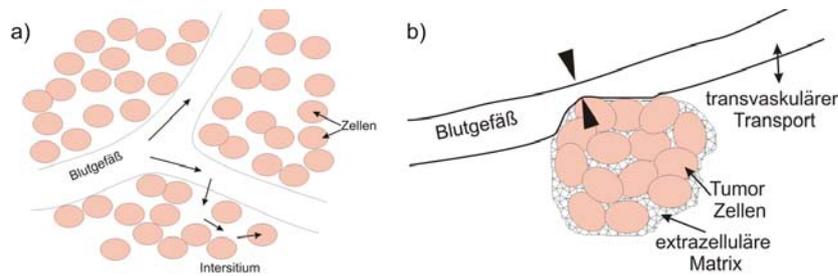


Abbildung 1.5: Schematische Darstellung von Tumorgewebe (nach [85])

**Tumormikrozirkulation.** Durch die chaotischen Gefäßanordnungen innerhalb des Tumors ist auch der Blutstrom äußerst heterogen ([85]). Die Strömungsgeschwindigkeiten können sich sowohl örtlich als auch zeitlich mehr oder weniger zufällig ändern, sind aber in der Regel kleiner als vergleichbare Gefäße im gesunden Gefäßsystem. Da manche Tumorgefäße kleiner sind als die Größe der roten Blutkörperchen kann kein Zusammenhang zwischen Gefäßdurchmesser und Sauerstofftransport hergestellt werden, weshalb auch viele solide Tumore in ihrem Inneren hypoxisch sind. Weiterhin kann sich die Strömungsrichtung einzelner Gefäße mit der Zeit umkehren – ein Phänomen welches im normalen Blutkreislauf nicht zu beobachten ist. Zusätzlich haben Tumorgefäße keine Auskleidung aus glatten Muskelzellen und die Abstände zwischen den einzelnen Endothelzellen kann bis zu  $2\ \mu\text{m}$  groß werden.

**Transport zwischen Gefäß und Intersitium.** Der Übergang von Wirkstoffen zwischen dem Gefäß und der extrazellulären Matrix ist in gesunden Blutgefäßen nur für Wirkstoffe kleiner als  $20\ \text{nm}$  möglich ([85]). Da in Tumorgefäßen bis zu  $2\ \mu\text{m}$  große Lücken auftreten können ist hier ein Übergang für Medikamente relativ leicht möglich. Diese Tatsache erlaubt es auch, spezifisch im Tumorgewebe größere Moleküle anzulagern. Ein Effekt der mit Doxorubicin, einem Zytostatikum bereits erfolgreich festgestellt wurde ([85]). Die großen Lücken und die große transvaskuläre Permeabilität der Tumorgefäße erlaubt eine Anreicherung von wirkstoffbeladenen Nanopartikeln ([3],[4],[5]).

**Transport im Intersitium.** Wirken keine äußeren Kräfte auf die Wirkstoffe, so erfolgt der intersitiale Transport überwiegend durch die sehr langsame Diffusion. Eine äußere Kraft z.B. durch ein Magnetfeld, kann diesen Transport stark beschleunigen.

### Inhalative Aerosoltherapie zur Tumorthherapie

Innerhalb der pulmonalen Todesursachen dominiert das Bronchialkarzinom, der Lungenkrebs. Bei Männern ist das Bronchialkarzinom mit weitem Abstand der häufigste zum Tode führende Organkrebs, bei Frauen ist es die einzige Krebsart, welche altersbezogen zunimmt und zwar schneller als dies früher bei den Männern zu beobachten war. Sollte der Trend anhalten, wird in weniger als zwei Jahrzehnten auch in Deutschland – wie jetzt bereits in den USA – die häufigste Krebstodesursache bei der Frau das Bronchialkarzinom sein. Ein Therapieansatz ist die Vernebelung von Wirkstoffen, welche an magnetische Nanopartikel angekoppelt werden. Verschiedene Arbeiten zeigen, dass dieses erfolgreich in Tiermodellen umgesetzt werden kann ([17], [19], [20], [21], [22], [23], [24]). Die inhalative

Arzneimittelapplikation ist ein unerlässlicher Bestandteil der Therapie zahlreicher Lungenerkrankungen, insbesondere bei Asthma und der chronisch obstruktiven Bronchitis. Obwohl es aufgrund des direkten Targeting des Zielgebiets nahe liegend wäre, die Aerosoltherapie bei Tumorerkrankungen der Lunge einzusetzen, hat sich die inhalative Therapie mit Zytostatika bei diesen Erkrankungen noch nicht durchgesetzt. Anfängliche Studien zeigen allerdings, dass die inhalative Zytostatikatherapie bei Tumorerkrankungen der Lunge grundlegende Vorteile gegenüber der systemischen Zytostatikaapplikation aufweist. Diese Vorteile betreffen vor allem ein günstigeres Dosis-Nebenwirkungsprofil. In Studien, die an Hunden mit radioaktiv-markiertem Doxorubicin durchgeführt wurden, führte die Applikation äquivalenter inhalativ oder systemisch verabreichter Dosen im Falle der Inhalation zu wesentlich höheren Wirkstoffspiegeln im Lungengewebe als nach intravenöser Gabe. Darüber hinaus verweilten die Wirkstoffspiegel nach inhalativer Applikation über einen viel längeren Zeitraum auf hohem Niveau als dies nach intravenöser Applikation zu beobachten war.

### Hyperthermie

Ein sehr altes Verfahren zur Therapie von Tumoren ist die Hyperthermie oder die Thermoablation. Durch die Verwendung von magnetischen Nanopartikeln in Kombination mit hochfrequenten magnetischen Wechselfeldern (ca. 100 kHz bei 15 kA/m) können die Eisenoxidpartikel stark gegenüber dem umliegenden Gewebe erhitzt werden. Jordan et al. ([37], [38]) konnte an transplantierten isogenen Mammakarzinomen durch die wärmegestützte Infiltration des Interstitiums eine Tumorremission von 44% bei 47°C beobachten. Durch eine Modifikation der Hüllstruktur der Nanoteilchen wird eine schnellere Teilchenaufnahme für Tumorzellen als für Normalzellen des gleichen Gewebetyps erreicht ([39]). Allerdings ist es bisher noch nicht möglich, die für die Hyperthermieranwendung benötigten, Teilchen am Zielgebiet nach intravenöser oder intraarterieller Injektion anzureichern. Das derzeitige Verfahren benutzt eine intersitielle Applikation.

### 1.3.3 Zelltransfektion und Gentherapie

Für die Untersuchungen zur Funktionsweise von Genen waren mehrere Schritte notwendig: (1) die Entschlüsselung der Gensequenz, (2) die Möglichkeit zur Manipulation der Gensequenz und (3) ein System zur Untersuchung der Auswirkungen der Manipulation. Ein gut geeignetes System zur Erforschung der veränderten Sequenzen ist die Zelle selbst (Abbildung 1.6); dazu müssen die Sequenzen allerdings selektiv erst in die Zellen selbst und dann in das Genom der Zielzellen eingebracht werden. Gerade der letzte Schritt ist aus Gründen Evolution der schwierigste.

Das Einbringen von Genmaterial in das Genom der Zielzelle wird Transfektion, wenn es sich um Eukaryonten, und Transformation, wenn es sich um Prokaryonten (z.B. Bakterien) handelt, genannt. Die so erhaltenen transfizierten Zellen können nun in-vitro untersucht werden. Dabei ist es bei Krebszellen interessant, ob durch das Einbringen von Genen das Ansprechen auf die Chemotherapie verbessert werden kann oder ob sich die Wachstumsgeschwindigkeit ändert. Eine bereits industriell angewandte Form der Transformation ist die gentechnische Produktion von Insulin.

Derzeit stehen mehrere verschiedene Transfektionsmethoden zur Verfügung um Genvektoren in Zellen einzuschleusen. Allgemein wird zwischen viraler und non-viraler Transfektion unterschieden. Bei der viralen Transfektion wird die einzubringende Gensequenz

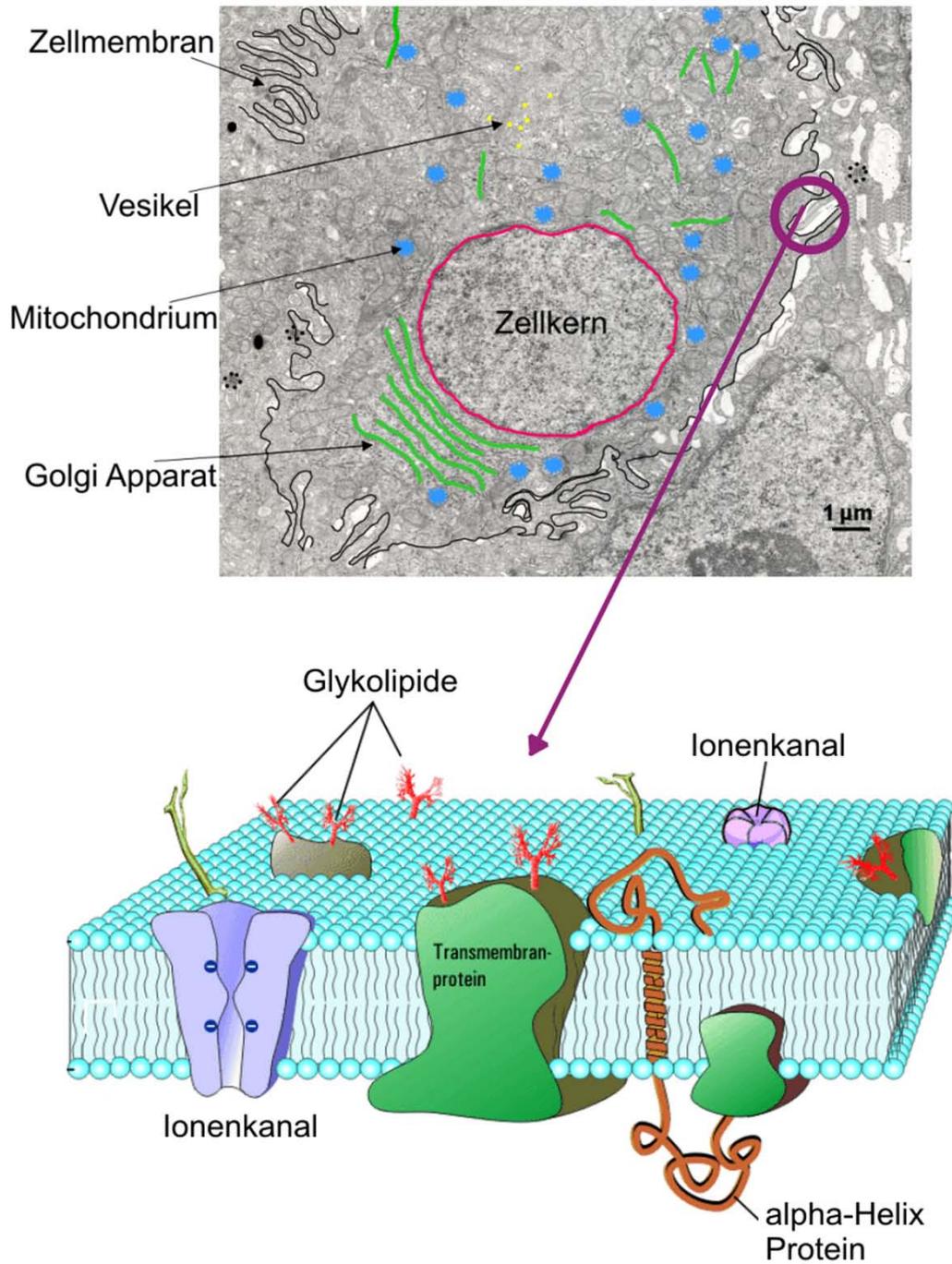


Abbildung 1.6: Elektronenmikroskopische Aufnahme einer Zelle (oben, modifiziert nach [96]). Detailzeichnung der ca. 8 nm dicken Zellmembran dargestellt (unten, nach [100]).

an einen Adeno- oder Retrovirus angekoppelt; bei der non-viralen Transfektion werden die Gensequenzen an andere Trägerstoffe wie z.B. Nanopartikel angebunden. Mit einer viralen Transfektion ist in den meisten Fällen eine stabile Transfektion über einen längeren Zeitraum möglich, als dies bei den non-viralen Methoden der Fall ist. Die große Stabilität der viralen Transfektion ist durch die ausgefeilten Reproduktionsmechanismen der Viren (die ja die Transfektionsträger sind) begründet. Bei der non-viralen Transfektion greift der Selbstheilungsmechanismus der körpereigenen Zellen gegen fremdes Genmaterial. Gegenwärtig steht eine ganze Reihe an Transfektionsmethoden zur Verfügung:

1. *Mikroinjektion* – der Genvektor wird unter dem Mikroskop manuell in die Zellen eingebracht.
2. *Kalzium-Phosphatfällung* - Bei dieser chemischen Methode präzipitiert man einen DNA-Phosphat-Komplex auf die Zellmembran. Vermutlich wird die DNA dann mittels Endozytose aufgenommen.
3. *Transfektion mit kationischen Lipiden* - Lipide bilden im wässrigen Milieu Mizellen oder Liposome. Die Mizellen bestehen aus einem Lipidmonolayer und haben einen Durchmesser von 1-10 nm. Die Liposome bilden Bilayer und sind mit  $30 \mu\text{m}$  deutlich größer. Die DNA komplexiert damit zu Lipoplexen. Die Lipoplexe werden endozytotisch aufgenommen. Beim Zerfall des Endosoms penetriert die DNA ins Zytoplasma.
4. *Elektroporation* - Ein elektrischer Puls zerstört kurzfristig das Membranpotential der Zelle. Dabei entstehen Membranporen, durch die das genetische Material ins Zytoplasma eindringen kann.
5. *Magnetofektion* - superparamagnetische Nanopartikel ( $d= 100$  bis  $250 \text{ nm}$ ), deren Eisenoxidkerne mit einem Polyelektrolyt beschichtet wurden komplexieren über elektrostatische Wechselwirkungen mit der Nukleinsäure. Diese Komplexe werden dann auf die Zellkultur gegeben und die Zellen einem Magnetfeld ausgesetzt. Der Komplex wird so auf die Zellmembran gezogen und endozytotisch aufgenommen. Nach der Transfektion tauchen die Nanopartikel sowohl im Zellkern als auch im Zytoplasma auf. Ihre Hülle wird in ein bis drei Tagen, der Eisenkern in zwei bis drei Wochen intrazellulär abgebaut. Abbildung 1.7 zeigt das Prinzip für die magnetische Transfektion am Spezialfall der Aufnahme durch Endozytose.
6. *Immunoporation* – Superparamagnetische Nanopartikel werden mit Antikörpern beschichtet, die auf der Zelloberfläche spezifisch binden. Nach der Bindung werden die Partikel durch Scherkräfte, verursacht von einem externen Magnetfeld, von den Zellen abgerissen. Dabei reißen sie Löcher in die Zellmembran und die DNA kann eindringen; danach werden die Partikel magnetisch entfernt. Der Unterschied zu der Magnetofektion liegt darin, dass das Partikel nicht in die Zelle eindringen kann.

Eine Gemeinsamkeit aller Transfektionstechniken ist, dass sie für unterschiedliche Zelltypen unterschiedlich gut oder auch gar nicht funktionieren können. Die biologisch-chemischen und die Elektroporation wirken unter Umständen stark toxisch und die Transfektionsrate sinkt. Bei der Magnetofektion wurden teilweise Transfektionsraten bis 90% an Endothelzellen erreicht ([47], [65], [66]).

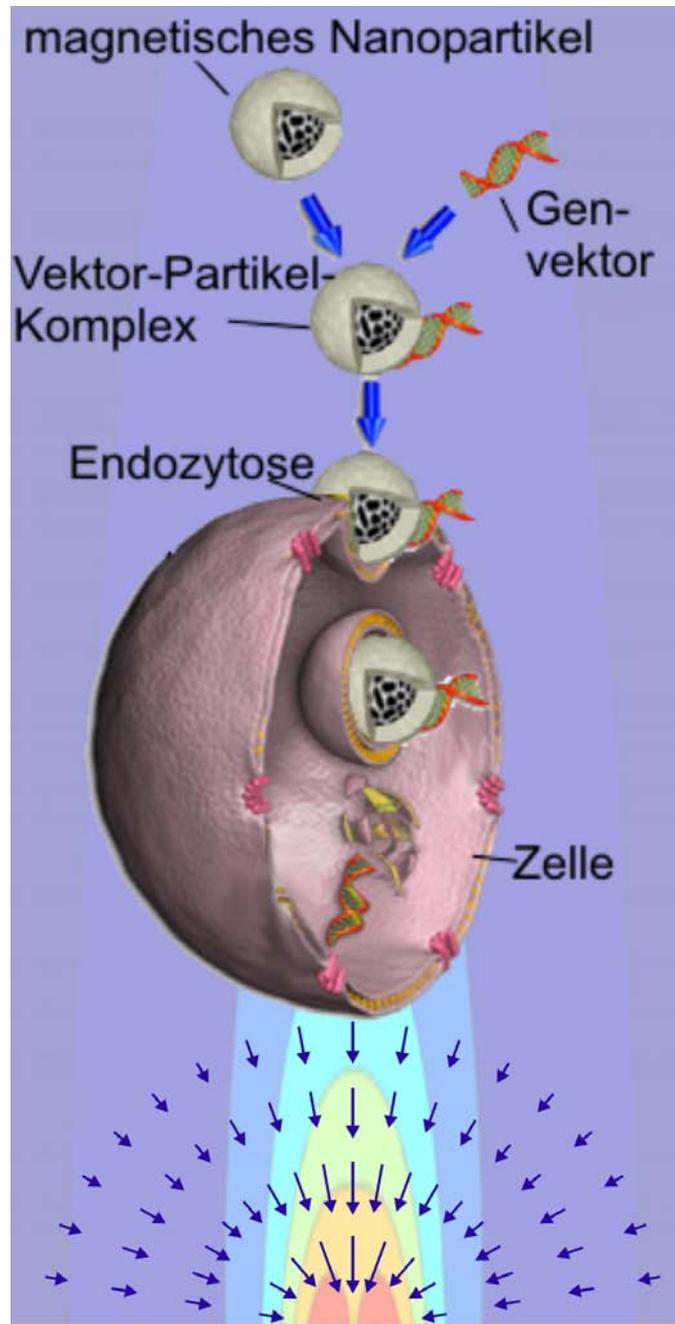


Abbildung 1.7: Prinzipielle Vorgehensweise zur Magnetfektion: magnetische Nanopartikel werden zusammen mit einem Plasmid DNA-Vektor oder einem viralen Vektor inkubiert und durch ein Magnetfeld (Hintergrund) auf die Zellen gezogen. Die Vektoraufnahme erfolgt in diesem Beispiel durch Endozytose.

**Teil II**

**Modellierung**

## Kapitel 2

# Eigenschaften der Nanopartikel

In dieser Arbeit werden kolloidale Suspensionen aus magnetischen Nanopartikeln, so genannten Nanobeads oder Beads, deren Durchmesser einschl. Oberflächenbeschichtung zwischen 50 nm und 250 nm liegt betrachtet. Für die unterschiedlichen medizinischen und biologischen Anwendungen sind verschiedene Partikelformulierungen notwendig. Für das *Magnetic Drug Targeting* sind beispielsweise Partikeln mit einem *negativen* Zetapotenzial notwendig, um die üblicherweise positiv geladenen Chemotherapeutika kovalent anzubinden, wohingegen Partikel, die für den Nukleinsäuretransfer bestimmt sind ein *positives* Zetapotenzial benötigen um die negativ geladenen DNA-Plasmide anzukoppeln. Neben dem Zetapotenzial spielt auch die Art der Oberflächenbeschichtung der Partikel eine maßgebliche Rolle für den späteren Einsatz. Hierbei spielen vor allem Dextran, Silikat, Stärke und Polyethylenamin (PEI) eine große Rolle. Eine Übersicht über die von der Fa. Chemi-cell GmbH, Berlin synthetisierten Partikeln ist in Tabelle 2.1 aufgeführt. Allerdings sind die unterschiedlichen Oberflächenbeschichtungen und Zetapotenziale für die Untersuchung des zielgerichteten Partikeltransports von geringer Bedeutung, da der grundlegende magnetische Aufbau der Partikel weitgehend identisch ist. Sofern nichts Gegenteiliges angegeben ist, wird in dieser Arbeit hauptsächlich mit *targetMAG* Partikel gearbeitet. Insgesamt bleibt das in dieser Arbeit vorgestellte Targetingmodell flexibel bei der Wahl des konkreten Einzelpartikels.

Bezeichnung	Oberfläche	Verwendungszweck
targetMAG	Stärke	magnetic drug targeting
targetMAG-AC	Stärke mit Acridin Orange	magnetic drug targeting
combiMAG	Stärke	Nukleinsäuretransfer
siMAG	Stärke	Transfektion von siRNA
fluidMAG-PEI	PEI	Aersolvernebelung

Tabelle 2.1: Partikelübersicht

### 2.1 Nichtmagnetische Eigenschaften

Der Partikelbau sowie eine elektronenmikroskopische Aufnahme ist in Abbildung 2.1 dargestellt. Anhand dieser Abbildungen kann festgestellt werden, dass diese Partikel keinen massiven Kern besitzen, sondern aus vielen kleinen magnetischen Subkernen aus Magnetit ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) bestehen, deren mittlerer Durchmesser bei etwa 15 nm liegt. Aufgrund des

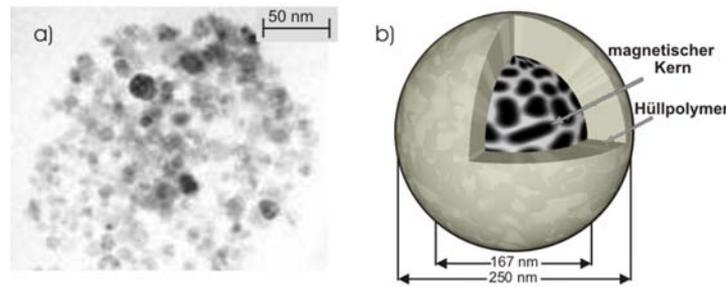


Abbildung 2.1: Darstellung eines *targetMAG* Partikels a) als elektronenmikroskopische Aufnahme ([5]) und b) als schematische Skizze.

kleinen Durchmessers bildet jedes Kernteilchen des Multikernpartikels nur eine einzige magnetische Domäne aus; die Kernteilchen verhalten sich *superparamagnetisch*. Aufgrund dieses zweisehaligen Aufbaus wird zwischen dem *hydrodynamischen* Durchmesser und dem *magnetischen* Durchmesser der Partikel unterschieden. Erster gibt den gesamten Außendurchmesser einschließlich der elektrostatischen Doppelschicht an, letzterer nur den Kerndurchmesser. Die auf das Partikel ausübende Kraft aufgrund eines externen magnetischen Feldes ist direkt proportional zu dem magnetisch wirksamen Partikelvolumen und hängt somit von der dritten Potenz des magnetischen Durchmessers ab.

Die auf das Teilchen wirkende Strömungskraft hingegen ist lediglich direkt proportional zu dem hydrodynamischen Durchmesser. Eine Aufstellung der wichtigsten *nicht-magnetischen* Partikelparameter sind in Tabelle 2.2 für *targetMAG* gegeben.

Bezeichnung	Symbol	Größenordnung
hydrodyn. Durchmesser	$d_H$	250 nm
geom. Kerndurchmesser	$d_K$	167 nm
Packungsdichte d. Kerns	$\Phi$	30%
äqui. Kerndurchmesser	$d_{\text{äqu}}$	112 nm
hydrodyn. Volumen	$V_H$	$8.2 \cdot 10^6 \text{ nm}^3$
Kernvolumen	$V_K$	$2.4 \cdot 10^6 \text{ nm}^3$
Anzahl Kernteilchen je Bead	$n_K$	412
Gesamtmasse eines Beads	$m_P$	$1.1 \cdot 10^{-17} \text{ kg}$
Partikeldichte	$\rho_P$	$1373 \frac{\text{kg}}{\text{m}^3}$
Massenanteil Magnetit	$\phi$	34%
Polymerlänge (Hülle)	$\delta_{\text{polymer}}$	41.5 nm

Tabelle 2.2: nicht-magnetische Partikeleigenschaften

Der *äquivalente Kerndurchmesser* ist dabei als der Durchmesser definiert, den eine massive Magnetitkugel haben müsste, damit diese dieselbe Magnetitmenge besitzt wie das hier betrachtete Partikel. Aufgrund der geringen Masse eines Partikels kann die Sedimentation von nicht agglutinierten Partikeln vernachlässigt werden. Die maximale Sedimentationsgeschwindigkeit für einzelne Partikel beträgt  $4.2 \cdot 10^{-5} \frac{\text{mm}}{\text{s}}$ .

## 2.2 Magnetische Eigenschaften

### 2.2.1 Magnetische Moment

Aus mikroskopischer Sicht handelt es sich bei Magnetit um ein ferrimagnetisches Material welches sich makroskopisch gesehen wie ein Ferromagnet verhält. Der Magnetismus in Magnetit ist das Resultat der unkompensierten Elektronenspinmomente der  $\text{Fe}^{2+}$  auf den B-Plätzen der inversen Spinellstruktur. Die Momente der  $\text{Fe}^{3+}$  auf den B-Plätzen werden durch die der  $\text{Fe}^{3+}$  auf den A-Plätzen kompensiert. Von Ferrimagnetismus spricht man im Fall des Magnetit deshalb, da die zwei magnetischen Zentren (auf den A- und B-Plätzen) antiparallel ausgerichtet sind und sich nicht vollständig kompensieren. Dies hat zur Folge, dass ein makroskopisches magnetisches Moment auftritt. Das gesamte makroskopische magnetische Moment eines Partikels ergibt sich, unter Vernachlässigung aller Kernwechselwirkungen zu ca.  $1.2 \times 10^{-15} \text{ A m}^2$ .

Die Magnetisierung der Partikel wurde mit einem Vibrationsrelaxometer gemessen. Die Ergebnisse für verschiedene Partikelkonzentrationen sind in Abbildung 11.2 in Teil IV dieser Arbeit dargestellt. Die Messergebnisse legen nahe, dass aufgrund von magnetischen Wechselwirkungen die magnetischen Momente von hohen Partikelkonzentrationen größer sind, als die Summe der magnetischen Momente der einzelnen Partikel. Dieses Verhalten wurde mathematisch ausführlich in [34] unter Anwendung der Clustertheorie untersucht. Dabei konnte eine Erhöhung der Momente durch die magnetische Wechselwirkung nachgewiesen werden. Für die Auslegung von geeigneten Magnetfeldquellen für das magnetische Drug Targeting bedeutet die Vernachlässigung der magnetischen Wechselwirkung eine Art *worst-case* Betrachtung.

### Remanenzmagnetisierung

Die Remanenz einer Nanopartikelsuspension vom Typ *targetMAG* wurde mit einem Squidmagnetometer gemessen. Dabei wurden  $10 \mu\text{l}$  der Probe auf einem Löschblatt eingetrocknet und die Relaxation nach Beaufschlagung mit einem  $6 \mu\text{s}$  langen,  $200 \text{ mT}$  starken Magnetfeldimpuls gemessen. Die Sensorempfindlichkeit lag bei  $1 \text{ nT} = 40 \text{ nA m}^2$ . Das Ergebnis ist in Abbildung 2.2 dargestellt.

### 2.2.2 Magnetische Kraftwirkung

#### Durch ein externes Magnetfeld

Die Kraftwirkung auf ein superparamagnetisches Partikel in einem externen magnetischen Flussdichtefeld  $\vec{B}$  ist gegeben durch Gleichung 1 ([36]). Die Magnetisierung  $M$  eines solchen Partikels kann mit Hilfe einer Langevinfunktion wie folgt beschrieben werden.

$$M = M_S \left[ \coth \left( \frac{\pi M_S \cdot B \cdot d_{\text{äqu}}^3}{6kT} \right) - \frac{6kT}{\pi M_S \cdot B \cdot d_{\text{äqu}}^3} \right] \quad (2.1)$$

Dabei ist  $M_S$  die Sättigungsmagnetisierung,  $kT$  die thermischen Energie,  $B$  der Betrag des externen Feldes und  $d_{\text{äqu}}$  der Kerndurchmesser. Dieses Verhalten führt dann konsequenterweise auf ein magnetisches Dipolmoment welches von dem externen Magnetfeld abhängt. Abbildung 11.2 zeigt dies deutlich. Demnach kann Gleichung 1 umgeschrieben werden zu:

$$\vec{F} = (\vec{\mu} (B) \nabla) \vec{B} \quad (2.2)$$

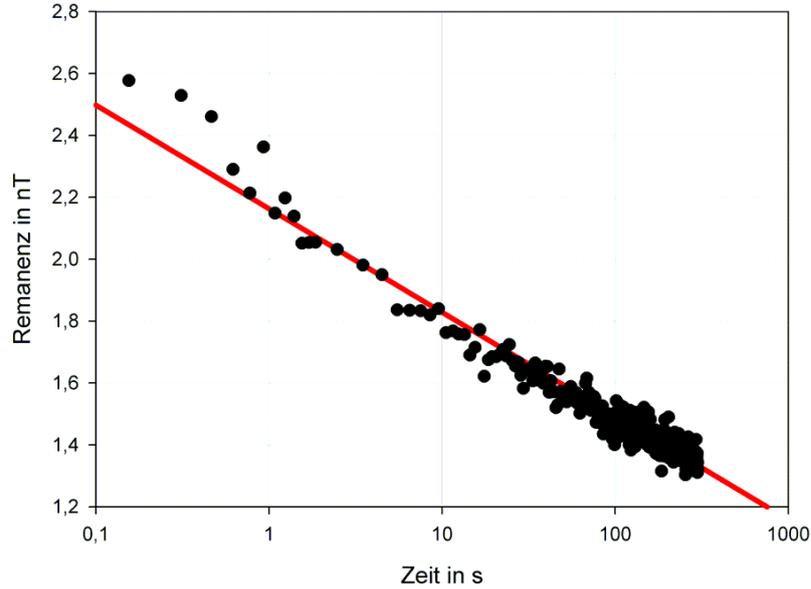


Abbildung 2.2: Gemessene Remanenz von 250  $\mu\text{g}$  targetMAG Nanopartikel nach Beaufschlagung mit einem Magnetfeldimpuls.

Geht man vereinfachend davon aus, dass alle magnetischen Momente parallel zu dem externen magnetischen Feld ausgerichtet sind dann gilt

$$\vec{\mu} = \mu \cdot \frac{\vec{B}}{B} \quad (2.3)$$

Die magnetische Kraft auf ein solches, ausgerichtetes Partikel kann mit Gleichung 2.4 berechnet werden.

$$\vec{F} = \mu \cdot \nabla B \quad (2.4)$$

Entsprechend Abbildung 11.2 ist bereits bei einer externen Flussdichte von ca. 200 mT die magnetische Sättigung erreicht und das magnetische Moment bleibt konstant und ist unabhängig von dem externen Feld.

### Partikelwechselwirkung

Nähert man die magnetischen Partikel als punktförmige magnetische Dipole mit parallelen magnetischen Dipolmomenten an (Abbildung 2.3), so ergibt sich die Wechselwirkungsenergie  $V_{ij}$  zweier identischer Partikel mit dem magnetischen Moment  $\mu$  zu ([36]):

$$V_{ij}^{mag}(r_{ij}) = -\frac{\mu_0 \mu^2}{4\pi r_{ij}^3} (3 \cos \theta - 1) \quad (2.5)$$

Hier ist  $\mu_0$  die Permeabilität des Vakuums. Damit ergibt sich die Kraft (längs der Achse  $r$ ) zwischen den beiden Dipolen zu

$$F_{ij}^{mag}(r_{ij}) = \frac{3\mu_0 \mu^2}{4\pi r_{ij}^4} (3 \cos \theta - 1) \quad (2.6)$$

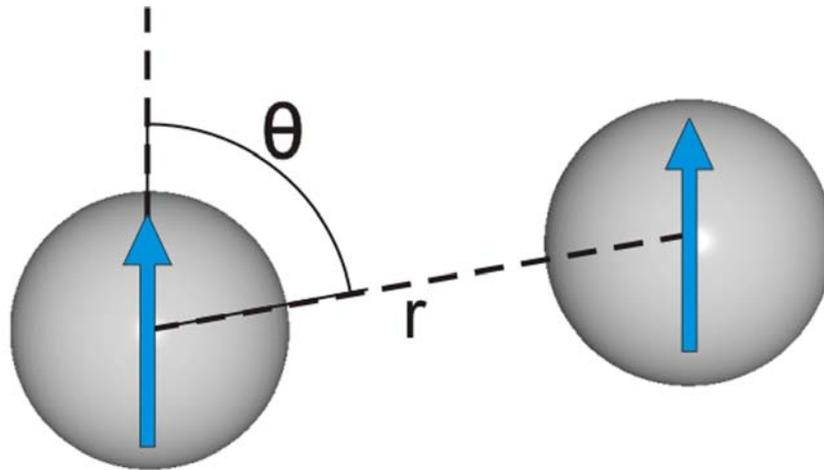


Abbildung 2.3: Wechselwirkung zwischen zwei Partikeln.

Der direkte Vergleich zwischen van der Waals-Energie und Wechselwirkungsenergie zeigt, dass der Einfluss der Wechselwirkung auf eine mögliche Partikelagglomeration vernachlässigbar klein ist. Bereits das Produkt  $\mu_0\mu^2$  ist klein gegen die Hamakerkonstante der van der Waals-Wechselwirkung.

### 2.2.3 Magnetische Aerosole

Gerade für das Drug Targeting in der Lunge eignen sich einzelne magnetische Nanopartikel aufgrund der sehr großen Strömungsgeschwindigkeiten und der, aufgrund des großen Abstandes zwischen Lunge von Körperoberfläche, relativ kleinen erreichbaren magnetischen Kräfte nicht. Daher werden die Nanopartikel zu wesentlich größeren Aerosolen zusammengekommen und in die Lunge vernebelt. Abbildung 2.4 zeigt einen solchen Aerosoltropfen mit magnetischen Nanopartikeln.

Ein durchschnittlicher Aerosoltropfen, wie er für das Lungentargeting verwendet wird, ist kugelförmig und hat einen mittleren Durchmesser von etwa  $3.5 \mu\text{m}$ . Die Aerosoltropfen werden aus  $50 \text{ nm}$  großen Magnetitnanopartikeln (*fluidMAG-PEI*) und Wasser gebildet. Unter der Annahme der dichtesten Kugelpackung können somit in einem Aerosoltropfen maximal  $0.74 \cdot \frac{(3.5 \mu\text{m})^3}{(50 \text{ nm})^3} = 2.5 \times 10^5$  Nanopartikel vorkommen. Typischerweise liegt die Packungsdichte, je nach Partikelkonzentration, allerdings in der Größenordnung von einigen 10%.

#### Einfluss der Schwerkraft

Die Dichte eines Nanopartikels beträgt ca.  $1400 \frac{\text{kg}}{\text{m}^3}$ . Die Masse eines Aerosoltropfens setzt sich aus der Masse der Magnetitteilchen und des Wassers zusammen. Für die hier dargestellten Aerosole beträgt die *maximal* erreichbare Tropfenmasse ca.  $2.3 \times 10^{-14} \text{ kg}$  und damit folgt für die Schwerkraft  $F_S \approx 10^{-13} \text{ N}$ .

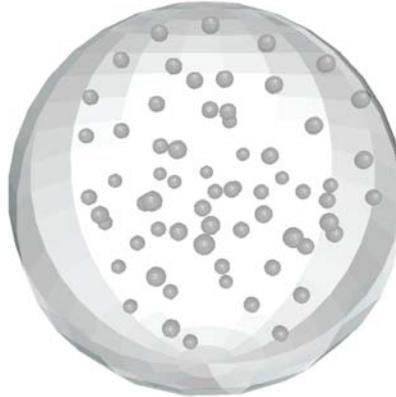


Abbildung 2.4: Schematische Darstellung eines Aerosoltropfens mit magnetischen Nanopartikeln.

### Magnetisches Moment

Vernachlässigt man die magnetische Wechselwirkung der Partikel innerhalb eines Aerosoltropfens und nimmt man für die Sättigungsmagnetisierung von Magnetit  $480 \frac{\text{kA}}{\text{m}}$  an, dann ergibt sich das *maximale* magnetische Moment eines Aerosoltropfens zu  $7.9 \times 10^{-12} \text{ A m}^2$ . Damit ist die magnetische Kraft, je nach erzeugten Flussdichtegradienten, um mindestens eine Größenordnung größer als die Schwerkraft.

## 2.3 Kräfte zwischen einzelnen Partikeln

Nähern sich kleinste Partikel mit großen Oberflächen an, so wirken verschiedene Kräfte zwischen den Teilchen. Die auftretenden Kräfte werden in Nah- und Fernkräfte sowie in anziehende und abstoßende Kräfte unterschieden. Gerade für den Einsatz in der Medizin müssen die abstoßenden Kräfte die anziehenden Kräfte überwiegen um die Gefahr von Agglomerationen und damit auch von Thrombosen zu verhindern. In diesem Kapitel werden die van der Waals Kraft und die Doppelschichtkraft als die wichtigsten anziehenden bzw. abstoßenden Kräfte beschrieben.

### 2.3.1 van der Waals-Kräfte

Van der Waals-Kräfte sind für identische Teilchen, mit dem Durchmesser  $d$ , fast immer anziehende Kräfte die aus den Ladungsfluktuationen der Atome entstehen. Die Ladungsfluktuationen erzeugen dabei ein zeitabhängiges elektrisches Dipolmoment welches aufgrund von Phasendifferenzen zur gegenseitigen Anziehung führt. Die erstmalige Berechnung der van der Waals-Kräfte wurde bereits 1937 von H.C. Hamaker mikroskopisch durchgeführt und von Lifschitz ([48]) aufgrund makroskopischer Materialeigenschaften abgeleitet. In [69] ist ein Potenzial für die van der Waals-Anziehung zwischen kugelförmigen Partikeln angegeben welches durch die Gleichung 2.7 in Kombination mit Gleichung 2.8 gegeben ist.

$$V_{ij}^{vdW}(r_{ij}) = -\frac{A}{6} \left[ \frac{2}{l^2 - 4l} + \frac{2}{(l+2)^2} + \ln \frac{l^2 + 4l}{(l+2)^2} \right] \quad (2.7)$$

$$l = \frac{2s}{d} = \frac{2r_{ij}}{d} - 2 \quad (2.8)$$

Dabei ist  $s$  der Abstand zwischen den Oberflächen der Partikel und  $A$  die Hamakerkonstante, die für Eisenoxide in Kohlenwasserstoffen einem Wert von  $0,3 - 3 \cdot 10^{-19}$  J ([69]) hat. Für große  $l$  verschwindet das Potenzial mit  $l^{-6}$ , für  $s \rightarrow 0$  hat das Potenzial eine Singularität. Das heißt, dass ein unendlicher Energieaufwand notwendig wird, um zwei Partikel die sich berühren zu trennen. Dieses Formulierungsproblem von Gleichung 2.7 deutet bereits auf sehr hohe Bindungsenergien zwischen den Teilchen hin, weshalb eine sterische oder elektrostatische Stabilisierung der Beads unbedingt notwendig ist um stabile Partikelsuspensionen zu erreichen.

### 2.3.2 Sterische Abstoßung

Die sterische Abstoßung durch an der Oberfläche aufgebraachte Polymere zwischen zwei Partikeln  $i$  und  $j$  ist nach [69] durch das Potenzial nach Gleichung 2.9 gegeben.

$$V_{ij}^{ster}(r_{ij}) = \frac{\pi d_K^2 \zeta k_B T}{2} \left[ 2 - \frac{l+2}{t} \ln \left( \frac{1+t}{1+\frac{l}{2}} \right) - \frac{l}{t} \right] \quad (2.9)$$

In Gleichung 2.9 ist  $\zeta$  die Polymerdichte,  $k_B T$  die thermische Energie,  $l$  ist nach Gleichung 2.8 definiert und  $t = \frac{2\delta_{polymer}}{d}$ , wobei  $\delta_{polymer}$  die typische Länge eines Polymers ist.

Die Polymerdichte  $\zeta$  ist typischerweise ungefähr  $1 \text{ nm}^{-2}$  ([69])

### 2.3.3 Zetapotenzial und Doppelschichtkräfte

Feststoffe bilden in Verbindung mit polaren Flüssigkeiten wie z.B. Wasser so genannte elektrische Doppelschichten aus. Dabei kompensieren die Ionen der Flüssigkeit die Ionen der Oberflächenladungen was zu einem neutralen Gesamtpartikel führt. Die elektrische Doppelschicht kann in drei Bereiche ([43]) unterteilt werden: (1) Auf der Partikeloberfläche können Ionen adsorbieren; die Mittelpunktsebene der adsorbierten Ionen wird als innere Helmholtzebene bezeichnet. (2) Nachfolgend auf die innere Helmholtzebene folgt eine Schicht mit Gegenionen, die äußere Helmholtzschicht und (3) im Anschluss an die elektrische Doppelschicht fällt das elektrische Potenzial  $\Psi$  exponentiell ab. Ein Maß für die Stärke der Doppelschicht ist die Debye-Hückel-Länge  $\kappa$ . Für Wasser liegt diese im Bereich zwischen 3 nm und 30 nm. Üblicherweise wird die Helmholtzschicht als eine feste Umhüllung des Festkörpers behandelt. Die Dicke dieser Helmholtzschicht liegt im Bereich einiger Nanometer und vergrößert so den hydrodynamischen Durchmesser der Partikel. Aufgrund dieser Helmholtzschicht ist eine vollständige Annäherung zweier Körper nicht möglich.

Nähern sich zwei Oberflächen, gleicher Polarität, an, so stoßen sie sich durch die Überlappung der jeweiligen elektrischen Doppelschichten ab. In einem in [43] beschriebenen Ansatz wird davon ausgegangen, dass die elektrischen Oberflächenpotenziale konstant bleiben. Demnach ist diese Annahme nur dann gerechtfertigt, wenn sich eine Gleichgewichtssituation zwischen den Partikeln eingestellt hat. In [43] wird eine Näherungsbeziehung für

die potenzielle Energie zwischen zwei kugelförmigen Partikeln mit verschiedenen Oberflächenpotenzialen und verschiedenen Partikeldurchmessern unter Annahme eines konstanten Zetapotenzials angegeben. Für den Fall der hier verwendeten magnetischen Nanopartikel kann davon ausgegangen werden, dass die Partikel untereinander einigermaßen gleich sind und damit folgt für die potenzielle Energie der Doppelschicht:

$$V_{ij}^{ds}(r_{ij}) = \Psi^2 \pi \varepsilon_0 \varepsilon_r a \left\{ \ln \frac{1 + \exp(-\kappa r_{ij})}{1 - \exp(-\kappa r_{ij})} + \ln [1 - \exp(-2\kappa r_{ij})] \right\} \quad (2.10)$$

Mit dem Zetapotenzial  $\Psi$ , dem Partikelradius  $a$ , der Debye-Hückel Länge  $\kappa$  und der elektrischen Permittivität  $\varepsilon_0 \varepsilon_r$ .

### 2.3.4 Zusammenfassung

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass aufgrund des sehr großen Zetapotenzials der verwendeten Nanopartikel, welches im Bereich zwischen -30 mV und -40 mV für *targetMAG* Partikel liegt, eine extrem gute Stabilität der Partikel in Wasser erreicht werden kann. Eine Verklumpung kann somit zumindest in wässrigen, elektrisch neutralen Medien ausgeschlossen werden. Die Größenordnungen der attraktiven und repulsiven Kräfte liegt in der Größenordnung von  $10^{-10}$  N.

## Kapitel 3

# Fluidodynamik - Blutkreislauf

“Blut ist ein ganz besonderer Saft“<sup>1</sup>

Das Blut ist das wichtigste flüssige Transportmedium des menschlichen Körpers; es wird durch das Herz in einem ständigen Kreislauf durch den Körper bewegt (Abbildung 3.1). In allen Körperkompartimenten können Stoffe oder Energie zu- und abgeladen werden. In der Lunge wird Sauerstoff aufgenommen und Kohlendioxid abgegeben, im Darm werden unter anderem Kohlehydrate und Aminosäuren zugeladen, die dann in der Leber dem Blut wieder entzogen werden. Der Blutkreislauf ist im Endeffekt eine Zusammenschaltung einzelner Organe in Reihen- bzw. Parallelschaltung; die Verbindung zwischen den einzelnen Organen geschieht durch die Blutgefäße. Das Blut strömt über die obere und untere Hohlvene in den rechten Ventrikel und in die rechte Herzkammer; es verlässt das Herz durch die Pulmonalklappe und strömt weiter zur Lunge. Das nun mit Sauerstoff angereicherte Blut fließt vom linken Vorhof über die Mitralklappe in den linken Ventrikel und gelangt von dort aus in die Aorta und dann in die restlichen Körperorgane. Die Blutfördermenge wird üblicherweise als *Herz-Minuten-Volumen* (HMV) angegeben; sie beträgt unter Normalbedingungen (bei einer Pulsfrequenz von  $70 \text{ min}^{-1}$ ) ca.  $5 \frac{1}{\text{min}}$ . Nach [13] lässt sich das HMV für den großen Kreislauf entsprechend Tabelle 3.1 angeben.

Koronarsystem	5%
Gehirn	15%
Nieren	25%
Darm / Pfortader	30%
Muskeln / Haut	25%

Tabelle 3.1: Verteilung des HMV auf die Organe

Der Übergang zwischen der arteriellen Hochdruckseite und der venösen Niederdruckseite geschieht in dem Kapillarsystem. Die Kapillaren sind die kleinsten im Körper vorkommenden Gefäße, deren Innendurchmesser zwischen  $5 \mu\text{m}$  und  $8 \mu\text{m}$  liegt. Die Kapillaren sind innen nur mit einer Schicht Endothelzellen ausgekleidet und stehen so im direkten Kontakt mit dem umliegenden Gewebe.

Im Durchschnitt hat jede Kapillare eine Länge von  $10 - 100 \mu\text{m}$  und wird von Blut mit einer Geschwindigkeit von  $1 - 10 \frac{\text{mm}}{\text{s}}$  durchströmt ([13]). Die Kapillaren zweigen von den

---

<sup>1</sup>Goethes Faust, Erster Teil, im Studierzimmer

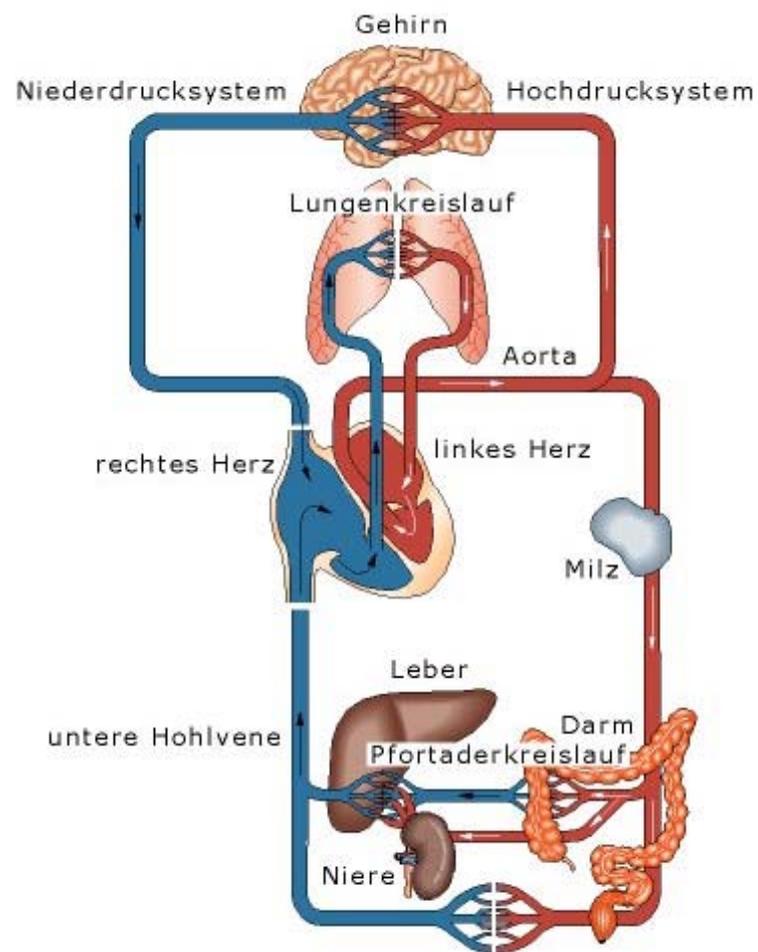


Abbildung 3.1: Schematische Darstellung des menschlichen Körperkreislaufs (nach [12])

Arteriolen ab und fügen sich in den Venolen wieder zusammen. Nach [46] verbrauchen die Arteriolen mit 41% den überwiegenden Teil des zur Verfügung stehenden Druckpotenzials.

### 3.1 Fluiddynamik : Navier-Stokes Gleichungen

Das Strömungsverhalten einer Flüssigkeitströmung kann allgemein durch die Navier-Stokes-Gleichungen, der Massenerhaltungsgleichung und der Kontinuumsgleichung beschrieben werden. In einem zylindrischen Koordinatensystem  $(r, \varphi, z)$ , welches gut für die Beschreibung von Strömungen in Rohren geeignet ist, lauten die allgemeinen Navier-Stokes-Gleichungen.

$$\begin{aligned} & \rho \left( \frac{\partial v_z}{\partial t} + v_z \frac{\partial v_z}{\partial z} + v_r \frac{\partial v_z}{\partial r} + \frac{v_\varphi}{r} \frac{\partial v_z}{\partial \varphi} \right) + \frac{\partial p}{\partial z} \\ &= \eta \left( \frac{\partial^2 v_z}{\partial z^2} + \frac{\partial^2 v_z}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial v_z}{\partial r} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial^2 v_z}{\partial \varphi^2} \right) \end{aligned} \quad (3.1)$$

$$\begin{aligned} & \left( \frac{\partial v_r}{\partial t} + v_z \frac{\partial v_r}{\partial z} + v_r \frac{\partial v_r}{\partial r} + \frac{v_\varphi}{r} \frac{\partial v_r}{\partial \varphi} - \frac{v_\varphi^2}{r} \right) + \frac{\partial p}{\partial r} \\ &= \eta \left( \frac{\partial^2 v_r}{\partial z^2} + \frac{\partial^2 v_r}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial v_r}{\partial r} - \frac{v_r}{r^2} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial^2 v_r}{\partial \varphi^2} - \frac{2}{r^2} \frac{\partial v_\varphi}{\partial \varphi} \right) \end{aligned} \quad (3.2)$$

$$\begin{aligned} & \left( \frac{\partial v_\varphi}{\partial t} + v_z \frac{\partial v_\varphi}{\partial z} + v_r \frac{\partial v_\varphi}{\partial r} + \frac{v_\varphi}{r} \frac{\partial v_\varphi}{\partial \varphi} - \frac{v_r v_\varphi}{r} \right) + \frac{1}{r} \frac{\partial p}{\partial \varphi} \\ &= \eta \left( \frac{\partial^2 v_\varphi}{\partial z^2} + \frac{\partial^2 v_\varphi}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial v_\varphi}{\partial r} - \frac{v_\varphi}{r^2} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial^2 v_\varphi}{\partial \varphi^2} - \frac{2}{r^2} \frac{\partial v_r}{\partial \varphi} \right) \end{aligned} \quad (3.3)$$

Für ein strömendes Medium mit konstanter Dichte  $\rho$  gilt die Gleichung für die Massenerhaltung

$$\frac{\partial v_z}{\partial z} + \frac{\partial v_r}{\partial r} + \frac{v_r}{r} + \frac{1}{r} \frac{\partial v_\varphi}{\partial \varphi} = 0 \quad (3.4)$$

Gleichung 3.1 bis 3.3 beschreiben zusammen mit Gleichung 3.4 das vollständige Strömungsverhalten von newtonschen Flüssigkeiten und Gasen.

### 3.2 Elementare Blutströmung

Blut besteht überwiegend aus Blutplasma, einer eiweißhaltigen Flüssigkeit, in der verschiedene korpuskuläre Partikel gelöst sind: *Erythrozyten*, *Leukozyten* und *Thrombozyten*. Der Volumenanteil dieser Partikel bestimmt den so genannten *Hämatokritwert*, dessen Durchschnittswerte beim Mann bei etwa 46%, bei der Frau bei etwa 41% liegen ([13]). Der menschliche Organismus besitzt im Mittel 5.2l Blut, was ca.  $8 \pm 1\%$  des Gesamtkörpergewichtes entspricht. Blut hat nach [74] eine Dichte von ca.  $1.057 \pm 0.007 \frac{\text{g}}{\text{cm}^3}$  und eine Viskosität die etwa 3-6 mal so groß wie die von Wasser ist.

#### 3.2.1 Blutbestandteile und Gefäßaufbau

Die Aufgabe der *Erythrozyten* (rote Blutkörperchen) ist der Sauerstofftransport durch den Kreislauf; eine wichtige Eigenschaft der Erythrozyten ist ihre große Verformbarkeit und

die damit verbundene Anpassungsfähigkeit an die Blutstromverhältnisse. Unter normalen physiologischen Bedingungen haben Erythrozyten die Form einer bikonkaven Scheibe mit einem Durchmesser von etwa  $6-9\ \mu\text{m}$  und einer mittleren Dicke von ungefähr  $2.3\ \mu\text{m}$  ([74]). Die Gesamtoberfläche aller Erythrozyten liegt zwischen  $3000\ \text{m}^2$  und  $4000\ \text{m}^2$  ([76],[83]); die Konzentration von Erythrozyten liegt in der Größenordnung von  $5 \cdot 10^6\ \frac{1}{\text{mm}^3}$ . Erythrozyten bestehen zu 32% aus Hämoglobin, zu 66% aus Wasser und zu 2% aus Proteinen, Lipiden, etc; ihre Dichte beträgt im Mittel etwa  $1.098\ \frac{\text{g}}{\text{cm}^3}$  ([74]). Da sie in den Kapillaren mit den Gefäßwänden wechselwirken, ist ihr Einfluss auf das Strömungsverhalten in diesem Bereich extrem groß, während sie in den größeren Gefäßen das Strömungsprofil nur leicht beeinflussen ([32]).

Im Gegensatz zu den Erythrozyten ist die Anzahl der *Leukozyten* (weiße Blutkörperchen) im menschlichen Blut mit ca.  $7.5 \cdot 10^3\ \frac{1}{\text{mm}^3}$  deutlich kleiner, ihre Größe schwankt zwischen  $7\ \mu\text{m}$  (Lymphozyten) und  $10\ \mu\text{m}$  (Monozyten) ([74]). Leukozyten enthalten kein Hämoglobin und erscheinen deshalb im Mikroskop als farblose Zellen; sie haben eine Dichte von  $1.097\ \frac{\text{g}}{\text{cm}^3}$  und bestehen zu 56% aus Wasser und zu 44% aus Proteinen, Lipiden, Mineralien, o.ä. Ihre Hauptaufgabe ist die Immunabwehr des Körpers gegen Fremdstoffe.

Die dritte Zellform des Blutes sind die *Thrombozyten* (Blutplättchen); sie haben die Form eines Diskus mit einem Durchmesser von etwa  $2-4\ \mu\text{m}$  und einer Dicke von  $0.9-1.3\ \mu\text{m}$  ([74]). Die Zahl der Thrombozyten liegt in der Größenordnung von ca.  $2.7 \cdot 10^5\ \frac{1}{\text{mm}^3}$  und ihre Hauptaufgabe ist die Unterstützung der Blutgerinnung, indem sie verletzte Blutgefäße abdichten und so den Vorgang der Heilung unterstützen. Ähnlich wie bei den Blutpartikeln unterscheidet man zwischen den verschiedenen Gefäßtypen: *Arterie*, *Vene* und *Kapillare*. Die Gefäßtypen unterscheiden sich in ihrem Aufbau und ihren mechanischen Eigenschaften.

*Arterielle* Gefäße bestehen aus drei Schichten. Die innerste Schicht ist aus Endothelzellen aufgebaut und wird als *Intima* bezeichnet. Die *Intima* ist von feinen kollagenen Fasern und einer elastischen Membran umgeben; daran schließt eine dicke Schicht aus glatten Muskelfasern, die *Media*, an, welche für die Wandelastizität verantwortlich ist. Die Verbindung mit dem umliegenden Gewebe wird durch längs verlaufende elastische und kollagene Fasern, der *Adventitia*, hergestellt. Die Elastizität der Gefäße nimmt mit zunehmender Entfernung vom Herzen ab. *Venöse* Gefäße besitzen den selben Aufbau wie die arteriellen Gefäßen allerdings mit wesentlich dünneren Schichtstärken, da der venöse Druck im allgemeinen sehr viel kleiner ist als der Druck auf der arteriellen Seite. Im Gegensatz zu den Arterien und den Venen bestehen die *Kapillaren* nur aus einer Basalmembran und einer Schicht Endothelzellen. Da Kapillaren keine Muskelzellschicht aufweisen ist ihr Durchmesser nur von dem Druckunterschied zwischen Blutdruck und Gewebedruck abhängig. Die Kapillaren werden nach ihrer Wanddurchlässigkeit für Austauschprodukte noch in drei Untertypen unterteilt:

1. *Kontinuierliche* Kapillaren verfügen über kein intrazelluläres Porensystem. Als Passageweg für Wasser, Glukose, Harnstoff und andere lipidlösliche Stoffe dienen Intrazellulärspalten, die einen Durchmesser von  $8-10\ \text{nm}$  haben. Dieser Typ nimmt ungefähr  $0.1-0.3\%$  der Kapillaroberfläche ein ([83], [76]).
2. *Fenestrierte* Kapillaren treten hauptsächlich in der Niere zum Flüssigkeitsaustausch auf und sind etwa 100 bis 1000-fach permeabler für Wasser und hydrophile Moleküle. Die intrazellulären Poren im Endothel sind etwa  $50-60\ \text{nm}$  im Durchmesser groß und sind von einer Diaphragmamembran bedeckt.

3. Die durchlässigsten Kapillaren, die *diskontinuierlichen* Kapillaren, weisen sowohl intra- als auch interzelluläre Lücken auf. Die interzellulären Lücken haben einen Durchmesser von etwa 100 – 1000 nm. Dieser Kapillartyp findet sich überwiegend in der Leber und der Milz. Durch diese großen Lücken können neben den Blutzellen und Makromolekülen auch die Nanopartikel in das Gewebe diffundieren - daher finden sich auch die meisten Magnetpartikel nach Abschalten des Magnetfeldes in der Leber und der Milz wieder.

In [74] werden die geometrischen Daten für das arterielle und das venöse Gefäßsystem sowohl für den großen als auch den kleinen Blutkreislauf eines 67,5 kg schweren Menschen mit einem Blutvolumen von 5.2l angegeben. Tabelle 3.2 zeigt einen Überblick über die arteriellen und Tabelle 3.3 über die venösen Gefäßeigenschaften im großen Körperkreislauf.

Gefäß	typ. Anzahl	$\varnothing_{innen}$	Länge	$d_{Wand}$
Aorta	1	1.0 – 3.0 cm	30 – 65 cm	2 – 3 mm
Hauptabzweigungen	32	5mm – 2.25 cm	3.3 – 6 cm	2 mm
Große Arterien	288	4.0 – 5.0 mm	1.4 – 2.8 cm	1 mm
Mittlere Arterien	1, 152	2.5 – 4.0 mm	1.0 – 2.2 cm	0.75 mm
Kleine Arterien	24, 192	0.5 – 2.5 mm	0.3 – 1.7 cm	0.25 – 0.5 mm
Endabzweigungen	580, 608	100 – 500 $\mu\text{m}$	1.0 mm – 0.8 cm	60 – 125 $\mu\text{m}$
Arteriolen	185, 794, 56	25 – 100 $\mu\text{m}$	0.2 – 3.8 mm	20 – 30 $\mu\text{m}$
Metaarteriolen	238, 878, 720	10 – 258 $\mu\text{m}$	0.1 – 1.8 mm	5 – 15 $\mu\text{m}$
Kapillaren	16, 124, 431, 36	3.5 – 10 $\mu\text{m}$	0.5 – 1.1 mm	0.5 – 1.0 $\mu\text{m}$

Tabelle 3.2: Arteriell System des gr. Kreislaufs

Gefäß	typ. Anzahl	$\varnothing_{innen}$	Länge	$d_{Wand}$
Postkapillare Gefäße	4, 408, 161, 734	8 – 30 $\mu\text{m}$	0.1 – 0.6 mm	1 – 5 $\mu\text{m}$
Sammelvenolen	160, 444, 500	30 – 50 $\mu\text{m}$	0.1 – 0.8 mm	5 – 10 $\mu\text{m}$
Muskuläre Venolen	32, 088, 900	50 – 100 $\mu\text{m}$	0.2 – 1.0 mm	10 – 25 $\mu\text{m}$
Kleine Sammelvenen	10, 241, 508	100 – 200 $\mu\text{m}$	0.5 – 3.2 mm	30 $\mu\text{m}$
Endabzweigungen	496, 900	200 – 600 $\mu\text{m}$	1.0 – 6.0 mm	30 – 150 $\mu\text{m}$
Kleine Venen	19, 968	0.6 – 1.1 mm	2.0 – 9.0 mm	0.25 mm
Mittlere Venen	512	1 – 5 mm	1 – 2 cm	0.50 mm
Große Venen	256	5 – 9 mm	1.4 – 3.7 cm	0.75 mm
Hauptabzweigungen	224	0.9 – 2.0 cm	2.0 – 10 cm	1.0 mm
Vena Cava	1	2.0 – 3.5 cm	20 – 50 cm	1.5 mm

Tabelle 3.3: Venöses System des gr. Kreislaufs

Die größten Blutgefäße wie die *Aorta* oder die *arteria pulmonalis* haben so große Wandstärken, dass sie selbst von einem eigenen Netzwerk an kleinen Blutgefäßen, dem *vasa vasorum* umspinnen werden, damit sie mit Nährstoffen versorgt werden können. Wandert man von der Aorta in Richtung der Kapillargefäße so verjüngt sich die Gefäßwand zunehmend und da der Volumenanteil an Wasser bei 70% relativ konstant bleibt ([74]) verkleinert sich das Verhältnis von Elastin zu Kollagen von 3:2 in den großen Arterien zu 1:2 in den kleinen Gefäßen, was zur Folge hat dass, die Gefäße werden mit kleiner werdendem Durchmesser zunehmend steifer werden. Die unterschiedlichen Wandstärken der Gefäße sind durchaus zweckmäßig; so müssen die großen Arterien und Hauptabzweigungen

für einen pulsierenden Blutdruck zwischen 80 mmHg und 130 mmHg, die kleineren Arterien nur noch einem Druck von 70 mmHg – 90 mmHg, und die Kapillaren nur noch einem Druck von 10 mmHg – 45 mmHg standhalten. Die venösen Blutgefäße hingegen müssen im Durchschnitt nur einem Druck von etwa 30 mmHg standhalten ([74]).

### 3.2.2 Blutrheologie

Das Fließverhalten des Blutes richtet sich zum einen nach der Viskosität des Plasmas und zum anderen nach der Konzentration und Wechselwirkung der gelösten Partikel. Die Suspension Blut ist eine Lösung mit einem stark ausgeprägten nicht-Newtonschen Verhalten, deren Hauptursache in der Verformbarkeit der Erythrozyten liegt. Bei großen Scherraten liegen diese als einzelne Partikel vor und werden aufgrund ihrer Elastizität durch die Scherung deformiert. Sinkt die Scherrate unter  $10 \text{ s}^{-1}$  so aggregieren die Blutkörperchen zu einer Geldrollenform ([109]). Sinkt die Scherrate weiter, bilden sich dreidimensionale Formen aus. Mit zunehmender Aggregation steigt wiederum die Viskosität; Während die Bildung solcher Agglomerate relativ langsam geschieht, erfolgt die Auflösung derselben in Sekundenbruchteilen. Aus diesem Grund ist eine Geldrollenbildung in großen Gefäßen nicht möglich. Die mittlere Viskosität von Blut liegt bei etwa  $3.5 \cdot 10^{-3} \text{ Pa s}$ , die des Blutplasmas bei etwa  $1.2 \cdot 10^{-3} \text{ Pa s}$  ([74]).

#### Große Gefäße

In den großen Gefäßen kann die Scherrate mit Gleichung 3.5 aus der Strömungsgeschwindigkeit in Fließrichtung  $v_x$  berechnet werden

$$\dot{\gamma} = \frac{\partial v_x(r)}{\partial r} \quad (3.5)$$

Nach [109] ist die Blutströmung in großen Gefäßen als eine Mehrphasenströmung mit einer Fließgrenze zu modellieren. In [109] werden verschiedene Beschreibungsmodelle für die Blutviskosität angegeben. Alle angegebenen Modelle basieren auf dem verbreiteten Cross-Modell, in dem eine Abhängigkeit der Viskosität von der Schergeschwindigkeit und verschiedenen anderen Parametern modelliert wird. Gleichung 3.6 beschreibt eine vierparametrische Variante des Cross-Modells. Für kleine und große Scherraten ähnelt das Modellverhalten dem eines newtonschen Fluids.

$$\eta_{eff} = \eta_{\infty} + \frac{\eta_0 - \eta_{\infty}}{1 + (K \cdot \dot{\gamma})^{n-1}} \quad (3.6)$$

Die Parameter in Gleichung 3.6 sind nach [82] der Strömungs-Konsistenz-Index  $K = 0.017 \text{ Pa}^n$ ,  $n = 0.708$ , die Viskosität bei keiner Scherung  $\eta_0 = 0.056 \text{ Pa s}$  und die Viskosität bei unendlicher Scherrate  $\eta_{\infty} = 0.0035 \text{ Pa s}$ .

#### Kleine Gefäße

In den kleinen und kleinsten Gefäßen muss die Blutströmung einer anderen Betrachtung unterworfen werden, da hier die Erythrozyten im Vergleich zu dem Gefäßdurchmesser nicht mehr vernachlässigbar klein sind, was eine Entmischung zwischen Blutserum und Blutpartikeln zur Folge hat. An den Gefäßwänden bildet sich eine Blutplasmaschicht da die Blutpartikel aufgrund des *Magnuseffektes* in die Strömungsmitte getrieben werden und

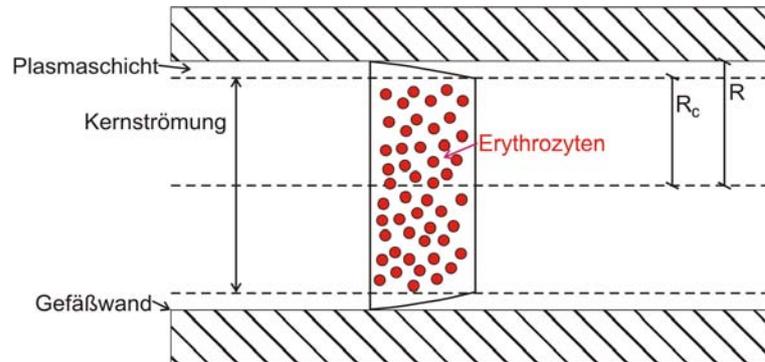


Abbildung 3.2: Bildung einer Kernblockströmung aufgrund des Magnuseffektes.

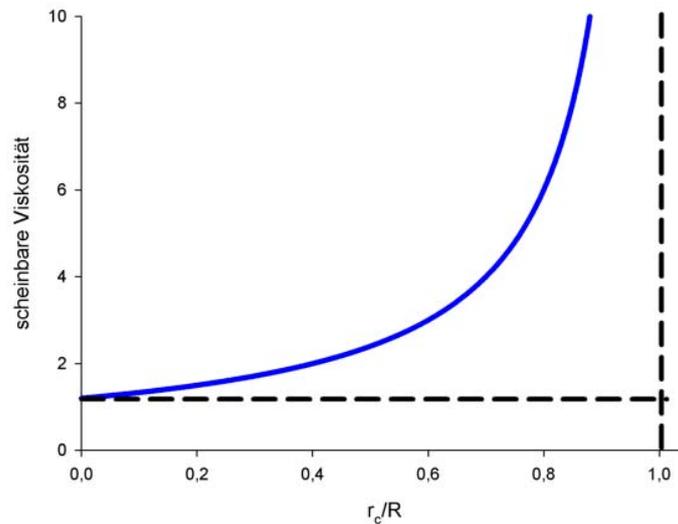


Abbildung 3.3: Darstellung von Gleichung 3.7.

somit eine Blockströmung entsteht (Abbildung 3.2). In der Medizin wird dies als *Fahraeus-Lindquist-Effekt* bezeichnet was zu einem in der Mitte abgeflachten Strömungsprofil führt.

Eine Folge des Fahraeus-Lindquist-Effektes ist eine Abnahme der *scheinbaren* Viskosität  $\eta_s$  bei abnehmendem Gefäßdurchmesser. Die *scheinbare* Viskosität ist als die Viskosität definiert, die eine Newtonsche Flüssigkeiten haben muss um bei gleichem Druckabfall und Gefäßdurchmesser die gleiche Strömungsgeschwindigkeit zu erzeugen. Nach [32] kann man die scheinbare Viskosität mit Gleichung 3.7 berechnen.

$$\eta_s = \frac{\eta_{plasma}}{1 - \left(\frac{R_c}{R}\right)} \quad (3.7)$$

mit der Viskosität des Blutplasmas  $\eta_{plasma}$ , dem Radius der Kernströmung  $R_c$  und dem Gefäßradius  $R$ . Abbildung 3.3 zeigt den Verlauf der scheinbaren Viskosität in Abhängigkeit von der Breite des Blutplasmaspaltes.

Bei breitem Blutplasmaspalt  $R - R_c$  nähert sich die scheinbare Viskosität  $\eta_s$  der Vis-

kosität des reinen Blutplasmas  $\eta_{plasma}$  an; verkleinert sich der Spalt, wird sehr schnell die mittlere Blutviskosität von  $3.5 \cdot 10^{-3}$  Pa s erreicht und das Kernströmungsmodell verliert seine Gültigkeit. Das Modell erklärt zwar qualitativ, warum die scheinbare Viskosität bei den kleinen Gefäßen abnimmt, kann allerdings nicht die Breite des Blutplasmaspaltes vorhersagen.

### Beschreibungsmodelle

Gängige Modelle, die die Abhängigkeit der Viskosität  $\eta$  von der Scherrate  $\dot{\gamma}$  beschreiben, sind das Potenzgesetz, das Cassonmodell und das Carreau-Yasudamodell welche im Folgenden diskutiert werden ([82]). Das Potenzgesetz für die Viskosität hat die Form

$$\eta = K\dot{\gamma}^{(n-1)} \tag{3.8}$$

mit der *Konsistenzkonstante* der Strömung  $K$  und dem *power law* Index  $n$ . Beide Parameter hängen maßgeblich von der Zusammensetzung des Blutes ab (Hämatokritwert, etc.). In Experimenten konnte gezeigt werden, dass Blut eine Fließspannung benötigt um fließen zu können. Diese Bedingung erfüllt das Potenzgesetz jedoch nicht, das Cassonmodell hingegen schon. Dieses ist durch die Gleichung 3.9 gegeben.

$$\eta = \frac{\tau_0}{\dot{\gamma}} + \frac{\sqrt{\tau_0\mu}}{\sqrt{\dot{\gamma}}} + \mu \tag{3.9}$$

Dabei bezeichnet  $\mu$  die Casson-Konstante und  $\tau_0$  die Fließspannung; beide Parameter hängen wiederum von der Zusammensetzung des Blutes entscheidend ab. Das dritte gängige Modell ist das Carreau-Yasuda Modelle entsprechend Gleichung 3.10.

$$\eta = \eta_0 + (\eta_0 + \eta_\infty) \left[ 1 + (\lambda\dot{\gamma})^2 \right]^{\frac{n-1}{2}} \tag{3.10}$$

$\eta_0$  und  $\eta_\infty$  sind die Viskositäten bei einer Scherrate von null bzw. einer unendlich großen Scherrate.  $\lambda$  beschreibt eine Relaxationskonstante. Die Zahlenwerte für die Parameter sind in Tabelle 3.4 aufgelistet ([82]).

Parameter	Zahlenwert
Konsistenzkonstante $K$	0.017 Pa <sup>n</sup>
power law Index $n$	0.708
Fließspannung $\tau_0$	0.005 N
Cassonkonstante	0.0035 Pa s
Viskosität $\eta_0$	0.056 Pa s
Viskosität $\eta_\infty$	0.0035 Pa s
Relaxationszeit $\lambda$	3.313 s
power law Index $n$ (nur Carreaumodell)	0.3568

Tabelle 3.4: Modellparameter f. nicht-newtonsche Fluide

Der 2-dimensionale Zusammenhang zwischen der Scherrate  $\dot{\gamma}$  und dem Schertensor  $\tilde{D}$  und damit mit den Strömungsgeschwindigkeiten in x- (Strömungsrichtung) und y-Richtung ist durch Gleichung 3.11 gegeben.

$$\dot{\gamma} = \sqrt{\frac{1}{2} \sum_i \sum_j D_{ij} D_{ji}} \tag{3.11}$$

Der Schertensor ist für den 2-dimensionalen Fall explizit durch Gleichung 3.12 gegeben.

$$\tilde{D} = \begin{bmatrix} \frac{\partial v_x}{\partial x} & \frac{1}{2} \left( \frac{\partial v_x}{\partial y} + \frac{\partial v_y}{\partial x} \right) \\ \frac{1}{2} \left( \frac{\partial v_x}{\partial y} + \frac{\partial v_y}{\partial x} \right) & \frac{\partial v_y}{\partial y} \end{bmatrix} \quad (3.12)$$

### 3.2.3 Kreislaufmodell nach Krämer

Krämer ([46]) entwickelte ein Rechenmodell mit dem er den Druckabfall in einem laminar durchströmten, regelmäßig verzweigten Rohrleitungssystem berechnen konnte. In seiner Arbeit übertrug er dieses Modell auf den menschlichen Blutkreislauf. In [46] werden die Elastizität der Gefäßwände, die Pulsdruckwelle sowie die besondere Rheologie des Blutes vernachlässigt. Trotzdem kann dieses Modell sehr gut als Referenzmodell zu verschiedenen kreislaufdynamischen Simulationen dienen. In [46] wird der instationäre Anteil des Blutdrucks durch Bildung eines zeitlichen Mittelwertes, der hydrostatische Anteil durch Reduktion auf Herz-Höhe eliminiert. Einlauf- und Umlenkverluste werden durch einen Zuschlag zu der Rohrlänge berücksichtigt.

In seiner Abhandlung stellte Krämer fest, dass die Anzahl der Verzweigungen  $n$  keinen Einfluss auf den Druckverlust hat, die Anzahl der Zweigrohre  $N$  die aus einem Stammrohr entspringen hingegen schon. Der Druckabfall kann mit Gleichung 3.13 berechnet werden.

$$\Delta p = \frac{\partial V}{\partial t} \cdot \frac{512V\bar{\eta}}{\pi^2 d_0^3 d_z^2 N} \quad (3.13)$$

In Gleichung 3.13 bezeichnet  $\frac{\partial V}{\partial t}$  den Blutvolumenstrom,  $\bar{\eta}$  die mittlere Blutviskosität,  $d_0$  den Durchmesser des Stammrohres (Aorta),  $d_z$  den Durchmesser der Endrohre und  $V$  das Systemvolumen. Mit Hilfe dieser Gleichung und mit den bekannten Blutkreislaufdaten des Hundes konnte Krämer den Druckverlust im menschlichen Körper berechnen (siehe Tabelle 3.5). Den *Fahraeus-Lindquist-Effekt* berücksichtigt Krämer durch eine um 60% verringerte Viskosität in den Arteriolen, Kapillaren und Venolen.

Arterien	8,13 mmHg
Arteriolen	6,56 mmHg
Kapillaren	4,30 mmHg
Venolen	0,67 mmHg
Venen	0,43 mmHg
Summe	20,07 mmHg

Tabelle 3.5: Druckabfall im gr. Kreislauf

Die Ergebnisse der Modellrechnung sind von physiologischem Standpunkt aus betrachtet enttäuschend, da der gemessene Blutdruck in der Aorta bei ungefähr 80 mmHg liegt. Der berechnete Wert hingegen liegt nur bei rund 25% davon. Dieses Problem wird in [46] ebenfalls diskutiert. Eine zusätzliche Berücksichtigung der Umlenk- und Einströmverluste durch einen Zuschlag zu der Leitungslänge ergab einen zusätzlichen Druckverlust von 0,3 mmHg. Dieser zusätzliche Druckverlust ist vernachlässigbar klein, selbst wenn dieser Wert unter Körperbelastung (erhöhter Pulsschlag und erhöhtes HZV) auf bis zu 4,52 mmHg steigt. Krämer führt die unzufriedenstellenden Berechnungsergebnisse auf die Gefäßelastizität zurück.

### 3.3 Stationäre, laminare Blutströmung in starren Gefäßen

#### 3.3.1 Kreisförmiger Gefäßquerschnitt

Im allgemeinen Fall ist für die Bestimmung des Strömungsprofils die Lösung der vollständigen Navier-Stokes Gleichungen (Gleichung 3.1 bis 3.3) notwendig. Diese Gleichungen vereinfachen sich unter der Annahme eines kreisförmigen Querschnitts sowie eines ausreichenden langen, geraden und starren Gefäßes. Vernachlässigt man weiterhin Einlaufströmungen, so kann eine reduzierte Navier-Stokes Gleichung in zylindrischen Koordinaten angegeben werden:

$$\frac{dp}{dz} = \eta \left( \frac{d^2 v_z}{dr^2} + \frac{1}{r} \frac{dv_z}{dr} \right) \quad (3.14)$$

Gleichung 3.14 gilt sowohl für newtonsche als auch für nicht-newtonsche Flüssigkeiten.  $p$  bezeichnet dabei den treibenden Flüssigkeitsdruck,  $\eta$  die Viskosität der Flüssigkeit,  $r$  die Ortskoordinate und  $v_z$  die Geschwindigkeit in Strömungsrichtung. Die Lösung von Gleichung 3.14 für eine *newtonsche* Flüssigkeit ist das Gesetz von Hagen und Poiseuille:

$$\vec{v}(r) = \frac{\Delta p}{4\bar{\eta}l} (R^2 - r^2) \vec{e}_z \quad (3.15)$$

Wobei  $\Delta p$  der Druckabfall längs der Gefäßlänge  $l$  ist.  $2R$  bezeichnet dabei den Gefäßdurchmesser und  $\bar{\eta}$  die mittlere Viskosität. Gleichung 3.15 lässt sich durch Einführen des Volumenstroms (Gleichung 3.16) umschreiben zu Gleichung 3.17.

$$\frac{\partial V}{\partial t} = \frac{\pi R^4}{8\bar{\eta}l} \Delta p \quad (3.16)$$

$$\vec{v}(r) = \frac{\partial V}{\partial t} \cdot \frac{2}{\pi R^4} (R^2 - r^2) \vec{e}_z \quad (3.17)$$

Eine laminare Strömung bildet ein parabolisches Strömungsprofil (um die z-Achse) innerhalb des Rohres aus (Abbildung 3.4). Laminare Strömung tritt immer dann auf, wenn die Strömungskräfte groß gegen die auftretenden Reibungskräfte sind. Ein Beurteilungskriterium ist dabei die so genannte *Reynoldszahl*  $Re$ , welche für ein zylindrisches Rohr nach Gleichung 3.18 berechnet werden kann.

$$Re = \frac{2R\rho\bar{v}}{\bar{\eta}} \quad (3.18)$$

Dabei ist  $\rho$  die Dichte der Flüssigkeit und  $\bar{v}$  die mittlere Strömungsgeschwindigkeit. Die Strömung ist dann laminar wenn die Reynoldszahl unter einer kritischen Grenze von etwa 1000 liegt ([32]).

Der Einfluss des nicht-Newtonschen Verhaltens des Blutes auf das Strömungsprofil ist in Abbildung 3.5 qualitativ dargestellt. Die korpuskulären Bestandteile des Blutes sorgen für eine Abflachung des Strömungsbereichs in der Gefäßmitte. Mit kleiner werdendem Gefäßdurchmesser ist dieser Effekt zunehmend ausgeprägt.

Gleichungen 3.18 und 3.17 lassen sich auf die in Tabelle 3.2 angegebenen Gefäßgrößen und -anzahlen anwenden; die Ergebnisse sind in Tabelle 3.6 aufgeführt. Dies dient als Abschätzung der tatsächlich auftretenden Strömungsgeschwindigkeiten und Reynoldszahlen.

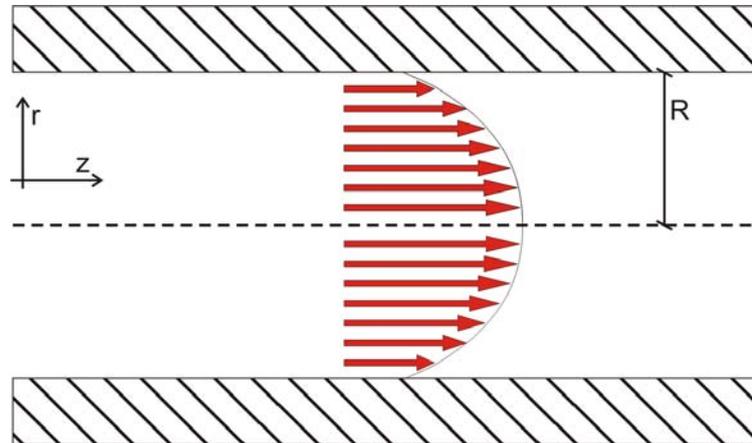


Abbildung 3.4: Laminares Blutströmungsprofil.

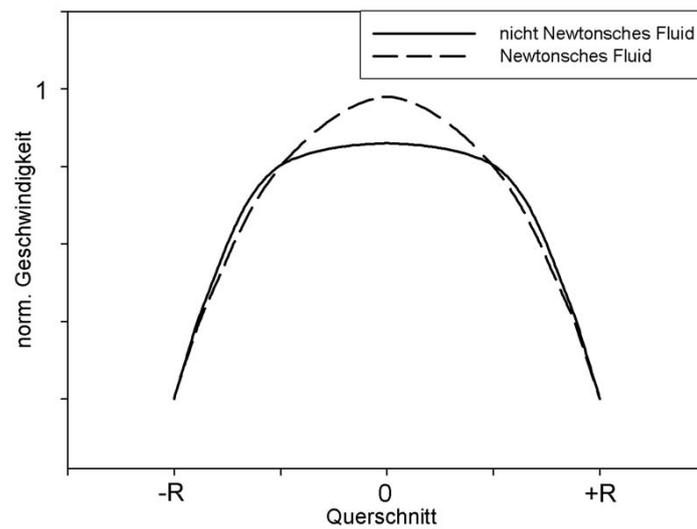


Abbildung 3.5: Unterschiede im Strömungsprofil zwischen einem Newtonschen und einem nicht-Newtonschen Fluid.

Gefäß	$\varnothing_{innen}$	$v_{max}$	Re
Aorta	1.0 – 3.0 cm	$\approx 24 \frac{\text{cm}}{\text{s}} - 2 \frac{\text{m}}{\text{s}}$	$\approx 2100 - 6400$
Hauptabzweigungen	5mm – 2.25 cm	$\approx 1.3 \frac{\text{cm}}{\text{s}} - 27 \frac{\text{cm}}{\text{s}}$	$\approx 90 - 400$
Große Arterien	4.0 – 5.0 mm	$\approx 30 \frac{\text{mm}}{\text{s}} - 46 \frac{\text{mm}}{\text{s}}$	$\approx 44 - 56$
Mittlere Arterien	2.5 – 4.0 mm	$\approx 12 \frac{\text{mm}}{\text{s}} - 30 \frac{\text{mm}}{\text{s}}$	$\approx 14 - 22$
Kleine Arterien	0.5 – 2.5 mm	$\approx 1.4 \frac{\text{mm}}{\text{s}} - 35 \frac{\text{mm}}{\text{s}}$	$\approx 1 - 5$
Endabzweigungen	100 – 500 $\mu\text{m}$	$\approx 1.5 \frac{\text{mm}}{\text{s}} - 37 \frac{\text{mm}}{\text{s}}$	$< 1$
Arteriolen	25 – 100 $\mu\text{m}$	$\approx 1.1 \frac{\text{mm}}{\text{s}} - 18 \frac{\text{mm}}{\text{s}}$	$< 1$
Metaarteriolen	10 – 258 $\mu\text{m}$	$\approx -9 \frac{\text{mm}}{\text{s}}$	$< 1$
Kapillaren	3.5 – 10 $\mu\text{m}$	$\approx -10 \frac{\text{mm}}{\text{s}}$	$< 1$

Tabelle 3.6: Arterielle Strömungsgeschwindigkeiten

Der Ansatz des Magnetic Drug Targetings geht davon aus, dass die Partikel-Medikament-Komplexe in eine tumorzuführende Arterie appliziert werden. Vernachlässigt man Tumore in den großen Arterien so kann von einem laminaren Strömungsprofil ausgegangen werden, welches durch den Herzschlag zeitlich gestört wird, wobei die dadurch entstehenden Strömungsgeschwindigkeiten in der Regel kleiner sind als die maximalen Geschwindigkeiten in der laminaren Strömung.

### 3.3.2 Nicht-kreisförmige Querschnitte

Aus fluiddynamischer Sicht stellt die Poiseuilleströmung die effizienteste Strömungsform dar, da sie eine Kombination aus zylindrischer Form und kreisförmigem Querschnitt ist ([106]). Jegliche Abweichung von dieser Geometrie führt zu Strömungsverlusten verbunden mit einer Effizienzsenkung ([11]). Die Untersuchung elliptischer Querschnitte im Hinblick auf ihre Strömungseigenschaften hat eine gewisse physiologische Relevanz, da diese Querschnittsform der der kontrahierten Gefäße ähnlich ist. Für die analytische Berechnung des Strömungsprofils muss von einem hinreichend langen, starren und zylindrischen Rohr ausgegangen werden. In diesem Fall existiert nur eine Geschwindigkeitskomponente in Strömungsrichtung. Unter diesen Bedingungen ist die Differenzialgleichung für die Strömungsausbreitung dieselbe, wie für den Fall eines kreisförmigen Querschnitts (Gleichung 3.14). Gleichung 3.14 lautet in kartesischen Koordinaten, wobei die  $z$ -Achse die Ausbreitungsrichtung ist (die  $x$ - und  $y$ -Achse stehen dann senkrecht auf der Ausbreitungsachse und spannen den elliptischen Querschnitt auf).

$$\frac{dp}{dz} = \eta \left( \frac{d^2 v_z}{dx^2} + \frac{d^2 v_z}{dy^2} \right) \quad (3.19)$$

Der einzige Unterschied zwischen Gleichung 3.19 und 3.14 ist die geänderte Randbedingung. Diese lautet für einen elliptischen Querschnitt mit den Halbachsen  $b$  und  $c$ :

$$\left( \frac{x}{b} \right)^2 + \left( \frac{y}{c} \right)^2 = 1 \quad (3.20)$$

Die Lösung von Gleichung 3.19 unter Berücksichtigung von der Randbedingung 3.20 in kartesischen Koordinaten ist:

$$v_z(x, y) = \frac{\Delta p}{2\eta} \frac{b^2 c^2}{b^2 + c^2} \left[ \left( \frac{x}{b} \right)^2 + \left( \frac{y}{c} \right)^2 - 1 \right] \quad (3.21)$$

Den Volumenstrom durch ein Rohr mit elliptischen Querschnitt erhält man durch Integration des Strömungsprofils über den Querschnitt.

$$\dot{V} = \int_0^c \int_0^{b\sqrt{1-x^2/c^2}} v_z(x, y) dy dx = \frac{-\Delta p \pi}{8\eta l} \left( \frac{2b^3 c^3}{b^2 + c^2} \right) \quad (3.22)$$

Ist  $b = c = R$  dann entspricht Gleichung 3.22, der Gleichung für einen kreisförmigen Querschnitt 3.16. Ein direkter Vergleich zwischen einem kreisförmigen und einem elliptischen Querschnitt ist dann möglich wenn die Querschnittsflächen der Querschnitte gleich oder die Halbmesser vergleichbar sind. Der Halbmesser  $a$  einer Ellipse mit den Halbachsen  $b$  und  $c$  berechnet sich durch

$$a^2 \approx \frac{b^2 + c^2}{2} \quad (3.23)$$

Das Verhältniss der Volumenströme bei kreisförmigem Querschnitt  $\dot{V}_K$  und elliptischem Querschnitt  $\dot{V}_E$  ist bei vergleichbaren Halbmessern

$$\frac{\dot{V}_K}{\dot{V}_E} = \frac{1}{8b^3 c^3} (b^2 + c^2)^3 \quad (3.24)$$

Für ein Halbachsenverhältniss von  $c/b = 2$  heißt das, dass bei gleichem Volumenstrom eine ca. 1.95-fach größer Pumpleistung nötig ist bzw. dass bei gleicher Pumpenleistung kann nur ein ca. 0.51-fach kleinerer Volumenstrom durch den Querschnitt fließen kann ([106]).

### 3.3.3 Einströmlänge

Eine Poiseuille Strömung ist eine idealisierte Strömung, die u. a. auf der Annahme einer *sehr langen Röhre* basiert. Bei realen Strömungen wird man eine laminare oder Poiseuille Strömung erst mit einem gewissen Abstand von dem Eintrittspunkt feststellen können. Dieser Abstand wird im allgemeinen mit der *Einströmlänge*  $l_E$  bezeichnet. Die Annäherung an das ideale Strömungsprofil ist theoretisch ein asymptotischer Vorgang; genaugenommen wird das ideale Strömungsprofil nie erreicht. Allerdings konnte in verschiedenen Experimenten gezeigt werden, dass es eine endliche Einströmlänge gibt, ab der das Strömungsprofil zu 99% dem idealen Strömungsprofil entspricht ([106]). Der Wert der Einströmlänge hängt sowohl von der Strömungsgeschwindigkeit als auch von der Form des Einströmprofils ab. Unter der Annahme dass die Strömung gleichförmig in ein Gefäß mit Durchmesser  $d$  eintritt gilt ([106]).

$$\frac{l_e}{d} = 0.04 \text{ Re} \quad (3.25)$$

Bei einer Reynoldszahl von 1000 wird demzufolge eine Einströmlänge von 40 Röhrendurchmessern benötigt. Im kardiovaskulären System liegt das Verhältnis zwischen Gefäßlängen und -durchmesser zwischen 10 und 40. Insgesamt ist die Betrachtung einer laminaren Strömung innerhalb des Körpers eine praktikable und gute Näherung ([106]).

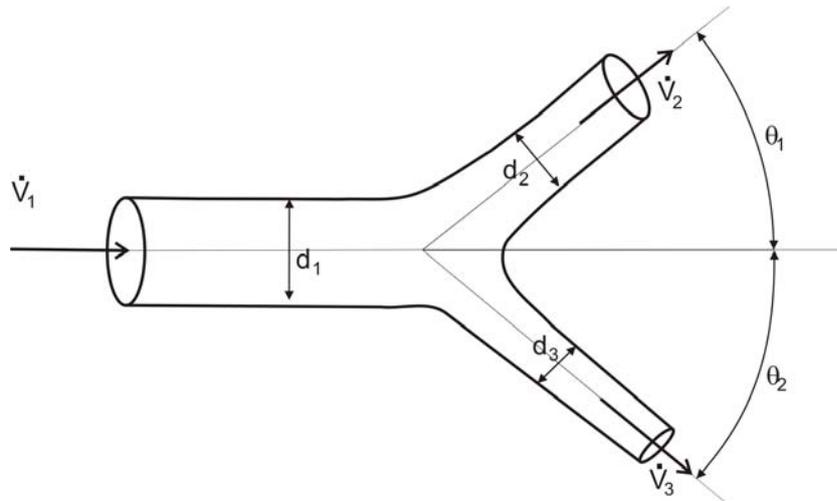


Abbildung 3.6: Gefäßaufzweigung (Bifurkation) von einem Stammrohr in zwei Tochterrohre.

### 3.4 Strömungsverhalten an Gefäßaufzweigungen

An Gefäßabzweigungen und -aufteilungen kann die laminare Strömung in eine turbulente Strömung umschlagen. Erreichen die Partikel eine Abzweigung so können diese entweder unbehelligt *geradeaus weiterströmen* oder in ein *abzweigendes Gefäß strömen* oder aber an den *Gefäßwänden deponieren*. Das Auftreten dieser drei Effekte ist sehr stark von der Geometrie der Abzweigung und den hydrodynamischen Verhältnissen abhängig. Zunächst wird ein Modell entwickelt welches die Turbulenzbildung und damit auch die Deposition vernachlässigt - dieses Verhalten ist sehr gut mit einfachen Methoden der Geometrie zu beschreiben. Weiterhin wird ein *optimaler* Aufbau des arteriellen Gefäßbaums unter Berücksichtigung des *Gesetzes der 3. Potenzen* vorgestellt und hinsichtlich seines hydrodynamischen Verhaltens untersucht.

#### 3.4.1 Gefäßaufzweigungen im Körper

Nimmt man für die Blutströmung ein voll ausgebildetes Poiseuillesches Strömungsprofil an, so können einige fundamentale Aussagen über den Aufbau des Arterienbaumes getroffen werden ([106]). Hauptsächlich können so Erkenntnisse über die Gefäßdurchmesser, Volumenströme und die optimalen Verzweigungswinkel gewonnen werden. Aus Gleichung 3.16 ist bekannt, dass der benötigte Druckgradient  $\Delta p$  in einem Gefäß mit Radius  $R$  proportional zu  $R^{-4}$  ist. Vom Standpunkt der Fluidodynamik ist ein möglichst großer Gefäßradius sinnvoll. Aus biologischer Sicht bedeutet allerdings ein großer Gefäßdurchmesser auch ein großes Blutvolumen und damit auch eine höhere Metabolismusrate ([58]).

Nimmt man nun an, dass die Metabolismusrate proportional zum Gefäßvolumen ist, dann gilt für ein Gefäß mit einer Länge  $l$ , dass die Metabolismusrate proportional zu  $R^2$  ist. Zusammengefasst ergibt dies ein einfaches Optimierungsproblem für die benötigte Pumpleistung  $P$  hinsichtlich dem Gefäßradius ([58]).

$$P = \frac{A}{R^4} + BR^2 \quad (3.26)$$

Aus dem Vergleich mit Gleichung 3.16 folgt  $A = \frac{8\eta l}{\pi} \left(\frac{\partial V}{\partial t}\right)^2$ . Durch Differentiation von 3.26 nach dem Gefäßradius ergeben sich die folgenden Bestimmungsgleichungen.

$$\frac{\partial P}{\partial R} = -4\frac{A}{R^5} + 2BR := 0 \quad (3.27)$$

$$\frac{\partial^2 P}{\partial R^2} = 20\frac{A}{R^6} + 2B > 0 \quad (3.28)$$

Als Lösung ergibt sich für positive  $A$  und  $B$ :

$$R^6 = \frac{2A}{B} = \frac{2}{B} \frac{8\eta l}{\pi} \left(\frac{\partial V}{\partial t}\right)^2 \quad (3.29)$$

Unter der Annahme  $B = \text{const.}$ , d.h.  $B$  ist unabhängig von dem Volumenstrom, folgt für eine minimale Pumpenergie.

$$R^3 \sim \left(\frac{\partial V}{\partial t}\right) \quad (3.30)$$

In Folge von Gleichung 3.30 nehmen die Gefäßdurchmesser, mit zunehmendem Abstand von dem Herzen, ab.

### 3.4.2 Arterieller Gefäßbaum

Der Gefäßbaum hat die Aufgabe das Blut an Millionen von Gewebezellen zu verteilen. Eine offene Baumstruktur, bei der aus jedem Stammrohr zwei Tochterrohre entspringen aus denen dann jeweils wiederum zwei Rohre entspringen ermöglicht es, das Blut aus einer einzelnen Quelle an sehr viele Ziele, ohne doppelte Strukturen, zu verteilen. Aufgrund der Baumstruktur sind parallel verlaufende Gefäße unnötig. Die prinzipielle Struktureinheit im arteriellen Gefäßbaum ist eine so genannte Bifurkation, d.h. aus einem Stammrohr entspringen zwei Tochtersegmente ([103]). Gefäßaufzweigungen mit mehr als zwei Tochtersegmenten sind im vaskulären System eher selten ([106]); ebenso liegen die meisten Bifurkationen in einer Ebene ([104]). Diese Tatsache stellt keine Einschränkung der tatsächlichen Dreidimensionalität des vaskulären Systems dar, da sich die Orientierung innerhalb der Tochtersegmente ändern kann ([106]). Ebenso existiert eine Vielzahl von asymmetrischen Abzweigungen welche die Folge verschiedener Größen der Töchtersegmente sind.

Bezeichnet man die Durchmesser der Stamm- und der Tochterrohre mit  $d_1$ ,  $d_2$ ,  $d_3$ , entsprechend in Abbildung 3.6, und legt man  $d_1 \succeq d_2 \succeq d_3$  fest, so ist ein sinnvoller *Bifurkationsindex*  $\alpha$ :

$$\alpha = \frac{d_3}{d_2} \quad (3.31)$$

Der Zahlenwert für  $\alpha$  liegt zwischen 0 und 1, wobei eine hochgrading unsymmetrische Abzweigung einen Wert nahe null, eine symmetrische Abzweigung hingegen den Wert 1 hat. Ein zweiter Bestimmungsparameter ist das Flächenverhältniss der beteiligten Gefäßsegmente  $\beta$ :

$$\beta = \frac{d_2^2 + d_3^2}{d_1^2} \quad (3.32)$$

Aus Gründen der Massenerhaltung muss für die Volumenströme in den beteiligten Segmenten gelten:

$$\dot{V}_1 = \dot{V}_2 + \dot{V}_3 \quad (3.33)$$

Durch Kombination von Gleichung 3.29 mit Gleichung 3.33 ergibt sich das Gesetz der dritten Potenzen bzw. das Gesetz von Murray ([58],[59]).

$$d_1^3 = d_2^3 + d_3^3 \quad (3.34)$$

Drückt man dieses Gesetz nun in Abhängigkeit der Bifurkationsparameter  $\alpha$  und  $\beta$  aus, so folgt nach [106]

$$\frac{d_2}{d_1} = \frac{1}{\sqrt[3]{(1 + \alpha^3)}} \quad (3.35)$$

$$\frac{d_3}{d_1} = \frac{\alpha}{\sqrt[3]{(1 + \alpha^3)}}$$

$$\beta = \frac{1 + \alpha^2}{\sqrt[3]{(1 + \alpha^3)^2}}$$

Für eine symmetrische Bifurkation vereinfachen sich die Gleichungen zu:

$$\frac{d_2}{d_1} = \frac{d_3}{d_1} = 2^{-\frac{1}{3}} \quad (3.36)$$

$$\beta = 2^{\frac{1}{3}} \quad (3.37)$$

Um die Pumpleistung des Herzen, die notwendig ist um das Blut durch eine Abzweigung zu pumpen, zu minimieren ergeben sich optimale Verzweigungswinkel ([59], [101]):

$$\cos \theta_1 = \frac{(1 + \alpha^3)^{\frac{4}{3}} + 1 - \alpha^4}{2(1 + \alpha^3)^{\frac{2}{3}}} \quad (3.38)$$

$$\cos \theta_2 = \frac{(1 + \alpha^3)^{\frac{4}{3}} - 1 + \alpha^4}{2\alpha^2(1 + \alpha^3)^{\frac{2}{3}}} \quad (3.39)$$

Eine Kernaussage der Gleichungen 3.38 und 3.39 ist, dass kleinere Gefäßdurchmesser größere Aufzweigungswinkel zur Folge haben; ein Ergebniss welches mehrfach beobachtet wurde ([102], [103], [106]). Im Grenzbereich, wenn gilt  $\alpha \approx 0$ , wird der Aufzweigungswinkel des größeren Gefäßes beinahe 0 und der des kleineren Gefäßes fast 90°.

Der arterielle Gefäßbaum besteht aus einer sehr großen Anzahl an Bifurkationen, um eine sehr große Anzahl an Endgefäßen zu erzeugen. Beginnt die Baumstruktur mit einem einzigen Stammrohr welches sich immer und immer wieder in zwei Tochterrohre aufzweigt, so ist die Anzahl der benötigten Generationen um etwa  $10^9$  Endgefäße zu erzeugen lediglich 30. Nimmt man weiterhin an, dass sich die gesamte Querschnittsfläche an jeder Aufzweigung gleichförmig vergrößert, was genau dann der Fall ist wenn gilt  $\beta > 1$ , und nimmt man zusätzlich an dass die Querschnittszunahme ungefähr um den Faktor 1000 liegt ([13]), dann muss gelten

$$\beta^{30} = 1000 \quad (3.40)$$

was zu

$$\beta = 10^{\frac{1}{10}} \approx 2^{\frac{1}{3}} \quad (3.41)$$

führt. Die Zahlenwerte aus Gleichung 3.37 und 3.41 sind nahezu identisch, obwohl sie auf stark unterschiedlichen Annahmen beruhen. Gleichung 3.37 geht von vollständig symmetrischen Abzweigungen aus, wohingegen Gleichung 3.41 auf der Querschnittsvergrößerung zwischen Aorta und Kapillaren beruht.

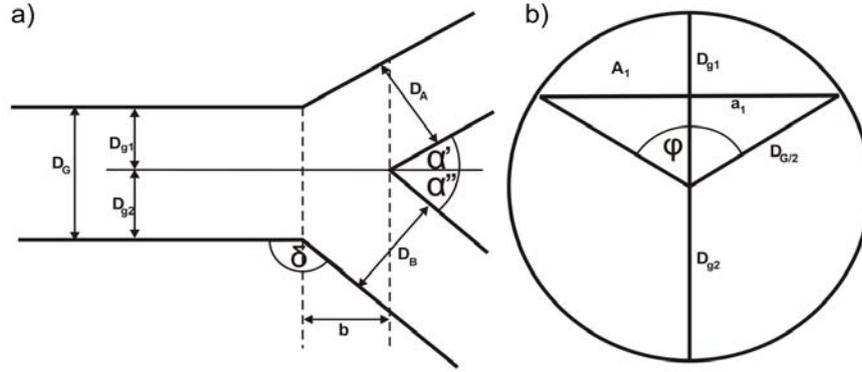


Abbildung 3.7: a) Draufsicht und b) Frontansicht des Stammrohres mit den projizierten Gefäßdurchmessern.

### 3.4.3 Partikeltransport an Bifurkationen

Die Entwicklung eines *laminaren* Modells gibt einen guten Überblick über die Menge an Partikeln die tatsächlich bei dem ersten Umlauf das Zielgebiet erreichen. Die Zahl der Partikel die im ersten Umlauf verloren gehen verringert sich noch sehr viel drastischer während ihrer Reise durch den Blutkreislauf, da sie in der Leber, der Milz oder den Nieren ausgefiltert werden können. In dem laminaren Modell wird zusätzlich neben der Vernachlässigung der Turbulenzen auch eine Gleichverteilung der Partikel über den Gefäßquerschnitt angenommen. Abbildung 3.7 zeigt das geometrische Modell einer Gefäßaufzweigung.

Die projizierten Gefäßdurchmesser  $D_{g1}$  und  $D_{g2}$  können aus dem Aufzweigungswinkel  $\alpha$  und dem Gefäßversatz  $b$  berechnet werden. Es gilt

$$D_{g1} = b \cdot \tan \alpha - \frac{D_B}{\cos \alpha} + D_G \quad (3.42)$$

Der Anteil der Partikel, der in dem Gefäßabschnitt A weiterströmt berechnet sich zu

$$P(A) = \frac{1}{2\pi} \left( \frac{\pi \cdot \varphi}{180^\circ} - \sin \varphi \right) \quad (3.43)$$

Der Winkel  $\varphi$  in Gleichung 3.43 ist gegeben durch

$$\varphi = 2 \arcsin \frac{2\sqrt{D_{g1}D_G - D_{g1}^2}}{D_G} \quad (3.44)$$

Da es sich bei dem Blutkreislauf um ein weitestgehend geschlossenes System handelt, kann die Menge die in den Gefäßabschnitt A fließt als eine Summe über die Umläufe  $i$  dargestellt werden (Gleichung 3.45).

$$P_n(A) = \sum_{i=0}^n P(A) \cdot [1 - P(A)]^i \quad (3.45)$$

Für  $P(A)$  ist der Ausdruck 3.43 einzusetzen.

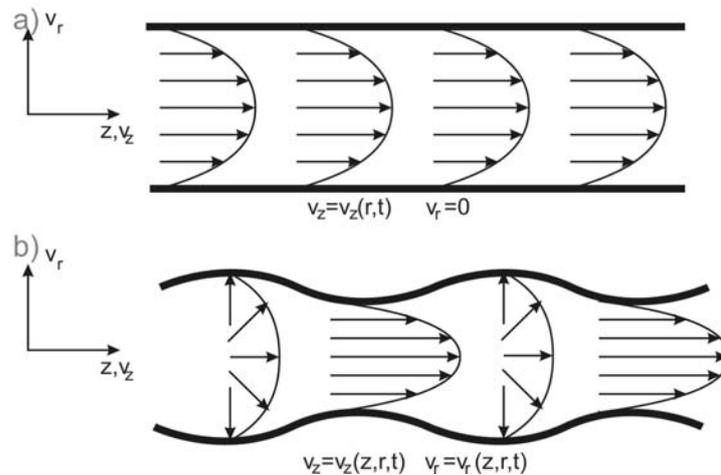


Abbildung 3.8: Pulsierende Strömung in einer starren (oben) und einer elastischen (unten) Röhre (frei nach [106]).

### 3.5 Pulsierende Strömungsausbreitung

Wird die Strömung durch einen zeitabhängigen Druckverlauf erzeugt, so müssen zur Berechnung der Strömungsprofile die vollständigen Navier-Stokes Gleichungen gelöst werden. Im Hinblick auf die Komplexität des Themas sei auf die Arbeit von Zamir ([106]) verwiesen, deren analytische Ergebnisse hier kurz vorgestellt werden.

Bei der Betrachtung einer pulsierenden Strömungsausbreitung werden zunächst nur *starre Gefäße* und eine sinusoidale oder cosinusoidale Druckfunktion betrachtet. Durch diese Vereinfachungen folgt die Strömungsgeschwindigkeit immer der Druckfunktion; ändert sich der Druck nur langsam (kleine Frequenzen) so erfolgt die Änderung der Geschwindigkeit nahezu phasengleich. Ändert sich der Druck hingegen schnell (hohe Frequenzen) so entsteht aufgrund der Massenträgheit der Flüssigkeit eine Phasenverschiebung zwischen Druck und Strömungsgeschwindigkeit. Bei sehr hohen Frequenzen kann die Geschwindigkeit dem Druck nicht mehr folgen und es ergibt sich für  $f \rightarrow \infty$  das stationäre Strömungsfeld. Insgesamt betrachtet wird die Geschwindigkeit etwas geringer sein als bei einer Poiseuillschen Strömung. Aufgrund der Vereinfachungen, dass es sich um einen kreisförmigen Querschnitt und um ein *starres, unbewegliches und ausreichend langes* Rohr handelt, muss die Geschwindigkeitsänderung an allen Ortskoordinaten zeitgleich erfolgen; eine *Wellenausbreitung existiert nicht*, das Strömungsprofil kann nur eine Komponente in Ausbreitungsrichtung haben (Abbildung 3.8).

Um das einfache Modell des starren Rohres realistischer zu machen, wird zusätzlich noch die Gefäßelastizität berücksichtigt. In einem elastischen Gefäß wirken sich die Druckänderungen zunächst ausschließlich lokal aus. Das Gefäß wird sich lokal vergrößern und zu einem späteren Zeitpunkt wieder kontrahieren. Dadurch entsteht eine sich fortpflanzende Druckwelle. In diesem Fall besitzt die Strömungsgeschwindigkeit neben der axialen Komponente noch zusätzlich eine radiale Komponente. Das Problem des elastischen Gefäßes wird zudem noch dadurch verschärft, dass an Gefäßabzweigungen Reflexionen und folgebefordert auch Wellenauslöschungen auftreten können. Diese Problematik wird an dieser Stelle jedoch nicht behandelt, es sei hier auf die Arbeiten von Zamir ([106]) verwiesen.

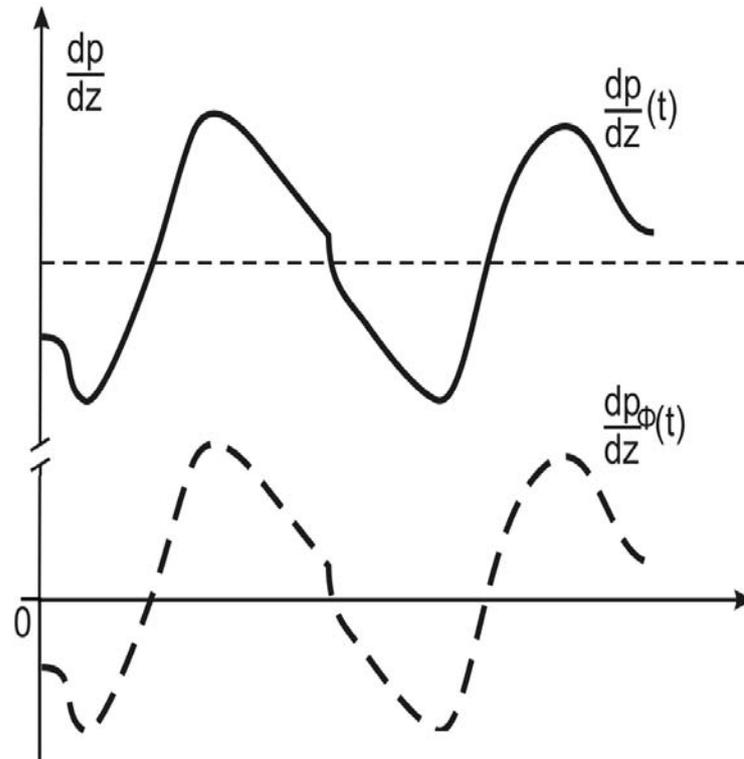


Abbildung 3.9: Druckprofil mit (oben) und ohne (unten) hydrostatischen Druckanteil (nach [106]).

### 3.5.1 in starren Gefäßen

Die Strömung in einem starren Rohr, welche durch einen zeitabhängigen Druckgradienten hervorgerufen wird, kann mit der folgenden Gleichung beschrieben werden.

$$\rho \frac{\partial v_z}{\partial t} + \frac{1}{\rho} \frac{\partial p}{\partial z} = \eta \left( \frac{\partial^2 v_z}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial v_z}{\partial r} \right) \quad (3.46)$$

Bei Gleichung 3.46 handelt es sich um eine lineare Differenzialgleichung hinsichtlich des Druckes  $p(z, t)$  und der Strömungsgeschwindigkeit  $v_z(z, t)$ . Aus diesem Grund kann die Gleichung in einen stationären (Index  $s$ ) und einen oszillierenden (Index  $\phi$ ) Anteil aufgespalten werden (Abbildung 3.9). Es gilt dann

$$p(z, t) = p_s(z) + p_\phi(t) \quad (3.47)$$

$$v_z(z, t) = v_{z,s}(z) + v_{z,\phi}(t) \quad (3.48)$$

Unter der Annahme einer zeitlich periodischen Oszillation des Druckes können die Gleichung 3.47 und 3.48 mittels der Fourieranalyse als eine Summe harmonischer Funktionen (Cosinus und Sinus) dargestellt werden - damit wird Gleichung 3.46 analytisch lösbar. Zur vereinfachten Darstellung wird der dimensionslose Parameter  $\Omega$  wie folgt eingeführt:

$$\Omega = \sqrt{\frac{\rho \omega}{\eta}} R \quad (3.49)$$

Mit dem Gefäßradius  $R$  und der Kreisfrequenz  $\omega$ . Ferner wird eine komplexe Darstellung der Frequenz  $\Lambda$  und der Ortskoordinate  $\zeta(r)$  eingeführt.

$$\Lambda = \left( \frac{j-1}{\sqrt{2}} \right) \Omega \quad (3.50)$$

$$\zeta(r) = \Lambda \frac{r}{R} \quad (3.51)$$

Unter Berücksichtigung der Gleichungen 3.49 bis 3.51 lässt sich dann das gesuchte Geschwindigkeitsprofil angeben ([106]).

$$v_{z,\phi}(r, t) = \frac{\partial p_s}{\partial z} \frac{jR^2}{\eta\Omega^2} \left( 1 - \frac{J_0(\zeta)}{J_0(\Lambda)} \right) e^{j\omega t} \quad (3.52)$$

Gleichung 3.52 beschreibt das Strömungsprofil in einer starren, ausreichend langen Röhre welche mit einem zeitabhängigen, periodischen Druckprofil beaufschlagt wird. Dabei ist  $J_0$  eine Besselfunktion erster Art. In einem starren Gefäß kann allerdings durch den oszillatorischen Anteil kein zusätzlicher Volumenstrom transportiert werden ([106]).

### 3.5.2 in elastischen Gefäßen

Wird die Beschränkung auf starre Gefäße aufgehoben, also eine Dehnung und Stauchung der Gefäße zugelassen, so entsteht eine Pulsdruckwelle. Dieses Verhalten wird ausführlich in [106] beschrieben und soll an dieser Stelle nicht weiter vertieft werden. An dieser Stelle werden lediglich die wesentlichen Ergebnisse dieser Betrachtungen dargestellt. Die Wellengeschwindigkeit der Pulsdruckwelle kann mit der Moen-Korteweg Formel ermittelt werden ([106]).

$$c_0 = \sqrt{\frac{Eh}{2\rho R}} \quad (3.53)$$

Dabei ist  $E$  der Youngmodulus,  $h$  die Wandstärke,  $R$  der Gefäßradius (Innenradius) und  $\rho$  die Dichte des Blutes. In [106] wird die Moen-Korteweg Gleichung in abgewandelter Form verwendet. Die modifizierte Bestimmungsgleichung für die Wellengeschwindigkeit ist

$$c = \sqrt{\frac{2}{(1-\sigma^2)z}} c_0 \quad (3.54)$$

wobei  $z$  eine Ortskoordinate und  $\sigma$  die Poissionzahl des Gewebes ist.

Das Geschwindigkeitsprofil in elastischen Gefäßen hat, im Gegensatz zu den starren Gefäßen, eine zusätzliche Geschwindigkeitskomponente in radialer Richtung. Die Geschwindigkeitskomponente in Strömungsrichtung ist nach [106]

$$v_z(z, r, t) = \frac{B}{\rho c} \left[ 1 - G \frac{J_0(\zeta)}{J_0(\Lambda)} \right] e^{j\omega(t-z/c)} \quad (3.55)$$

und die Geschwindigkeitskomponente in radialer Richtung ist:

$$v_r(z, r, t) = \frac{BR^3\omega^2}{2\Lambda^2c^2\eta} \left[ \frac{r}{R} - G \frac{2J_1(\zeta)}{\Lambda J_0(\Lambda)} \right] e^{j\omega(t-z/c)} \quad (3.56)$$

Dabei gilt  $B = \frac{\partial p}{\partial z} \frac{jc}{\omega}$  und für den Elastizitätsfaktor  $G = \frac{2+z(2\sigma-1)}{z(2\sigma-g)}$  mit  $g = \frac{2J_1(\zeta)}{\Lambda J_0(\Lambda)}$

Auch bei Berücksichtigung der Gefäßelastizität ergeben sich in der Regel kleinere Geschwindigkeiten als bei einem laminaren Strömungsprofil. Insgesamt ergibt sich ein in der Mitte abgeflachteres Profil, was zur Folge hat, dass die Strömungsgeschwindigkeiten am Gefäßrand größer sind, ein Umstand der bei den hier vorgestellten Targetingmodellen berücksichtigt wird.

## Kapitel 4

# Aerodynamik - Lungenmodell

Die Lunge ist ein zweigeteiltes Körperorgan welches zur Sauerstoffversorgung des Körpers dient. Die beiden Lungenflügel sind beweglich im Thorax eingebettet und durch mehrere Einschnitte in Lungenlappen unterteilt. Die Oberfläche der Lungen ist von einer glatten Auskleidung, dem Brustfell, überzogen. Im Inneren der Lunge befindet sich ein luftführendes Röhrensystem, das Bronchialsystem. Beim Eintritt in die Lungen teilen sich die beiden Hauptbronchien in die drei rechten und die zwei linken Lappenbronchien auf. Diese verzweigen sich im weiteren Verlauf in die zehn rechten und neun linken Segmentbronchien, die sich in immer kleinere Abschnitte des Bronchialsystems aufteilen. Den *bronchi* folgen die *bronchioli*, deren kleinste Struktur die *bronchioli respiratorii* sind. In diesen Endverzweigungen ändert sich der Aufbau der Luftwege; in Ausbuchtungen der Gefäßwände befinden sich die einzelnen *Alveolen* und die Verzweigungen der *bronchioli respiratorii* führen in die *ductus alveolares* deren Wände aus dicht stehenden Alveolengruppen bestehen, die von einem feinen Netz aus elastischen Bindegewebsfasern und Blutkapillaren umspinnen werden - hier findet der Sauerstoffaustausch mit dem Blut statt (Abbildung 4.1).

### 4.1 Bronchialbaum der humanen Lunge

Das Bronchialsystem der humanen Lunge kann als verzweigter Binärbaum vereinfacht dargestellt werden. Fasst man jede Bifurkation als Grenze zu einer neuen Generation  $Z$  auf, beginnend bei der Trachea als  $Z = 0$ , so werden bereits bei Generation  $Z = 23$  die tiefsten Alveolen erreicht. Nach [91] ergeben sich für die humane Lunge die Größen des Bronchialsystems entsprechend Tabelle 4.1. Der Volumenstrom in einer Generation  $Z$  ist abhängig von der Atemfrequenz  $f$  und dem dabei eingeatmeten Tidalvolumen  $V_{TV}$ . Gleichung 4.1 gibt den Zusammenhang zwischen der Generation und dem Volumenstrom an.

$$\dot{V} = \frac{2fV_{TV}}{2^Z} \quad (4.1)$$

Nach [53] kann man bei einem ruhenden Menschen von einer mittleren Atemfrequenz von  $12 \text{ min}^{-1}$  und einem Tidalvolumen von 500 ml ausgehen. Die so ermittelten Volumenströme und abgeschätzten mittleren Geschwindigkeiten (unter Annahme einer laminaren Strömung) sind ebenfalls in Tabelle 4.1 aufgeführt.

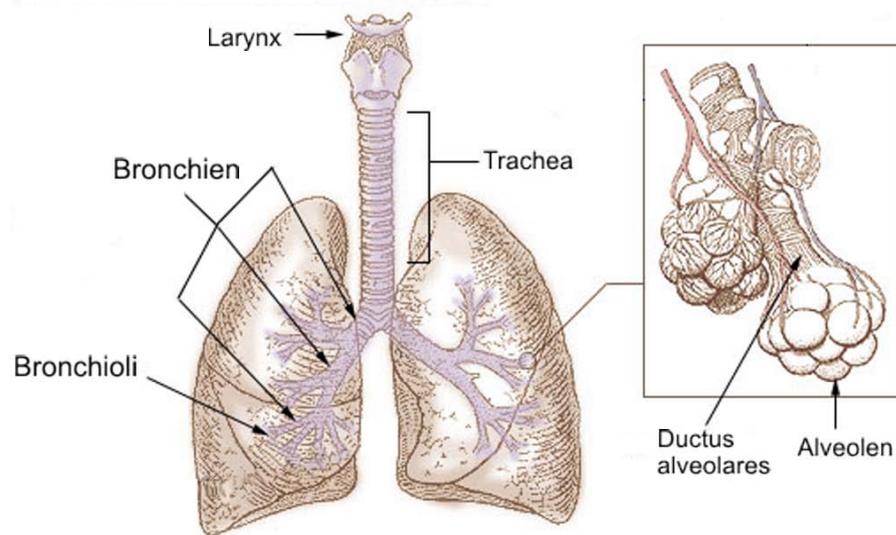


Abbildung 4.1: Prinzipieller Aufbau der Lunge.

## 4.2 Aerosoldeposition

### 4.2.1 Aerosole

Ein Aerosol ist eine stabile Suspension von festen oder flüssigen Partikeln in der Gasphase. Fälschlicherweise werden oft nur die Aerosolpartikel als Aerosole bezeichnet, d.h. die in Gasen mitschwebenden, feinst verteilten (dispergierten), festen und flüssigen Teilchen (Schwebstoffe), mit oder ohne Beteiligung von Wasser. Der Durchmesser  $d_a$  der Partikel kann von 0,1 nm bis 100  $\mu\text{m}$  reichen. In der Umwelt kommen Aerosole in Form von Bioaerosolen vor. Hier werden z.B. Viren, Bakterien, Sporen und Pollen in der Luft mitgetragen. Bei einigen technischen Vorgängen treten ebenfalls Aerosole auf, man bezeichnet sie hier als Fein- oder Feinststaub. Quellen sind z.B. Abrieb und die bei Verbrennungen entstehenden Abgase. Deponieren diese Partikel in der Lunge so werden sie von den Aveloarmakrophagen aufgenommen.

Es besteht die Möglichkeit, dass diese ultrafeinen Teilchen bioresistiv sind und sich nicht phagozytieren lassen. Diese gelangen dann über die Makrophagen in das Gewebe wo sie Infektionen oder Allergien hervorrufen aber auch toxisch wirken können. Da sich Aerosolpartikel mit kleiner werdendem Durchmesser immer mehr wie Gas-Moleküle verhalten, können sie über längere Zeit mit Gasen transportiert werden. Zum Beispiel können durch die Luftströmungen in der Atmosphäre die Aerosole auf eine Fläche von über 1000  $\text{km}^2$  verteilt werden.

Der aerodynamische Durchmesser  $d_a$  eines Partikels dient zu seiner Charakterisierung und ist per Definition der Durchmesser einer Kugel mit der Dichte  $\rho = 1 \frac{\text{kg}}{\text{m}^3}$ , die die gleiche Sinkgeschwindigkeit im Schwerkraftfeld der Erde hat, wie das Partikel selbst ([14]). Er kann aus dem Partikeldurchmesser  $d_p$  berechnet werden:

$$d_a = \sqrt{\rho} d_p \quad (4.2)$$

Z	Anzahl	$\varnothing_{innen}$ (mm)	Länge (mm)	$\dot{V}$ ( $\frac{1}{\text{min}}$ )	$v_0$ ( $\frac{\text{m}}{\text{s}}$ )
0	1	18.00	120.0	12	1.6
1	2	12.20	47.6	6	1.7
2	4	8.30	19.0	3	1.8
3	8	5.60	7.6	1.5	2.0
4	16	4.50	12.7	0.75	1.6
5	32	3.50	10.7	0.38	1.3
6	64	2.80	9.0	0.19	1.0
7	128	2.30	7.6	0.094	0.75
8	256	1.86	6.4	0.047	0.58
9	512	1.54	5.4	0.023	0.42
10	1,024	1.30	4.6	0.012	0.29
11	2,048	1.09	3.9	$5.9 \cdot 10^{-3}$	0.21
12	4,096	0.95	3.3	$2.9 \cdot 10^{-3}$	0.14
13	8,192	0.82	2.7	$1.5 \cdot 10^{-3}$	0.092
14	16,384	0.74	1.6	$7.3 \cdot 10^{-4}$	0.057
15	32,768	0.50	1.33	$3.7 \cdot 10^{-4}$	0.062
16	65,536	0.49	1.12	$1.8 \cdot 10^{-4}$	0.032
17	131,072	0.40	0.93	$9.2 \cdot 10^{-5}$	0.024
18	262,144	0.38	0.83	$4.6 \cdot 10^{-5}$	0.013
19	524,288	0.36	0.70	$2.3 \cdot 10^{-5}$	$7.5 \cdot 10^{-3}$
20	1,048,576	0.34	0.70	$1.1 \cdot 10^{-5}$	$4.2 \cdot 10^{-3}$
21	2,097,152	0.31	0.70	$5.7 \cdot 10^{-6}$	$2.5 \cdot 10^{-3}$
22	4,194,304	0.29	0.67	$2.9 \cdot 10^{-6}$	$1.4 \cdot 10^{-3}$
23	8,388,608	0.25	0.75	$1.4 \cdot 10^{-6}$	$9.7 \cdot 10^{-4}$

Tabelle 4.1: Bronchialsystem der humanen Lunge

#### 4.2.2 Clearance-Mechanismen

Unter dem Begriff *Clearance* versteht man das Entfernen von Partikeln, die in der Lunge deponiert sind. Beispiele hierfür sind Bakterien und Viren, organische und anorganische Partikel. In den verschiedenen anatomischen Regionen der Lunge findet man unterschiedliche Clearancemechanismen. Bereits in den oberen Atemwegen (Nase, Mund und Rachen) werden Staubpartikel aus der eingeatmeten Luft herausgefiltert. Ein Kranz starker Haare (Vibrissae) ist zum Ausgang Nasenlöcher gerichtet und bildet einen Schutz gegen grobe Verunreinigung der Luft. Eine weitere Funktion ist das Befeuchten und Anwärmen der Luft. Bis die Luft in den Alveolen ankommt, ist die Feuchtigkeit der Luft in der Regel gesättigt und eine Erwärmung auf Körpertemperatur erreicht. Die im Bronchialbaum abgelagerten Partikel werden innerhalb von 24 Stunden über den mukoziliaren Schleimtransport aus der Lunge entfernt. Der entstehende Mechanismus ähnelt dem einer Rolltreppe. Er bringt die Partikel bis in den hinteren Rachenraum, dort werden sie verschluckt und danach im Magen-Darm-Trakt verdaut und ausgeschieden.

In der Lungenperipherie gestaltet sich die Elimination von Partikeln komplexer; die in der Peripherie angelangten Fremdkörper starten eine Kette chemischer Prozesse. Zunächst wandern die in den Alveolen angesiedelten Alveolarmakrophagen zum Ort der Partikelablagung. Sie nehmen Fremdkörper in sich auf und zersetzen sie. Dieser Vorgang wird als Phagozytose bezeichnet. Die Partikel werden mit Surfactant benetzt, um eine Opsonie-

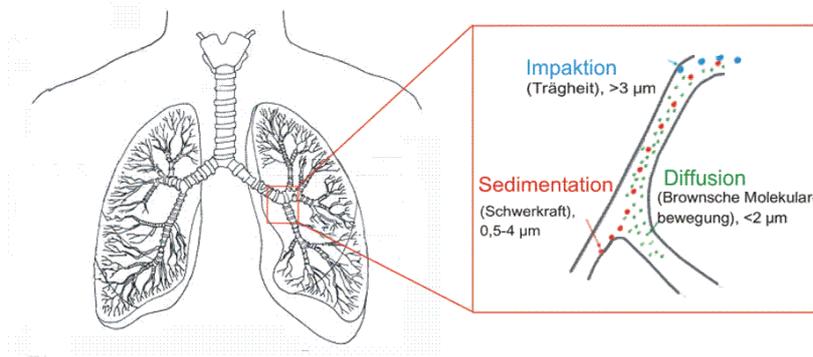


Abbildung 4.2: Depositionsmechanismen in der Lunge.

zung einzuleiten. Die Phagosomen sind große intrazelluläre Vesikel, in denen das Partikel innerhalb der Makrophagenzelle aufgenommen wird. Durch die Opsonierung werden die Phagosomen auf den Partikel aufmerksam gemacht und angezogen. Der Prozess der Phagozytose wird beschleunigt.

Bei einem Lungengesunden kann mit einer Halbwertszeit von 1-2 Stunden gerechnet werden. Im physiologischen Fall ist ein steriler Zustand der Lunge gewährleistet. Die phagozytierten Partikel werden weiter von den Alveolarmakrophagen abgebaut indem die in den Phagosomen aufgenommenen Partikel mit den Lysosomen verschmelzen. In den Lysosomen befinden sich abbauende Enzyme, die die Fremdkörper zersetzen. Die Zersetzungsprodukte wandern, sofern sie nicht metabolisieren, in die Stoffwechselzirkulation des Körpers und werden am Ende über die Nieren mit dem Urin ausgeschieden. Der Zersetzungsprozess ist abhängig von den Eigenschaften der inhalierten Materie hinsichtlich ihrer Größe, Oberfläche und chemischen Zusammensetzung. Phagozytierte Partikel, die nicht zersetzt werden können, verbleiben in der Lunge, wenn sie nicht in den oben beschriebenen Schleimtransport gelangen.

### 4.2.3 Depositionsmechanismen

Als Deposition wird die Ablagerung von Partikeln in der Lunge bezeichnet. Diese tritt auf, wenn der Partikel den Aerosolstrom verlässt und mit der feuchten Oberfläche der Gefäßwand in Kontakt kommt. In der Medizin wird der Begriff Lungengängigkeit verwendet, um auszudrücken, dass Teilchen ausgeatmet werden ohne zu deponieren. Ein Interesse besteht an einer Vorhersage des partikelabhängigen Depositionsortes, um die Effektivität der Applikation zu steigern um die Auswirkung des Targeting korrekt abzuschätzen. Es gibt drei wesentliche Mechanismen die eine Deposition bewirken: Impaktion, Sedimentation und Diffusion (Abbildung 4.2). Je nach Volumen und Dichte der Partikel kommen die Mechanismen unterschiedlich zur Geltung. Bei der Beschreibung der Mechanismen wird von sphärischen Partikeln mit einer einheitlichen Dichte ausgegangen. Eine Standardisierung von Aerosolen mit einem Durchmesser oberhalb von  $0,5 \mu\text{m}$  ist praktikabel um Vereinfachungen annehmen zu können, es kommen dann im wesentlichen nur die gewichtsabhängige Sedimentation und Impaktion in Betracht. Allerdings werden die meisten Partikel mit einem Durchmesser von  $0,5 \mu\text{m}$  wieder aus der Lunge ausgeatmet ohne zu deponieren, die verbleibende Zahl ist vernachlässigbar ([14]).

### Impaktion

Bei einem Durchmesser  $d_a \geq 2 \mu\text{m}$  tritt die Massenträgheit der Aerosolpartikel in den Vordergrund. Die größeren Partikel verlassen nach Richtungsänderungen den Aerosolstrom und fliegen kurz geradeaus weiter, bis sie dabei auf eine Gefäßwand treffen und dort deponieren. Näherungsweise kann davon ausgegangen werden, dass die Partikel die Geschwindigkeit des Aerosolstroms haben, wenn sie diesen verlassen und an der Gefäßwand deponieren. Die Depositionswahrscheinlichkeit (DE) ist dann proportional zum Quadrat des Partikeldurchmessers  $d_a$  und der Strömungsgeschwindigkeit  $v_a$ . Gerade in den ersten Generationen des Bronchialbaums, wo die Verzweigungen unter einem großen Winkel zueinander stehen ergibt sich eine hohe Depositionswahrscheinlichkeit. Bei einer Beatmung ohne Tubus tritt zu 90% eine Deposition im Rachenraum auf, wenn die Partikel größer als  $10 \mu\text{m}$  sind.

### Sedimentation

Die Sedimentation ist auf die Schwerkraft, welche auf ein Aerosolpartikel wirkt, zurückzuführen. Die hiervon hauptsächlich betroffenen Partikel haben einen Durchmesser von mindestens  $1 \mu\text{m}$ . Die Bewegungsgleichung wird in der Gleichung 5.71 angegeben. Dabei ergibt sich die maximale Sedimentationsgeschwindigkeit durch Grenzwertübergang für  $t \rightarrow \infty$  zu

$$v_s = \frac{d_a^2 g \rho}{18 \eta} \quad (4.3)$$

Mit der Erdbeschleunigung  $g$ , der Viskosität des Atemgases  $\eta$  und der Partikeldichte  $\rho$ .

### Diffusion und Brownsche Molekularbewegung

Von der Brownschen Molekularbewegung sind Partikel kleiner als etwa  $0,2 \mu\text{m}$  betroffen; bis zu einem Durchmesser von etwa  $1 \mu\text{m}$  mischen sich die Effekte aus der Brownschen Molekularbewegung und der Diffusion. Die Diffusion ist ein Ausgleichsprozess, um das thermodynamische Gleichgewicht beizubehalten. Sind Teilchen oder Energie im Raum ungleichmäßig verteilt, führt eine ungeordnete thermische Bewegung zur statistisch gleichmäßigen Verteilung. Aufgrund von Konzentrationsgefällen kommt es zu einem Nettofluss. Die Bewegung ist passiv und unspezifisch, d.h. einzelne Teilchen bewegen sich zufällig und ungerichtet. Eine genaue Vorhersage kann nicht getroffen werden. Nur in der Nähe der Gefäßwand ist es möglich, dass Partikel den Teilchenstrom verlassen und an der Wand deponieren. Die Teilchenstromdichte gibt die Änderung der Teilchenzahl pro Zeit an. Nach dem Fickschen Gesetz besteht zwischen dem Teilchenstromdichtevektor  $\vec{j}$ , der Diffusionskonstante  $D$  und der Teilchendichte  $\rho_N$  der Zusammenhang

$$\vec{j} = -D \nabla \rho_N \quad (4.4)$$

## 4.3 Unterschiede zum Blutkreislauf

Prinzipiell besteht kaum ein Unterschied zwischen dem Targeting von Nanopartikeln in der Lunge und im Blutkreislauf. Eine große Schwierigkeit des Lungentargetings am Menschen ist die benötigte, aber sehr schwer erreichbare Tiefenreichweite der Magnetfelder aufgrund der großen Abstände zwischen der Lunge und der Körperoberfläche. Weiterhin

wird das Lungentargeting durch die oben beschriebenen Clearance Mechanismen deutlich erschwert, da die Lunge von sich aus Fremdkörper entfernt. Zwar ist eine Reduktion der Phagozytose durch eine Beschichtung der Aerosolpartikel mit Polyethylenimin (PEI) möglich, der Rolltreppenmechanismus kann aber nicht unterbunden werden. Die für die Drug Targeting Anwendung vernebelten Aerosole haben, wie bereits an anderer Stelle beschrieben, einen mittleren aerodynamischen Durchmesser im Bereich zwischen  $2 \mu\text{m}$  und  $5 \mu\text{m}$ . Daher spielen die Diffusion und die Brownsche Molekularbewegung keine Rolle bei der Deposition. Die Impaktion kann durch geeignete Intubierung minimiert werden, so dass ausschließlich die Sedimentation eine maßgebliche Rolle bei der gezielten Partikelanreicherung haben wird. Im Gegensatz zum Blut handelt es sich bei der Luftatmung um ein Newtonsches Gas mit einer Viskosität von ca.  $10^{-6}$  Pas. Setzt man die maximal auftretenden hydro- bzw. aerodynamischen Kräfte nach Stokes zueinander in das Verhältnis so ergibt sich ( $d_{h,Blut} = 250 \text{ nm}$ ,  $d_{h,Aerosol} = 2 \mu\text{m}$ ,  $v_{Blut} = 0.046 \frac{\text{m}}{\text{s}}$ ,  $v_{Aerosol} = 1.6 \frac{\text{m}}{\text{s}}$ ,  $\eta_{Blut} = 0.0035 \text{ Pas}$ ):

$$\frac{F_{Lunge}}{F_{Blut}} = \frac{\eta_{Aerosol} d_{h,Aerosol} v_{Aerosol}}{\eta_{Blut} d_{h,Blut} v_{Blut}} = 7.95 \times 10^{-2} \quad (4.5)$$

Entsprechend Gleichung 4.5 ist die Strömungskraft in der Blutbahn maximal um den Faktor 12.6 größer als in der Lunge. Aufgrund der größeren magnetischen Partikel in der Aerosolanwendung erhöht sich auch die ausübbare magnetische Kraft auf die Partikel. Nimmt man vereinfachend an, dass die magnetische Kraft proportional zur dritten Potenz des Durchmessers ist, dann ergibt sich für das Verhältniss der magnetischen Kräfte näherungsweise ein Faktor von:

$$\frac{F_{Lunge}}{F_{Blut}} = \left( \frac{0.74 \cdot d_{h,Aerosol}}{d_{h,Blut}} \right)^3 = \left( \frac{0.74 \cdot 2 \mu\text{m}}{250 \text{ nm}} \right)^3 = 207 \quad (4.6)$$

Der in Gleichung 4.6 angegebene Faktor 0.74 berücksichtigt die dichtest mögliche Kugelpackung; die tatsächlich erreichbaren Packungsdichten (mit gängigen Verneblungseinrichtungen) liegen jedoch weit unter 74%. Bei einer Packungsdichte von 10% reduziert sich das Kraftverhältniss bereits auf 0.5. Um den gleichen Faktor erhöht sich allerdings auch die Schwerkraft (wenn man davon ausgeht dass die Masse des Wassers in dem Aerosoltropfen vernachlässigt wird). Ein weiterer wichtiger Punkt bei dem Aerosoltargeting ist die Tatsache, dass die Partikel, sofern sie nicht durch das Magnetfeld angezogen wurden, zweimal das Feld passieren, einmal beim Einatemvorgang und einmal beim Ausatemvorgang, so dass eine doppelte Chance auf Partikeladhesion besteht.

# Kapitel 5

## Targeting Modelle

### 5.1 Analytisches Modell

Zunächst soll ein analytisches Modell für das Targeting von Nanopartikeln im Fluidstrom betrachtet werden. Anhand einer zweidimensionalen Berechnung werden die Partikeltrajektorien für verschiedene Modellparameter berechnet und dargestellt. Vereinfachend wird der Fall betrachtet, bei dem der hydrodynamische Partikelradius  $a$  wesentlich geringer ist als der Gefäßdurchmesser  $h$ , welcher wiederum klein gegen die Größe  $L$  der Magnetspitze ist. Weiterhin wird davon ausgegangen, dass der Abstand zwischen Magnetspitze und Targetregion ebenfalls in der Größenordnung  $O(L)$  liegt. Abbildung 5.1 zeigt eine schematische Darstellung der betrachteten Geometrie. Zur weiteren Vereinfachung werden die Schwerkraft, die Partikelwechselwirkung, der Einfluss der Abweichungen von der idealen Kugelform und der Einfluss der Größenverteilung der Partikel auf die magnetischen Momente vernachlässigt.

#### 5.1.1 Physikalische Grundlagen

Die Kraft auf ein superparamagnetisches Partikel mit dem magnetischen Moment  $\vec{\mu}$  in einem externen magnetischen Flussdichtefeld  $\vec{B}$  ist nach [36] gegeben durch

$$\vec{F}_M = (\vec{\mu} \nabla) \vec{B} \quad (5.1)$$

Die Magnetisierungsvektoren superparamagnetischer Partikel richten sich instantan parallel nach dem externen magnetischen Feld aus ([93]). Wird dieser Effekt berücksichtigt, dann vereinfacht sich Gleichung 5.1 zu

$$\vec{F}_M = \left( \frac{\mu}{\|\vec{B}\|} \nabla \vec{B} \right) \vec{B} = \mu \nabla B \quad (5.2)$$

Sei  $B_0 = \|\vec{B}\|$ . Ist die magnetische Flussdichte des externen Feldes  $B_0$  kleiner als die Sättigungsflussdichte, so ist das magnetische Moment eine Funktion der Flussdichte entsprechend einer Langevinfunktion nach Gleichung 2.1.

Die hydro- bzw. aerodynamische Strömungskraft wird entsprechend dem Gesetz von Stokes für eine laminare Strömung angesetzt. Die Strömungskraft auf ein Partikel mit der Geschwindigkeit  $u$  in einem strömenden Medium mit der Geschwindigkeit  $v(y, z)$  und der

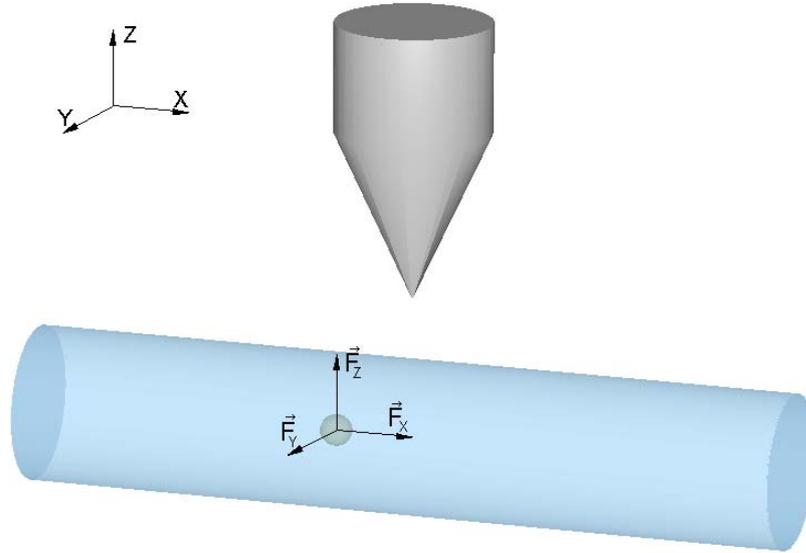


Abbildung 5.1: System für die Modellierung eines typischen Drug-Targeting Problems. Vereinfachend ist hier ein gerader Gefäßabschnitt dargestellt.

mittleren Geschwindigkeit  $\bar{v}$  ist gegeben durch einen Rotations-Paraboloiden (analog zu Gleichung 3.15).

$$\vec{F}_S = -6\pi\eta a [v(y, z) - u] \vec{e}_x \quad (5.3)$$

$$v(y, z) = 2\bar{v} - \frac{8\bar{v}}{h^2} (z^2 + y^2) \quad (5.4)$$

Zusätzlich zur magnetischen Kraft und der Strömungskraft bewegen sich die Partikel auf zufälligen Bahnen aufgrund der Brownschen Molekularbewegung. Der Einfluss der Brownschen Bewegung kann durch die Änderungen des mittleren Abstandsquadrates entsprechend Gleichung 5.5 bestimmt werden.

$$\frac{d\langle r^2 \rangle}{dt} = \frac{kT}{\pi\eta a} \quad (5.5)$$

Dabei bezeichnet  $r$  den zufälligen Abstand zwischen dem Start- und Endpunkt der zufälligen Bewegung. Für Partikel in der Größe von 250 nm ergibt sich eine Brownsche Bewegung ( $T = 300 \text{ K}$ ,  $\eta = 0.0035 \text{ Pa s}$ ) von  $1.5 \times 10^{-12} \frac{\text{m}^2}{\text{s}}$  was gleichbedeutend mit einem vernachlässigbar kleinen Einfluss auf die Diffusionskonstante ist.

### 5.1.2 Bewegungsgleichungen

Die Bewegungsgleichungen für die Bewegung eines Massepunktes der Masse  $m$  und der Dichte  $\rho$  folgen den Newtonschen Gesetzen der klassischen Mechanik. Die an dieser Stelle vorgeschlagenen Bewegungsgleichungen gelten nur in Gefäßen mit hinreichend großem Durchmesser und für eine laminare Strömung - turbulente Strömung macht die Verwendung numerischer Methoden nötig. Befindet sich das Partikel an der Position  $(x, y, z) =$

$(X(t), Y(t), Z(t))$ , dann ergeben sich die Bewegungsgleichungen in den drei Raumrichtungen:

$$\rho \frac{4}{3} \pi a^3 \frac{d^2 X}{dt^2} = \mu \frac{dB}{dx} + 6\pi\eta a \left( v(y, z) - \frac{dX}{dt} \right) \quad (5.6)$$

$$\rho \frac{4}{3} \pi a^3 \frac{d^2 Y}{dt^2} = \mu \frac{dB}{dy} - 6\pi\eta a \frac{dY}{dt} \quad (5.7)$$

$$\rho \frac{4}{3} \pi a^3 \frac{d^2 Z}{dt^2} = \mu \frac{dB}{dz} - 6\pi\eta a \frac{dZ}{dt} \quad (5.8)$$

Die Bewegungsgleichungen werden durch Einführung dimensionsloser Variablen von ihren Benennungen befreit.

$$x = L\hat{x}, \quad y = L\hat{y}, \quad z = L\hat{z} \quad (5.9)$$

$$X = L\xi, \quad Y = h\psi, \quad Z = h\nu \quad (5.10)$$

$$v = \bar{v}\hat{v}, \quad t = \frac{L}{\bar{v}}\hat{t} \quad (5.11)$$

$$B = B_0\hat{B} \quad (5.12)$$

Die dimensionslosen Bewegungsgleichungen mit den dimensionslosen Parametern  $\alpha = \frac{2\rho a^2 \bar{v}}{9\eta L}$ ,  $\beta = \frac{\mu B_0}{6\pi\eta a h \bar{v}}$  und  $\delta = \frac{h}{L}$  lauten dann:

$$\alpha \frac{d^2 \xi}{d\hat{t}^2} = \beta \delta \frac{d\hat{B}}{d\hat{x}} + \left( \hat{v}(\psi, \nu) - \frac{d\xi}{d\hat{t}} \right) \quad (5.13)$$

$$\alpha \frac{d^2 \psi}{d\hat{t}^2} = \beta \frac{d\hat{B}}{d\hat{y}} - \frac{d\psi}{d\hat{t}} \quad (5.14)$$

$$\alpha \frac{d^2 \nu}{d\hat{t}^2} = \beta \frac{d\hat{B}}{d\hat{z}} - \frac{d\nu}{d\hat{t}} \quad (5.15)$$

Die Bewegungsgleichungen werden jeweils an den Stellen  $\hat{x} = \xi$ ,  $\hat{y} = \delta\psi$  und  $\hat{z} = \delta\nu$  betrachtet.

### 5.1.3 Haftung an der Gefäßwand

Als Folge der Partikelbewegung kann es passieren, dass das Partikel der Gefäßwand sehr nahe kommt oder diese sogar berührt. Tritt dieser Fall ein, so gilt das Gesetz von Stokes und damit die oben beschriebenen Bewegungsgleichungen nicht mehr. Damit nun das Teilchen an der Gefäßwand haften bleibt, muss sich ein Kräftegleichgewicht (bzw. ein Potenzialminimum) zwischen den anziehenden und den abstoßenden Kräften einstellen. Neben der magnetischen Kraft welche sowohl anziehend als auch ablösend (Kraftkomponenten in Strömungsrichtung) sein kann, spielen die van der Waals-Kräfte eine wesentliche Rolle als anziehende Kraft. Zusätzlich auftretende Kräfte aufgrund von Doppelschichten wirken nur anziehend, wenn die Partikel und die Gefäßwand unterschiedlich geladen sind oder die Oberflächenabstände so klein sind, dass eine Überlappung der Helmholtz Doppelschicht auftritt ([10]). Doppelschicht- und van der Waals-Kräfte gehören zur Gruppe der Fernkräfte. Die abstoßenden Kräfte wie z.B. Hydrationskräfte und Bornsche Abstoßungskräfte hingegen sind sog. Nahkräfte. Die Summe aller Kräfte führt zu einem Gleichgewichtsabstand der minimal zwischen zwei Feststoffoberflächen möglich ist ([80]). Die bei der

Partikelhaftung entstehenden Kräfte und Spannungen im Kontaktbereich der Oberflächen können zu einer Deformation der beteiligten Haftpartner führen ([80]). Dieser Effekt kann berücksichtigt werden, indem man annimmt dass die Hertzschen Theorie ([31]) auch für die Flächenpressung von deformierbaren, kugelförmigen Partikeln gilt ([80]). Aus dieser Annahme resultiert eine Abflachung der elastischen Kugel verbunden mit einem kleineren minimalen Haftabstand.

Wie bereits angedeutet, besteht ein komplexer Zusammenhang zwischen den Haftkräften und einer Reihe von chemischen und biologischen Parametern. Diese Komplexität macht es unmöglich die auftretenden Kräfte exakt zu bestimmen; eine näherungsweise Abschätzung der Kräfte ist nur für ideale Systeme mit ideal glatten Oberflächen möglich.

### Van der Waals-Kräfte

Für Partikel die sich an einer glatten Oberfläche angelagert haben ist die anziehende van der Waals-Kraft maßgeblich:

$$F = \frac{A_{123}a}{6z_0^2} \quad (5.16)$$

Dabei ist  $z_0$  der minimal mögliche Oberflächenabstand welcher typischerweise zwischen 4 Å und 10 Å liegt.  $A_{123}$  bezeichnet die Hamakerkonstante der beiden Haftpartner 1 und 3 in Gegenwart eines Mediums 2. Die Hamakerkonstante liegt für suspendierte magnetische Nanopartikel, je nach Medium, im Bereich zwischen  $0.3 - 3 \cdot 10^{-19}$  J ([33], [69], [90]). Damit ergibt sich eine Kraft in z-Richtung (Koordinatensystem siehe Abbildung 5.1), für Nanopartikel mit einer Größe von ca. 250 nm zwischen  $10^{-9}$  N und  $4 \times 10^{-8}$  N.

### Doppelschichtkräfte

Die bereits beschriebene Doppelschichtkraft zwischen zwei Nanopartikeln kann im Grunde auch auf die Interaktion zwischen Nanopartikel und Endothelzelle übertragen werden. Allerdings sind die Membran- und Oberflächeneigenschaften der Zellen nicht in dem Umfang bekannt, so dass eine rechnerische Berücksichtigung im Detail nur näherungsweise möglich ist.

### Abstoßungskräfte nach Born

Um eine Gleichgewichtslage zu erreichen müssen bei sehr enger Annäherung zwischen Festkörpern Abstoßungskräfte, sog. Bornsche Abstoßungskräfte auftreten. Sie haben ihren Ursprung in der gegenseitigen Durchdringung der Elektronenhüllen der einzelnen Atome. Aufgrund der dadurch fehlenden Abschirmung treten sehr starke aber auch sehr kurzreichweitige Abstoßungskräfte auf. Nach [68] kann die Wechselwirkungsenergie zwischen einer kleinen Kugel und einer Platte mit einem Lennard-Jones Potenzial beschrieben werden. Gleichung 5.17 gibt dieses Potenzial an, wobei  $\sigma$  der Kollisionsradius (nach [68] gilt  $\sigma \approx 0.5 - 1$  nm) und  $z$  der Abstand von der Oberfläche ist.

$$V_B = \frac{A_{123}a \cdot \sigma^6}{1260 \cdot z^7} \quad (5.17)$$

Damit ergibt sich für Nanopartikel mit einem Durchmesser von ca. 250 nm eine abstoßende Kraft bei  $z = 4$  Å in der Größenordnung von  $-5 \times 10^{-9}$  N.

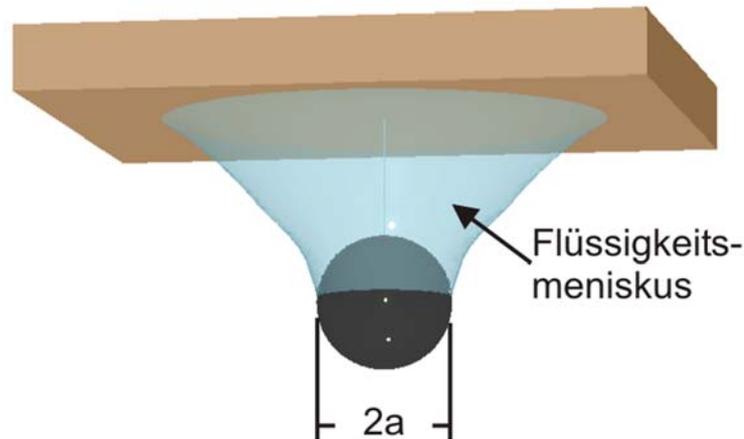


Abbildung 5.2: Flüssigkeitsmeniskus zwischen Partikel und Wand

### Kapillarkräfte

Kapillarkräfte sind die Kräfte, welche auftreten wenn sich ein Flüssigkeitsmeniskus zwischen Partikel und Gefäß ausbildet. Naturgemäß können diese Kräfte im Blutkreislauf nicht auftreten, müssen allerdings für das Targeting von Aerosolen in der Lunge aufgrund der wasserhaltigen Aerosolpartikel berücksichtigt werden. Abbildung 5.2 zeigt eine schematische Abbildung des Systems: Partikel, Gefäßwand und Flüssigkeitsmeniskus. Sei  $\gamma$  die Oberflächenspannung des Mediums (Wasser  $\gamma = 0.07275 \frac{\text{N}}{\text{m}}$  bei  $25^\circ\text{C}$ ) und  $\alpha$  der Benetzungswinkel dann gilt für die Kapillarkräfte in  $z$ -Richtung:

$$F_K = 4\pi a\gamma (\sin^2 \alpha + 1) \quad (5.18)$$

Für typische Aerosolpartikel mit  $a = 1.5 \mu\text{m}$  ergibt sich eine Kapillarkraft in der Größenordnung von  $10^{-6}$  N.

### Ablösung von Partikeln

Während das Ablösen von Partikeln in vielen Bereichen der Technik (z.B. Filtertechnik, Bautechnik, etc.) von großer Bedeutung ist und in vielen Arbeiten zum Teil sehr grundlegend behandelt wurde ([90]), ist es für das aktive Targeting von Partikeln mit Medikamenten dringend notwendig eine Ablösung von der Gefäßwand zu verhindern. Ein Ablösen von Partikeln durch Anhebung, Gleiten oder Wegrollen ist nur dann möglich wenn die äußeren Ablösekräfte größer als die anziehenden Kräfte werden. Da sich van der Waals-Kräfte und Abstoßungskräfte weitgehend die Waage halten, kommt als Ablösekraft nur eine Strömungskraft resultierend aus einem Schergradienten aufgrund der Fluid- oder Aerosolströmung in Frage. Sei  $\alpha$  das Verhältnis von Ablösekraft  $F_{ab}$  und Adhäsionskraft  $F_{ad}$ :

$$\alpha = \frac{F_{ab}}{F_{ad}} \quad (5.19)$$

$\alpha$  kann im Falle des Weggleitens als ein Reibungskoeffizient betrachtet werden, der nach ([90]) im Bereich zwischen 10 und 50 liegt. Aus Experimenten erhält man eine Größenord-

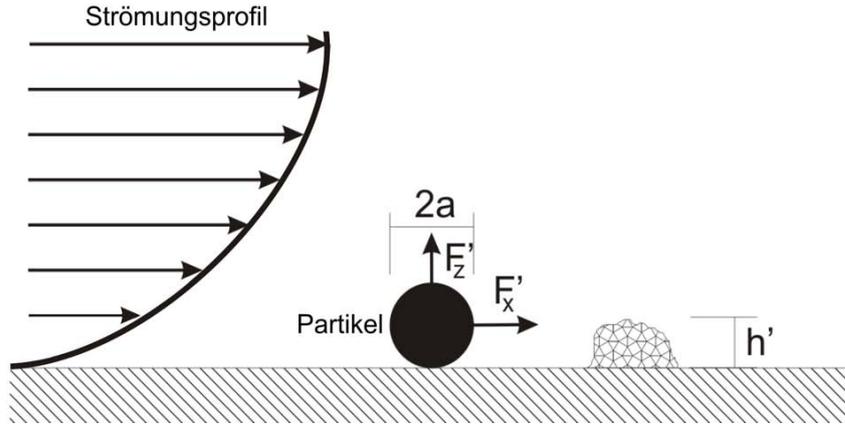


Abbildung 5.3: Partikelhaftung und -ablösung

nung für  $\alpha$  zwischen  $10^{-2}$  und  $10^{-3}$  für Partikel im Größenbereich von  $5 \mu\text{m}$  ([90], [80]). Mit kleiner werdender Partikelgröße steigt  $\alpha$ . Abbildung 5.3 zeigt das betrachtete System.

Unter der Annahme einer schleichenden Umströmung ergeben sich die folgenden Kräfte und Drehmomente für eine Kugel, welche sich auf einem ebenen Untergrund befindet ([25], [62]).

$$F'_x = 6\pi\eta av(y, z) k_1 \quad (5.20)$$

$$F'_z = 0 \quad (5.21)$$

$$M = 4\pi\eta a^2 v(y, z) k_2 \quad (5.22)$$

Die Zahlenwerte für die beiden Korrekturfaktoren  $k_1 = 1.7009$  und  $k_2 = 0.943993$  beinhalten den Einfluss der Wandnähe ([62]). Berücksichtigt man die Rauigkeit der Gefäßoberfläche durch eine mittlere Rauigkeit  $h'$  sowie die Ablösekräfte und -momente der Gleichungen 5.20 bis 5.22 dann ergibt sich ([79]):

$$F_{Ab,x} = F'_x + \frac{M}{a - h'} \quad (5.23)$$

$$F_{Ab,z} = F'_z - \frac{M}{\sqrt{a^2 - (a - h')^2}} \quad (5.24)$$

Die hier dargestellten Überlegungen gelten sinngemäß aufgrund der Rotationssymmetrie auch für ein Haften der Partikel an einer beliebigen Stelle des Gefäßes. Das oben vorgestellte Haftungsmodell wurde von Rubin ([70]) experimentell für Reynoldszahlen bis 30 untersucht, wobei er allerdings kein messbares Drehmoment feststellen konnte. Demnach gilt für die Ablösekräfte mit der kinematischen Viskosität des Mediums  $\nu$  und der Dichte des Mediums  $\rho$ :

$$F'_x = 6\pi\eta av(0, a) \cdot k_1 \quad (5.25)$$

$$\text{mit } k_1 = 2.268 \quad (5.26)$$

$$F'_z = -5.48 \cdot \left( \frac{v(0, a) \cdot 2a}{\nu} \right)^{-0.51} \frac{\rho}{2} \cdot v(0, a) \cdot a^2 \cdot \pi \quad (5.27)$$

Für die weitere Betrachtung wird das Drehmoment des Partikels vernachlässigt. Die kinematische Viskosität ist der Quotient aus dynamischer Viskosität und der Dichte. Nimmt man eine Blutdichte von  $1 \frac{\text{kg}}{\text{m}^3}$  und einen Partikelradius von 125 nm an, so ergibt sich aus den Gleichungen 5.25 und 5.27 die Größenordnung der Ablösekräfte zu  $F_{Ab,x} = F'_x \approx 10^{-8}$  N und  $F_{Ab,z} = F'_z \approx -10^{-11}$  N. Die Ablösekraft in z-Richtung ist im Vergleich zu der van der Waals-Kraft zwischen Partikel und Gefäßwand mehrere Größenordnungen kleiner und kann demnach vernachlässigt werden. Ganz im Gegenteil dazu muss die Ablösekraft in Strömungsrichtung bei der weiteren Betrachtung berücksichtigt werden.

#### 5.1.4 Haftbedingung an der Gefäßwand

Die Haftbedingung für ein Partikel an der Gefäßwand erhält man aus dem Kräftegleichgewicht zwischen der magnetischen Kraft und der Ablösekraft (jeweils in x-Richtung) nach Gleichung 5.25. In bennungsbehafteten Variablen lautet die Bedingung für ein Kräftegleichgewicht

$$\mu \frac{dB}{dx} = -6\pi\eta av(0, a) \cdot k_1 \quad (5.28)$$

Nach Übergang zu dimensionslosen Variablen lautet die Gleichgewichtsbedingung dann:

$$\beta\delta \frac{d\hat{B}}{d\hat{x}} = -k_1 \cdot \hat{v}\left(0, \frac{a}{h}\right) \quad (5.29)$$

Zur Bestimmung der stabilen Gleichgewichte ist es sinnvoll die Gleichgewichtsfunktion  $G(\hat{x})$  wie folgt einzuführen:

$$G(\hat{x}) = \frac{d\hat{B}}{d\hat{x}} + \frac{k_1}{\beta\delta} \hat{v}\left(0, \frac{a}{h}\right) \quad (5.30)$$

Das System befindet sich im Gleichgewicht wenn gilt  $G(\hat{x}) = 0$ .

#### 5.1.5 Zusätzliche Modellparameter

##### Nicht-kugelförmige Partikel

Weichen die Partikel von der idealen Kugelform ab, so muss die Kraft von Stokes mit einem dynamischen Formkorrekturfaktor  $\Omega$  versehen werden ([14]).

$$\vec{F}_S^* = 3\pi\eta d_h \Omega \vec{v} \quad (5.31)$$

Dieser Korrekturfaktor beeinflusst zusätzlich den aerodynamischen Durchmesser von Aerosolpartikeln wie folgt:

$$d_a = \sqrt{\frac{\rho}{\Omega}} d_p \quad (5.32)$$

Für eine zylindrische Form liegt der Korrekturfaktor zwischen 1.01 und 1.14. Ein Würfel hätte einen Korrekturfaktor von 1.08.

### Cunninghamsche Gleitkorrektur

Speziell für das Aerosoltargeting kann man bei Partikeln kleiner als  $10\ \mu\text{m}$  aufgrund der geringen Viskosität nicht mehr davon ausgehen, dass die Differenzgeschwindigkeit zwischen Aerosolstrom und Partikel null ist. Somit bedarf die Berechnung der Kräfte nach Stokes eines Korrekturfaktors, den *Cunninghamschen Korrekturfaktor*  $C_c$  ([14]). Durch Einführung eines größenabhängigen Korrekturfaktors ergibt sich eine modifizierte Form der Strömungskraft nach Stokes zu:

$$\vec{F}_S^* = \frac{3\pi\eta d_h}{C_c} \vec{v} \quad (5.33)$$

Der Korrekturfaktor ist dabei durch die Knudsen-Zahl  $Kn$ , dem Verhältnis aus mittlerer freier Weglänge  $\lambda$  und dem Partikeldurchmesser  $d_h$ , empirisch gegeben durch ([14],[16]):

$$C_c = 1 + Kn \cdot \left[ A_1 + A_2 \exp\left(-\frac{A_3}{Kn}\right) \right] \quad (5.34)$$

Mit den Parametern  $A_1 = 1.257$ ,  $A_2 = 0.4$  und  $A_3 = 1.1$  ([16]) und der Knudsen-Zahl:

$$Kn = \frac{2\lambda}{d_h} \quad (5.35)$$

Für die Betrachtung von Gasströmungen kann die mittlere freie Weglänge aus der kinetischen Gastheorie durch Gleichung 5.36 bestimmt werden.

$$\lambda = \nu \sqrt{\frac{\pi M_{mol}}{2kTN_A}} \quad (5.36)$$

Mit der kinematischen Viskosität des Gases  $\nu$ , der Avogadarokonstante  $N_A$ , der absoluten Temperatur  $T$  und der molaren Masse des Gases  $M_{mol}$ . Bei strömenden Flüssigkeiten kann in der Regel auf die Berücksichtigung des Cunninghamaschen Korrekturfaktors verzichtet werden. Die mittlere freie Weglänge der Atemluft beträgt bei 300 K ( $\nu = 15 \cdot 10^{-6} \frac{\text{m}^2}{\text{s}}$ ,  $M_{mol} = 28.9634 \text{ g mol}^{-1}$ ) ca.  $6.4 \times 10^{-8} \text{ m}$ . Daraus resultiert für  $d_h = 3\ \mu\text{m}$  eine Knudsen-Zahl von  $Kn = 4.3 \times 10^{-2}$ . Das Verhältnis aus bereinigter Strömungskraft und der direkten Kraft nach Stokes ist gegeben durch Gleichung 5.37.

$$\frac{F_S^*}{F_S} = 0.95 \quad (5.37)$$

Bei Aerosolpartikeln mit einem Durchmesser von ca.  $3\ \mu\text{m}$  beträgt der Einfluss des Cunninghamaschen Korrekturfaktors nur noch ca. 5%.

### Polydispersität

Hebt man die Einschränkung der Monodispersität auf und beschreibt man die Partikel als polydispers, so ändern sich nahezu alle Partikeleigenschaften. Für die Targetingmodelle wie sie hier beschrieben werden, hat die Polydispersität vor allem eine Auswirkung auf die magnetischen Momente und damit auf die magnetische Kraft und auf die Strömungskraft. Vom physiologischen Standpunkt müssen allerdings zu große Partikel unbedingt verhindert werden, da sonst Gefäßverschlüsse auftreten können. Die Größenverteilung der Partikel wurde mit einem Zetasizer ZS3000 der Fa. Malvern gemessen. Abbildung 5.4 zeigt eine typische Größenverteilung von Nanopartikeln mit einem Durchmesser von ca.

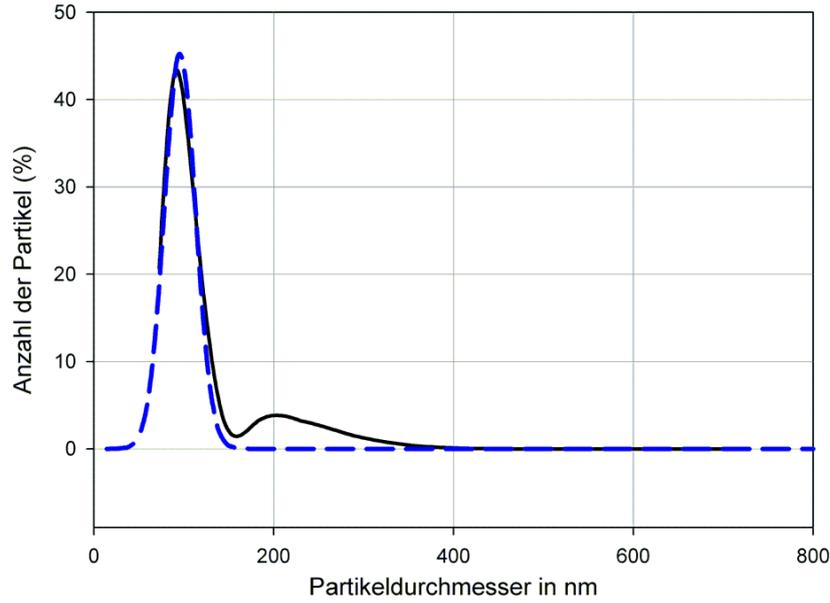


Abbildung 5.4: Gemessene Größenverteilung der Partikel (schwarz) und interpolierte Gauss-Kurve (blau).

$2a = 100$  nm. Die Größenverteilung der Partikel kann durch eine Gaussverteilung entsprechend Gleichung 5.38 beschrieben werden. In der Abbildung ist der Prozentsatz der Partikel mit dem entsprechenden Durchmesser angegeben. Die Parameter für Gleichung 5.38 sind  $b_0 = 45.3839$ ,  $b_1 = 17.3672$  nm und  $a_0 = 95.8697$  nm.

$$\frac{N}{N_0} = b_0 \exp\left(-\frac{a - a_0}{b_1}\right) \quad (5.38)$$

### Brownsche und scher-induzierte Diffusion

Da es sich bei Blut um eine korpuskuläre Flüssigkeit handelt, sind Zusammenstöße der einzelnen Blutkörperchen sowohl untereinander als auch mit den injizierten Partikeln möglich. Diese Kollisionen erzeugen eine, der Brownschen Diffusion überlagerte Scherraten-induzierte Diffusionsbewegung ([27]). Der Diffusionskoeffizient der Brownschen Diffusion kann durch die Einsteinrelation in Abhängigkeit des Partikelradius  $a$ , der Temperatur  $T$ , der Boltzmannkonstante  $k$  und der Viskosität  $\eta$  bestimmt werden.

$$D_{Br} = \frac{kT}{6\pi\eta a} \quad (5.39)$$

Die auftretenden Kollisionen zwischen den einzelnen Partikeln und den Blutbestandteilen erhöhen dann insgesamt die zufällige Diffusionsbewegung und es tritt eine, von der Scherrate abhängige, Diffusion mit der Diffusionskonstanten  $D_{Sh}$  auf.

$$D_{Sh} = K_{Sh} r_{RBC}^2 \dot{\gamma} \quad (5.40)$$

In Gleichung 5.40 ist  $r_{RBC} = 4.2 \mu\text{m}$  der Radius eines roten Blutkörperchens und  $K_{Sh} = 0.05$  ein dimensionsloser Koeffizient der in der Vergangenheit bereits mehrfach experimentell untersucht wurde ([27]). Die Scherrate folgt aus dem Schertensor entsprechend den Gleichungen 3.11 und 3.12. Für eine bessere Beurteilung der beiden Diffusionsarten wird jeweils eine Peclet-Zahl eingeführt, welche für die Brownsche Diffusion und die Scherdiffusion lauten:

$$Pe_{Br} = \frac{6\bar{v}L\pi\eta}{kT} \quad (5.41)$$

$$Pe_{Sh} = \frac{LR}{3K_{Sh}r_{RBC}^2} \quad (5.42)$$

Ist die Peclet-Zahl klein, dann muss die entsprechende Diffusionsart in der Partikelbewegung berücksichtigt werden. Eine Ablenkung der Partikel aus der Strömung und eine daraus folgende Anreicherung kann nur dann erfolgen, wenn gilt

$$\frac{\alpha}{\delta} \geq 1 \quad (5.43)$$

Mit dem Größenverhältniss von Gefäßradius  $R$  zu Gefäßlänge  $L$

$$\delta = \frac{R}{L} \quad (5.44)$$

sowie der dimensionslosen magnetischen Kraft  $\alpha$

$$\alpha = \frac{F_{mag}}{6\pi\eta a\bar{v}} \quad (5.45)$$

Die scherinduzierte Diffusionsbewegung muss dann berücksichtigt werden, wenn gilt

$$\alpha\delta Pe_{Sh} \leq 1 \quad (5.46)$$

### 5.1.6 2-dimensionales Modell

#### Newtonsche, laminare Strömung

Auf Basis der zuvorbeschriebenen Gleichungen wird nun ein zweidimensionales Targetingmodell untersucht (x-z-Ebene mit der x-Richtung als Strömungsrichtung - Abbildung 5.5). Aus Gründen der Vereinfachung wird zunächst mit einer konstanten Viskosität des strömenden Mediums gerechnet. In diesem Modell wird die felderzeugende Polschuhspitze eines Permanentmagneten als ein magnetisches Dipolfeld angenähert. Diese Näherung ist gültig wenn sich der Aufpunkt weit genug entfernt von dem Magneten befindet ([67]). Das magnetische Feld eines Dipols ist gegeben durch

$$B_x = \frac{\mu_0 M}{4\pi} \left( \frac{3 \cos \Theta \sin \Theta}{r^3} \right) \quad (5.47)$$

$$B_z = \frac{\mu_0 M}{4\pi} \left( \frac{3 \cos^2 \Theta - 1}{r^3} \right) \quad (5.48)$$

mit der Magnetisierung  $M = \frac{B_r V}{\mu_0}$ . ( $B_r$  = Remanenz des verwendeten Permanentmagneten,  $V$  = Volumen des Magneten und  $\mu_0$  = Permeabilität des Vakuums).  $r$  bezeichnet den Aufpunkt  $A(x, z)$  von dem Dipol und  $\Theta$  den Winkel zwischen dem Aufpunkt

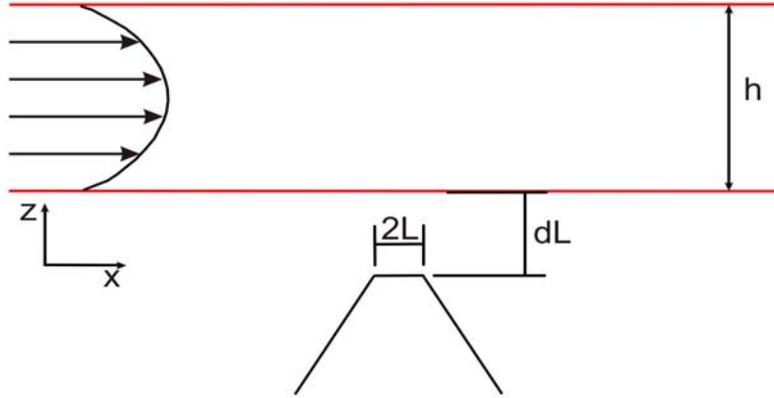


Abbildung 5.5: Schematische Darstellung des Systems für das 2-dimensionale analytische Problem.

und der  $z$ -Achse. Es gilt unter Berücksichtigung der Koordinatentransformationen  $r^2 = (x-L)^2 + (z+dL)^2$ ,  $\cos \Theta = \frac{z}{r}$  und  $\sin \Theta = \frac{x}{r}$  für den Flussdichtegradient in normierten Einheiten ( $z = L\delta\nu$ ,  $x = L\xi$ ):

$$\begin{bmatrix} \frac{d\hat{B}}{d\hat{x}} \\ \frac{d\hat{B}}{d\hat{z}} \end{bmatrix} = \frac{1}{\sqrt{B_x^2 + B_z^2}} \nabla \left( \sqrt{B_x^2 + B_z^2} \right) \quad (5.49)$$

Die Ableitungen sind analytisch durchführbar. Aufgrund der kleinen Masse der Partikel kann die Trägheitskraft, zumindest für das Targeting in der Blutbahn, vernachlässigt werden, d.h. die zweiten Ableitungen des Ortes nach der Zeit verschwinden. Für die Strömungsgeschwindigkeit wird ein laminares Strömungsprofil angenommen. Dieses Profil geht nach Normierung über in die Gleichung

$$\hat{v} = 6\nu(1 - \nu) \quad (5.50)$$

Insgesamt vereinfachen sich die Bewegungsgleichungen zu:

$$\frac{d\xi}{d\hat{t}} = \beta\delta \frac{d\hat{B}}{d\hat{x}} + 6\nu(1 - \nu) \quad (5.51)$$

$$\frac{d\nu}{d\hat{t}} = \beta \frac{d\hat{B}}{d\hat{z}} \quad (5.52)$$

Die Bewegungsgleichungen werden jeweils an den Stellen  $\hat{x} = \xi$  und  $\hat{z} = \delta\nu$  ausgewertet. Die Gleichungen 5.51 und 5.52 werden numerisch berechnet und in den folgenden Abbildungen graphisch dargestellt. Die zugehörigen Parameter sind in Tabelle 5.1 aufgelistet. Mit diesen Zahlenwerten ergeben sich die Parameter  $\beta = 7 \times 10^{-3}$  und  $\delta = 0.02$ .

Abbildung 5.6 zeigt die Partikeltrajektorien bei verschiedenen Abständen der Feldquelle  $d$  von dem betrachteten Gefäß. Mit zunehmendem Abstand des Magneten von dem Gefäß nimmt die Anzahl der ankommenden Partikel schnell ab.

$\mu$	$10^{-15} \text{ A m}^2$
$B_0$	1.7 T
$\eta$	0.0035 Pa.s
$a$	125 nm
$h$	2 mm
$d$	0.7
$L$	10 cm
$\bar{v}$	$15 \frac{\text{mm}}{\text{s}}$

Tabelle 5.1: Berechnungsparameter

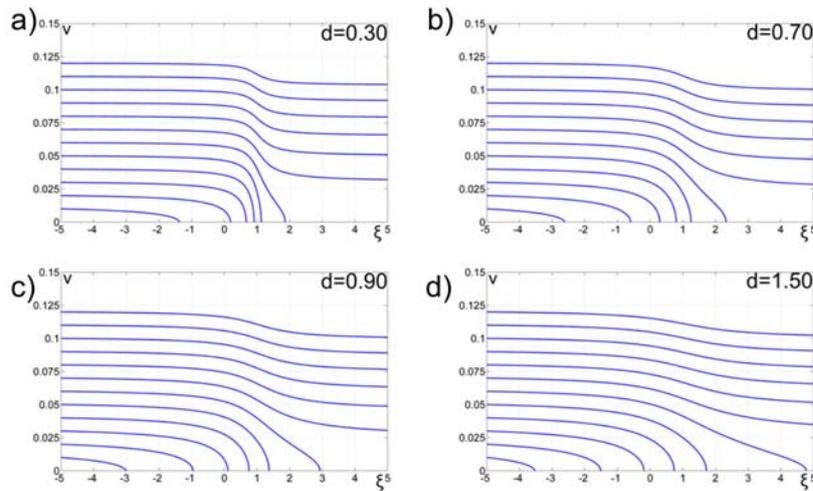


Abbildung 5.6: Berechnete Partikeltrajektorien in einem Dipolfeld für ein statisches, laminares Strömungsprofil einer newtonschen Flüssigkeit.

### Nicht-newtonsche, laminare Strömung

Zur Modellierung des nicht-newtonschen Verhaltens der Strömung wird für das analytische Modell eine Potenzabhängigkeit nach Gleichung 3.8 verwendet. Für die Herleitung des Geschwindigkeitsprofils wird die Geometrie aus Abbildung 5.7 betrachtet. Die Strömung breitet sich dabei in x-Richtung aus. Das betrachtete Gefäß hat die Länge  $L$  und zwischen Ein- und Ausgang liegt der Druckunterschied  $\Delta p$  an. In einem zylindrischen Rohr gilt für newtonsche Flüssigkeiten mit der Viskosität  $\eta$  die Scherrate  $\dot{\gamma} = \eta \frac{dv_x}{dz}$ . Wird nun eine nicht-newtonsche Flüssigkeit durch das *power law* modelliert so ergibt sich die Scherrate zu ([85]):

$$\dot{\gamma} = K \left| \frac{dv_x}{dz} \right|^{n-1} \frac{dv_x}{dz} \quad (5.53)$$

Da auf der Mittellinie der Strömung eine endlich Scherrate vorherrschen muss, ist folgende Randbedingung notwendig:

$$\dot{\gamma} = -\frac{\Delta p z}{2L} \quad (5.54)$$

Da die Strömungsgeschwindigkeit zum Rand hin abnehmen muss, gilt weiterhin  $\left| \frac{dv_x}{dz} \right| =$

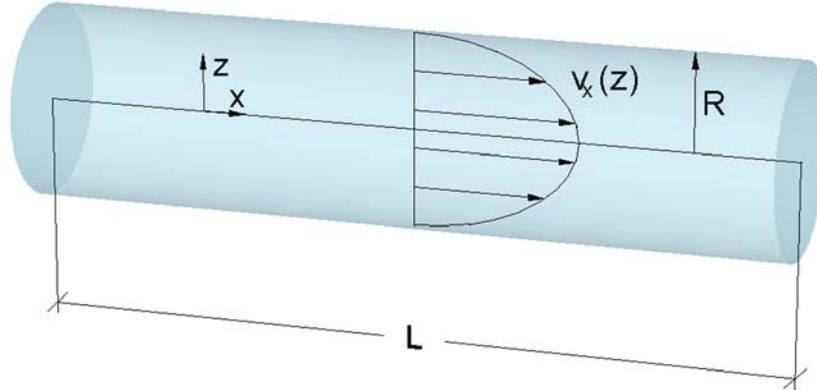


Abbildung 5.7: Koordinatensystem bei der Ermittlung des nicht-newtonschen Strömungsprofils.

$-\frac{dv_x}{dz}$ . Aus Gleichung 5.53 und 5.54 folgt

$$\frac{dv_x}{dz} = - \left( \frac{\Delta p z}{2KL} \right)^{\frac{1}{n}} z^{\frac{1}{n}} \quad (5.55)$$

Die Integration von Gleichung 5.55 und die Verwendung der *no-slip* Randbedingung führt dann zu dem nicht-newtonschen Strömungsprofil.

$$v_x(z) = \left( \frac{\Delta p z}{2KL} \right)^{\frac{1}{n}} \left( \frac{z}{1 + \frac{1}{n}} \right) \left[ 1 - \left( \frac{z}{R} \right)^{1 + \frac{1}{n}} \right] \quad (5.56)$$

Die mittlere Geschwindigkeit  $\bar{v}$  ist der Quotient aus Volumenstrom und Kreisfläche und ergibt sich zu:

$$\bar{v} = \left( \frac{1}{2} \right)^{\frac{1}{n}} R^{\frac{1}{n} + 1} \frac{n}{3n + 1} \left( \frac{1}{KL} \Delta p \right)^{\frac{1}{n}} \quad (5.57)$$

und durch Kombination von Gleichung 5.56 und 5.57 kann das Strömungsprofil in Abhängigkeit von der mittleren Geschwindigkeit dargestellt werden als:

$$v_x(z) = \frac{\bar{v} \pi R^2}{R^{\frac{3n+1}{n}}} \cdot \frac{3n + 1}{n\pi} z^{\frac{1}{n}} \left( \frac{z}{1 + \frac{1}{n}} \right) \left[ 1 - \left( \frac{z}{R} \right)^{1 + \frac{1}{n}} \right] \quad (5.58)$$

Durch Normierung (und  $2R = h$ ) ergibt sich die dimensionslose Strömungsgeschwindigkeit zu

$$\hat{v} = \frac{3n + 1}{(n + 1) \left( \frac{1}{2} \right)^{1 + \frac{1}{n}}} v^{\frac{n+1}{n}} \left[ 1 - (2v)^{\frac{1}{n} + 1} \right] \quad (5.59)$$

Abbildung 5.8 zeigt die Partikeltrajektorien für verschiedene Abstände zwischen Magnetfeldspitze und Gefäß.

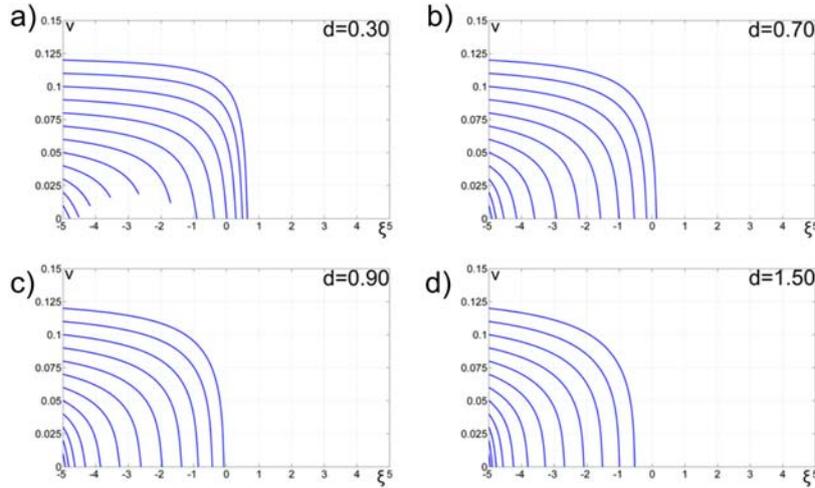


Abbildung 5.8: Berechnete Partikeltrajektorien in einem Dipolfeld für ein statisches, laminares Strömungsprofil einer nicht-newtonschen Flüssigkeit.

### Oszilierendes Strömungsverhalten in starren Gefäßen

Der Einfluss einer oszillierenden Strömung auf das Geschwindigkeitsprofil innerhalb des Gefäßes wird durch die Womersley-Zahl ([85])  $\alpha = R\sqrt{\frac{\omega}{\nu}}$  beschrieben. Mit dem Gefäßradius  $R$ , der Kreisfrequenz  $\omega$  der Oszillation und der kinematischen Viskosität  $\nu$ . Ist die Womersley-Zahl groß gegen 1 so ist mit nennenswerten Änderungen im Strömungsprofil zu rechnen. Im menschlichen Körper werden Womersley-Zahlen bis 22 in der Aorta erreicht. In den größeren (bis ca. 5 mm) Arterien liegt die Womersley-Zahl im Bereich zwischen 1 und 3. Die Womersley-Zahl nimmt mit der Entfernung der Arterie von dem Herzen ab. Gleichung 3.52 kann umgeschrieben werden zu ([85])

$$v_{x,\phi}(z) = \operatorname{Re} \left\{ \frac{A^*}{j\omega\rho} \left( 1 - \frac{J_0\left(j^{\frac{3}{2}}\alpha\frac{z}{R}\right)}{J_0\left(j^{\frac{3}{2}}\alpha\right)} \exp(j\omega t) \right) \right\} \quad (5.60)$$

Dabei bezeichnet  $A^*$  den Druckunterschiedgradient  $\frac{\Delta p}{L}$ ,  $\rho$  die Fluidichte und  $\frac{\omega t}{360^\circ}$  den Phasenwinkel. Eine normierte Darstellung von Gleichung 5.60 ist

$$\hat{v}_\phi = \operatorname{Re} \left\{ \frac{1}{j} \left( 1 - \frac{J_0\left(2j^{\frac{3}{2}}\alpha\nu\right)}{J_0\left(j^{\frac{3}{2}}\alpha\right)} \exp(j\omega t) \right) \right\} \quad (5.61)$$

Abbildung 5.9 zeigt die normierte Darstellung des Geschwindigkeitsprofils für  $\alpha = 3$ .

Eine Taylorreihenentwicklung für die komplexe Besselfunktion  $J_0(x) = 1 - \frac{x^2}{2^2} + \frac{x^4}{2^4 2!} - \frac{x^6}{2^6 (3!)^2} + \dots$  führt für kleine  $\alpha < 1$  zu einem cosinoiden Strömungsprofil ([85]) in entdimensionalierter (Schreibweise  $\omega t = \hat{t}$ ) zu

$$\hat{v} = 6\nu(1 - \nu) \cos(\hat{t}) \quad (5.62)$$

Das tatsächlich vorherrschende Strömungsprofil ist, entsprechend den Gleichungen 3.47 und 3.48, die Überlagerung von zeitlich konstantem und oszillierendem Strömungsprofil.

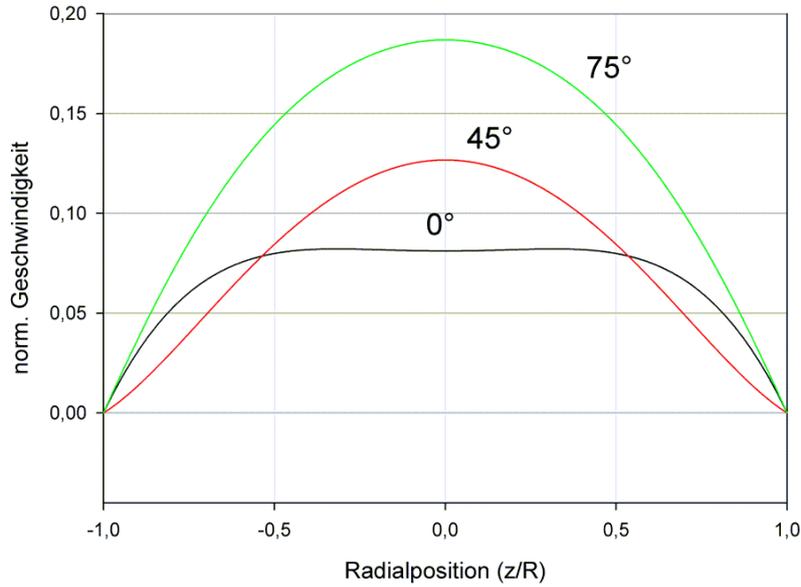


Abbildung 5.9: Strömungsprofil ( $f = 1\text{ Hz}$ ) über der normierten radialen Position für verschiedene Phasenwinkel und für eine Womersley-Zahl von 3.

Gleichung 5.63 gibt das Strömungsprofil für ein newtonsches Fluid und Gleichung 5.64 für ein nicht-newtonsches Fluid für Womersley-Zahlen größer als 1 an.

$$\hat{v} = 6\nu(1 - \nu) + \hat{v}_\phi \tag{5.63}$$

$$\hat{v} = \frac{3n + 1}{(n + 1) \left(\frac{1}{2}\right)^{1 + \frac{1}{n}}} \nu^{\frac{n+1}{n}} \left[ 1 - (2\nu)^{\frac{1}{n} + 1} \right] + \hat{v}_\phi \tag{5.64}$$

Die Simulationsergebnisse der Gleichungen 5.63 und 5.64 sind in den Abbildungen 5.10 und 5.11 dargestellt.

Der Einfluss der pulsierenden Strömung nimmt mit dem Durchmesser der Zielarterien ab und ist im Tumorgewebe praktisch nicht mehr vorhanden ([85]).

### **Einfluss der Modellparameter**

Der Einfluss der Modellparameter  $\beta$  und  $\delta$ , sowie der Zusammenhang zwischen dem Abstand  $d$  und der Anzahl der festgehaltenen Partikel sind in den Abbildungen 5.12, 5.13 und 5.14 dargestellt.

Aus den Abbildungen 5.12 und 5.13 kann abgelesen werden, dass die Anzahl der, durch das Magnetfeld festgehaltenen, Partikel mit zunehmendem Parameter  $\beta$  steigt. Eine Vergrößerung von  $\beta$  kann beispielsweise durch größere Partikel mit dem damit verbundenen größeren magnetischen Moment, welches proportional mit der dritten Potenz des Durchmessers steigt, erreicht werden. Eine Verringerung von  $\beta$  erzielt man durch eine schnellere Strömungsgeschwindigkeit. Der Einfluss des Parameters  $\delta$  hingegen ist vernachlässigbar. Abbildung 5.14 zeigt den Zusammenhang von Strömungsprofil, Abstand und Retentionsmenge für stationäre Strömungen. Der Einfluss des pulsierenden Strömungsprofils ist für

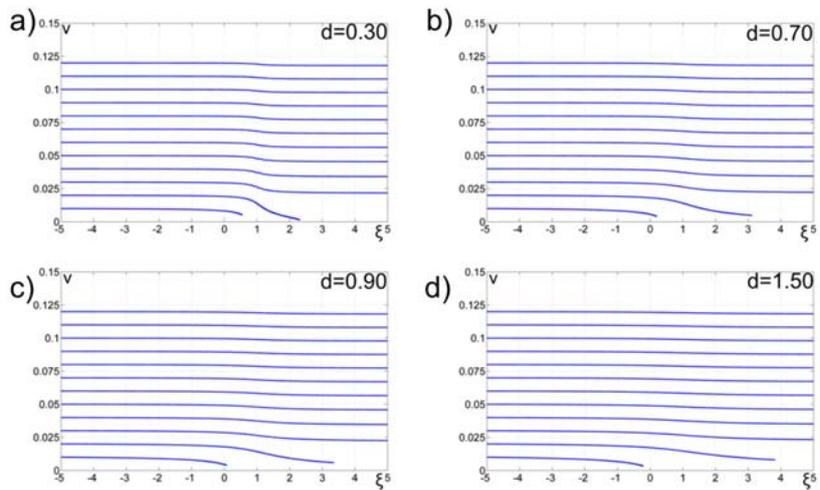


Abbildung 5.10: Berechnete Partikeltrajektorien in einem Dipolfeld für ein pulsierendes, laminares Strömungsprofil einer newtonschen Flüssigkeit.

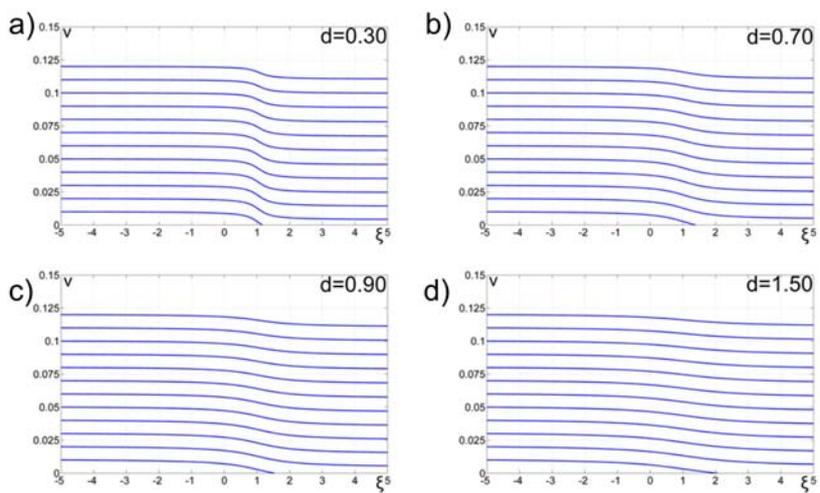


Abbildung 5.11: Berechnete Partikeltrajektorien in einem Dipolfeld für ein pulsierendes, laminares Strömungsprofil einer nicht-newtonschen Flüssigkeit.

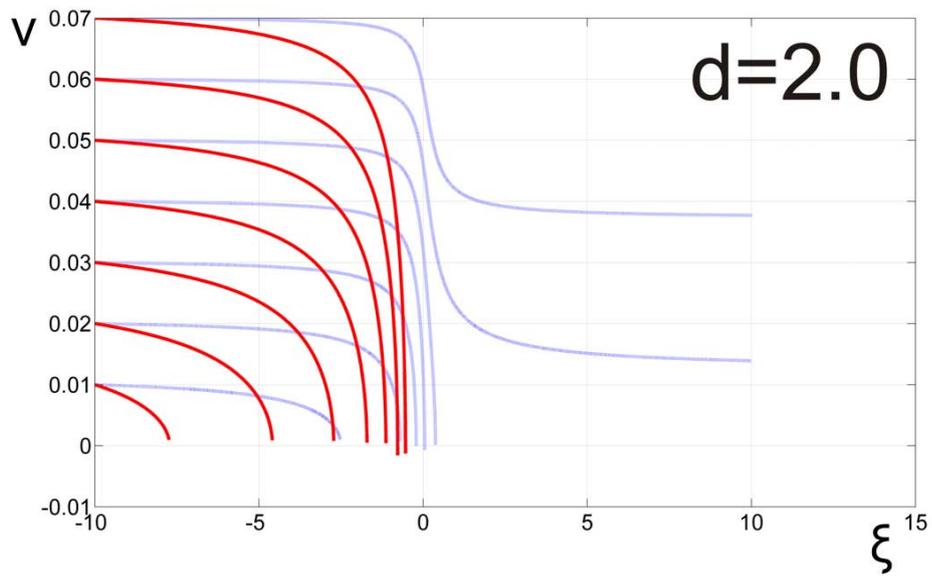


Abbildung 5.12:  $\beta = 0.0007$  (blau) und  $\beta = 0.007$  (rot).

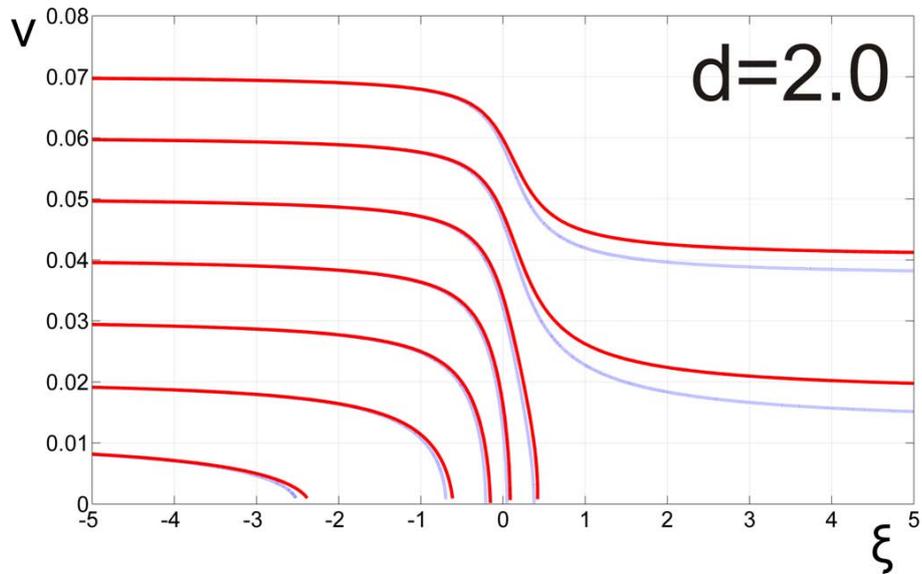


Abbildung 5.13:  $\delta = 0.04$  (blau) und  $\delta = 4$  (rot)

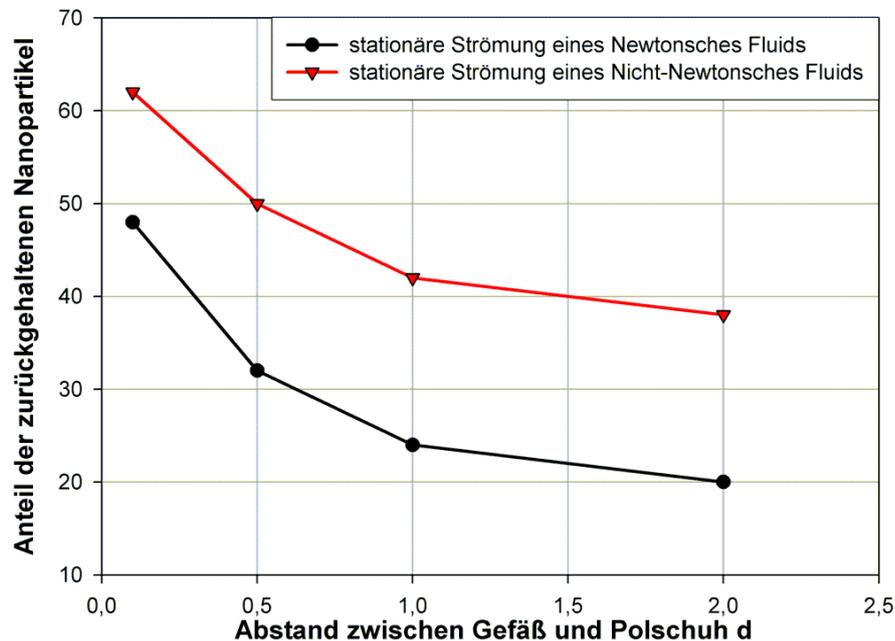


Abbildung 5.14: Anzahl der zurückgehaltenen Nanopartikel für verschiedene Strömungsprofile.

Womersley-Zahlen bis etwa 1.4 vernachlässigbar; dieser Einfluss nimmt allerdings mit steigendem  $\alpha$  sehr rasch zu. Betrachtet man eine Womersley-Zahl von  $\alpha = 21.7$ , ein Wert wie er in der proximalen Aorta auftreten kann, so ergibt sich bei  $d = 0.1$  nur noch eine Retentionsmenge von 32% (im Vergleich zu 48% bei  $\alpha = 1.38$ ). Bei  $\alpha = 6.15$ , wie z.B. in der linken Koronararterie, verringert sich die Retentionsmenge bei  $d = 0.1$  auf 40%. Das nicht-newtonsche Verhalten mit dem dadurch verursachten flacheren Strömungsprofil und den damit verbundenen, kleineren Strömungskräften schlägt sich in der größeren Partikelretentionsmenge als bei einem newtonschen Fluid nieder.

### Peristaltisches Pumpen

Der Effekt des peristaltischen Pumpens, also die Berücksichtigung der Gefäßelastizität wurde bereits in Kapitel 3.5.2 beschrieben. Speziell die beiden Gleichungen für die longitudinale (Gleichung 3.55) und die transversale (Gleichung 3.56) Strömungsgeschwindigkeit eignen sich aufgrund ihrer Komplexität und den nicht bekannten mechanischen Parametern der Gefäße schlecht um ihren Einfluss auf die Partikelbahnen zu ermitteln. Eine einfachere mathematische Beschreibung ist die Einführung einer örtlichen und zeitlichen Querschnittsverjüngung ([85]). Abbildung 5.15 zeigt das betrachtete System. Das Problem wird durch die drei charakteristischen Größen  $h^*$ ,  $h_0$  und  $\lambda$  beschrieben. Nehmen wir an dass  $h_0 \ll \lambda$  und  $h^* \leq h_0$  gelten, dann ist die lokale Steigung der Gefäßwand gering. Ist die Steigung der Gefäßwand gering, dann sind dies auch die transversalen Druckunterschiede und somit auch die transversale (radiale) Strömungsgeschwindigkeit - die Geschwindigkeitsanteile in Strömungsrichtung dominieren das gesamte Systemverhalten.

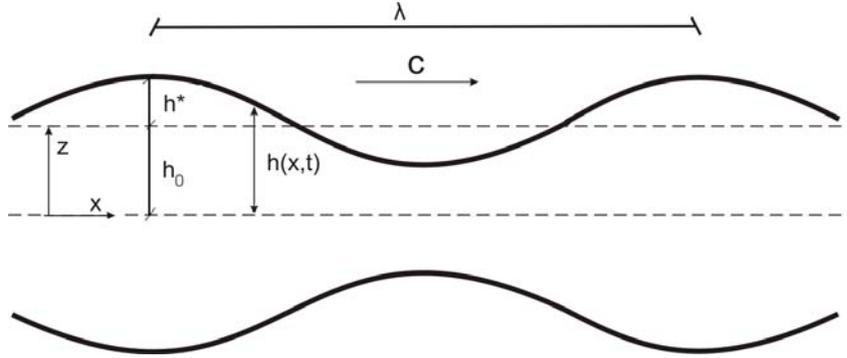


Abbildung 5.15: Geometrische Verhältnisse beim peristaltischen Pumpen.

Nach [85] kann das parabolische Strömungsprofil in einem fixen Koordinatensystem, in x-Richtung beschrieben werden durch

$$v_x(z) = -\frac{\Delta p}{4\eta L} [h^2(z, t) - z^2] - c \quad (5.65)$$

Für die Querschnittsänderung wird nun ein sinusoider Term eingeführt

$$h(z, t) = h_0 + h^* \sin \left[ \frac{2\pi}{\lambda} (z - ct) \right] \quad (5.66)$$

Die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Pulsdruckwelle  $c$  kann über die Gleichung 3.53 bestimmt werden, sofern die elastischen Eigenschaften der Gefäße bekannt sind. Nach [108] beträgt der Realteil des Elastizitätsmoduls (der *arteria carotis* eines Schweins) ca.  $300 \frac{\text{kN}}{\text{m}^2}$ . Legt man diesen Wert einer humanen Arterie mit einem Durchmesser von ca. 5 mm und einer Wandstärke von 1 mm zu Grunde so ergibt sich nach Gleichung 3.53 ( $\rho = 1.057 \frac{\text{g}}{\text{cm}^3}$ ) eine Wellengeschwindigkeit von  $c = 7.5 \frac{\text{m}}{\text{s}}$ . Die Wellenlänge  $\lambda$  ergibt sich (für eine Pulsfrequenz von  $f = 1 \text{ Hz}$ ) zu 7.5 m. Nach [108] kann für die Dehnung der großen Arterien mit ca. 1-3% gerechnet werden.

Eine einfache, modellhafte Berücksichtigung kann mit einer modifizierten mittleren Geschwindigkeit  $\bar{v}_{\text{mod}}$  erfolgen, welche aus dem mittleren Volumenstrom  $\bar{V}$  und dem mittleren Gefäßradius  $h_0$  berechnet wird. Es gilt  $\bar{v}_{\text{mod}} = \frac{\bar{V}}{\pi h_0^2}$ . Den mittleren Volumenstrom erhält man durch Integration des Volumenstroms über eine Periode ([85]):

$$\bar{V} = -\frac{\pi h_0^4}{8\eta} \frac{\Delta p_\lambda}{\lambda} \frac{(1 - \phi^2)^{\frac{7}{2}}}{1 + \frac{3}{2}\phi^2} + \pi h_0^2 c \frac{4\phi^2 (1 - \frac{1}{16}\phi^2)}{1 + \frac{3}{2}\phi^2} \quad (5.67)$$

Mit der relativen Gefäßausdehnung  $\phi = \frac{h^*}{h_0}$  und dem Druckunterschied pro Wellenlänge  $\Delta p_\lambda$ . Damit ergibt sich die modifizierte mittlere Geschwindigkeit zu

$$\bar{v}_{\text{mod}} = -\frac{h_0^2}{8\eta} \frac{\Delta p_\lambda}{\lambda} \frac{(1 - \phi^2)^{\frac{7}{2}}}{1 + \frac{3}{2}\phi^2} + c \frac{4\phi^2 (1 - \frac{1}{16}\phi^2)}{1 + \frac{3}{2}\phi^2} \quad (5.68)$$

Der Druckunterschied pro Wellenlänge  $\Delta p_\lambda$  selbst hängt von den physiologischen Gegebenheiten ab. Für die Simulation der Partikeltrajektorien ist die Berücksichtigung des

peristaltischen Pumpens hingegen nicht unbedingt notwendig, da es sich bei den messbaren Strömungsgeschwindigkeiten im Körper stets um örtliche mittlere Geschwindigkeiten handelt und eine Gefäßelastizität im künstlichen Experimentiermodell vernachlässigt werden kann. Die Auswirkung einer höheren Strömungsgeschwindigkeit kann mit den vorher beschriebenen Methoden untersucht werden.

### 5.1.7 Zusammenfassung

Das vorgestellte analytische Modell beruht auf der Grundlage der Bewegungsgleichungen 5.6, 5.7 und 5.8 für die drei Raumrichtungen. Die Gleichungen werden in normierter Darstellung für einen magnetischen Dipol gelöst und die Partikeltrajektorien dargestellt. Aus Gründen der Vereinfachung kann nur ein gerades, zylindrisches Gefäß mit einem laminaren Strömungsprofil betrachtet werden. Der Einfluss des nicht-newtonschen Verhaltens des Blutes sowie das pulsierende Strömungsprofil wurden ebenfalls betrachtet. Als nicht-newtonsches Modell ist hier lediglich das *power law* möglich, da dieses als einziges Modell zu explizit löslichen Gleichungen führt. Der Einfluss der Gefäßelastizität kann durch eine modifizierte mittlere Geschwindigkeit berücksichtigt werden.

Ein großer Vorteil ist die sehr kurze Rechenzeit mit der sehr viele Parameter berücksichtigt werden können. So ist die Berücksichtigung des nicht-newtonschen Verhaltens bei stationären Strömungen durchaus zu berücksichtigen, wohingegen dieses Verhalten bei einem pulsierenden Blutfluss kaum eine Rolle spielt. Bereits für eine Womersley-Zahl von 3 oder höher muss der pulsierende Anteil der Strömung betrachtet werden; sie führt in diesem Fall zu einer reduzierten Partikelretention.

Aus den vorgestellten Haftbedingungen und der Gleichgewichtsfunktion kann abgeleitet werden, dass sobald ein Partikel die Gefäßwand erreicht hat, es auch dort haften bleibt. Die betrachtete Partikeldiffusion aufgrund der Brownschen Molekularbewegung der Scherung an den Partikeln führt auf zwei Bedingungen für das magnetische Feld (Gleichung 5.43 und 5.46). Betrachtet man eine große Arterie ( $R = 2.5 \text{ mm}$ ,  $L = 28 \text{ mm}$  und  $\bar{v} = 30 \frac{\text{mm}}{\text{s}}$ ) und magnetische Nanopartikel mit einem Durchmesser von 250 nm, dann wird eine magnetische Kraft (konstant über dem Querschnitt verteilt) von mindestens  $2.2 \times 10^{-11} \text{ N}$  zum Halten benötigt. Für dieses Gefäß beträgt die Peclet-Zahl der scher-induzierten Diffusion  $2.6 \times 10^7$  und diese Art der Diffusion muss berücksichtigt werden. Wird die benötigte Kraft aufgrund von Partikelwechselwirkungen kleiner als die Kraft die für ein einzelnes Partikel aufgebracht werden (siehe hierzu auch Kapitel 10) muss, dann schwindet auch der Einfluss der Partikeldiffusion auf das Retentionsverhalten.

Die Nachteile des analytischen Modells sind die Beschränkungen auf ein gerades Gefäßstück ohne Abzweigungen und auf das magnetische Dipolfeld. Das im folgenden beschriebene numerische Modell hebt diese beiden Beschränkungen auf Kosten der Rechenzeit wieder auf. Das Strömungsverhalten wird für beliebige Geometrieformen mit einem Finite-Elemente-Programm (Comsol Multiphysics) unter Berücksichtigung von möglichen Turbulenzen und den nicht-newtonschen Gefäßmodellen berechnet. Die magnetischen Felder werden ebenfalls mit Hilfe der Finite-Elemente-Methode gelöst. Durch Kopplung dieser beiden Ergebnisse können die Partikeltrajektorien mit denselben Bewegungsgleichungen ermittelt werden wie in dem analytischen Modell.

Berechnung des magnetischen Feldes mittels Finite-Elemente-Methode	
Berechnung des Strömungsfeldes mittels Finite-Elemente-Methode	
Startpunkt P(x,y,z) festlegen	
	Bestimme magn. Moment a) durch Vorgabe/Konzentration b) durch Langevin c) mit Partikelwechselwirkung
	Berechne magnetische Kraft an P(x,y,z) (das magn. Feld ist ggf. zu interpolieren)
	Berechne Strömungskraft an P(x,y,z) (ggf. Interpolation)
	Berechne Trägheits- und Gravitationskraft
	Bestimme Partikelgeschwindigkeit v(x,y,z)
	Bestimme zurückgelegte Wegstrecke in einem festen Zeitintervall dt
	Bestimme neuen Ortspunkt $P(x,y,z)=P(x,y,z)+dx$
Solange bis Partikel Feldbereich verlässt oder Gefäßwand erreicht	

Abbildung 5.16: Algorithmus zur Berechnung der Partikeltrajektorien.

## 5.2 Numerisches Modell

Um die Schwächen des analytischen Modells hinsichtlich der mangelhaften Beschreibbarkeit der magnetischen Felder zu kompensieren, wurde ein Algorithmus entwickelt der die Bewegungsdifferentialgleichungen 5.6, 5.7 und 5.8 für beliebige magnetische Felder und beliebige Strömungsgeometrien löst. Die magnetischen Felder und die nicht-newtonsche Strömungsdynamik werden mit Hilfe eines Finite-Elemente Programmes (Comsol Multiphysics) berechnet. Die sich ergebenden Strömungsgeschwindigkeiten und die magnetischen Flussdichten werden über ein Matlabprogramm miteinander verknüpft und die Partikeltrajektorien berechnet. Die Berechnung der Bahnkurven erfolgt entsprechend dem Algorithmus in Abbildung 5.16.

### 5.2.1 Partikelbewegung in einer Strömung

Auf ein einzelnes, freies superparamagnetisches Partikel im 3-dimensionalen Beobachtungsraum wirken innerhalb eines magnetischen Gradientenfeldes die folgenden Kräfte.

1. Schwerkraft  $\vec{F}_G = -mg\vec{e}_z$  mit der Partikelmasse  $m$  und dem Ortsfaktor  $g$ .
2. magnetische Kraft entsprechend Gleichung 1:  $\vec{F}_M = (\vec{\mu}\nabla)\vec{B} = F_{M,x}\vec{e}_x + F_{M,y}\vec{e}_y + F_{M,z}\vec{e}_z$

3. Strömungskraft  $\vec{F}_{NS} = F_{NS,x} \vec{e}_x + F_{NS,y} \vec{e}_y + F_{NS,z} \vec{e}_z$
4. Trägheitskräfte  $\vec{F}_T = F_{T,x} \vec{e}_x + F_{T,y} \vec{e}_y + F_{T,z} \vec{e}_z$ ; die Trägheitskraft resultiert aus der Partikelbewegung aufgrund der Strömungsgeschwindigkeit und der magnetischen Kraftwirkung

Aus diesen Kräften wird eine resultierende Kraft  $\vec{F}_{res} = \vec{F}_G + \vec{F}_M + \vec{F}_{NS} + \vec{F}_T$  bestimmt. Aus der resultierenden Kraft wird eine resultierende Geschwindigkeit  $\vec{v}_{res}$  berechnet. Damit kann nun die zurückgelegte Wegstrecke  $\Delta s$  innerhalb eines Zeitschrittes  $\Delta t$  bestimmt werden.

### Bewegungsgleichungen

Die Partikelbewegung senkrecht zur Strömungsrichtung, also in positiver z-Richtung, setzt sich aus dem Anteil der Schwerkraft und dem Anteil aufgrund der magnetischen Kraft zusammen. Für die Bestimmung des Zusammenhangs zwischen Geschwindigkeit und Zeit werden die beiden Bewegungen getrennt betrachtet. Als Vereinfachung wird zunächst eine zeitlich und örtlich konstante Kraft betrachtet, was an sich keine Einschränkung bedeutet, da die Kraft ja für jeden Raumpunkt getrennt berechnet werden muss. Da allerdings das magnetische Feld und damit auch die magnetische Kraft an diskreten Punkten vorliegen, hat die daraus berechnete Geschwindigkeit ebenfalls einen diskreten Charakter. Die Differentialgleichung für den reinen Sedimentationsvorgang ist in Gleichung 5.69, die für die Bewegung durch die magnetische Kraft ist in Gleichung 5.70 dargestellt.

$$z'' = -g - \frac{\alpha}{m} z' \quad (5.69)$$

$$z'' = \frac{F_{M,z}}{m} - \frac{\alpha}{m} z' \quad (5.70)$$

Dabei bezeichnet  $m$  die Partikelmasse,  $g$  den Ortsfaktor und  $\alpha = 6\pi\eta a$  den hydrodynamischen Beiwert. Die Lösung der Differentialgleichung ist analytisch möglich; die Geschwindigkeit in z-Richtung kann mit Gleichung 5.71 berechnet werden.

$$v_z = \frac{F_{M,z} - mg}{\alpha} \left( 1 - \exp\left(-\frac{\alpha}{m} t\right) \right) \quad (5.71)$$

Für die verwendeten Nanopartikel mit  $\frac{\alpha}{m} \gg 1$  kann die Geschwindigkeit in z-Richtung mit hinreichender Genauigkeit mit Gleichung 5.72 berechnet werden.  $v_{NS,z}$  beschreibt dabei den evtl. zusätzlich auftretenden Einfluss der Strömung des Trägermediums. Die Flussgeschwindigkeit des Mediums wird dabei mit Hilfe der numerischen Feldrechnung ermittelt.

$$v_z = \frac{F_{M,z} - mg}{\alpha} + v_{NS,z} \quad (5.72)$$

In vollständiger Analogie ergibt sich die Geschwindigkeit in x- und y-Richtung zu:

$$v_y = \frac{F_{M,y}}{\alpha} + v_{NS,y} \quad (5.73)$$

$$v_x = \frac{F_{M,x}}{\alpha} + v_{NS,x} \quad (5.74)$$

### Geschwindigkeitsvektor

Die Ermittlung der Strömungsgeschwindigkeiten  $v_{NS,x}$ ,  $v_{NS,y}$  und  $v_{NS,z}$  erfolgt durch Lösen der Navier-Stokes-Gleichungen (Gleichungen 3.1, 3.2, 3.3) mit Hilfe eines Finite-Elemente Programms. Dadurch liegen die Geschwindigkeiten als diskreter Datensatz an den entsprechenden Ortskoordinaten vor. Der gesamte Geschwindigkeitsvektor kann dann wie folgt dargestellt werden.

$$\vec{v}(x_n, y_n, z_n) = \begin{pmatrix} \frac{F_{M,x}(x_n, y_n, z_n)}{\alpha} + v_{NS,x}(x_n, y_n, z_n) \\ \frac{F_{M,y}(x_n, y_n, z_n)}{\alpha} + v_{NS,y}(x_n, y_n, z_n) \\ \frac{F_{M,z}(x_n, y_n, z_n) - mg}{\alpha} + v_{NS,z}(x_n, y_n, z_n) \end{pmatrix} \quad (5.75)$$

wobei für den Laufindex  $n \in \mathbb{N}$  gelten muss. Unter Anwendung der Newtonschen Bewegungsgesetze kann der Geschwindigkeitsvektor für einen hinreichend kleinen Zeitschritt  $\Delta t$  in einen Ortsvektor entsprechend Gleichung 5.76 überführt werden.

$$\vec{r}(x_n, y_n, z_n) = \vec{v}(x_n, y_n, z_n) \cdot \Delta t \quad (5.76)$$

### 5.2.2 Numerische Berechnung der magnetischen Kraft

Die Berechnung der magnetischen Kraft  $\vec{F}_M$  erfolgt durch numerische Gradientenbildung. Für die Berechnung wurde das Softwarepaket *Matlab R14* der *Fa. Mathworks* verwendet. *Matlab* selbst liefert eine Funktion `gradient`, zur Gradientenbildung mit quadratischer Interpolation mit. Diese Funktion benötigt als Eingabeparameter allerdings einen äquidistant vorliegenden Datensatz. In der Natur der Finiten-Element Algorithmen liegt allerdings, dass die dort verwendeten Gitternetze (sog. *mesh*) keine Äquidistanz aufweisen so dass eine Umstrukturierung notwendig wird. Ein nicht-äquidistanter Datensatz der Länge  $N$  kann ohne Datenverlust in einen äquidistanten Datensatz derselben Länge überführt werden wenn der äquidistante Abstand  $\Delta s$  in x- und y-Richtung geeignet gewählt wird. Es sei  $N_x$ ,  $N_y$  und  $N_z$  die Anzahl der Punkte sowie,  $x_L$ ,  $y_L$  und  $z_L$  die Abstände zwischen zwei Punkten in x-, y- und z-Richtung. Für die Umwandlung müssen die Bedingungen 5.77 bis 5.81 erfüllt sein.

$$x_L = \frac{x_{\max} - x_{\min}}{N_x} \quad (5.77)$$

$$y_L = \frac{y_{\max} - y_{\min}}{N_y} \quad (5.78)$$

$$z_L = \frac{z_{\max} - z_{\min}}{N_z} \quad (5.79)$$

$$\frac{x_L}{y_L} = \frac{x_L}{z_L} = 1 \quad (5.80)$$

$$N_x N_y N_z = N \quad (5.81)$$

Durch Lösen des Gleichungssystems kann der maximale Abstand zwischen zwei Punkten in der gleichen Raumrichtung berechnet werden.

$$\Delta s = x_L = y_L = z_L = \frac{x_{\max} - x_{\min}}{\sqrt[3]{\frac{N(x_{\max} - x_{\min})^2}{(y_{\max} - y_{\min})(z_{\max} - z_{\min})}}} \quad (5.82)$$

Ist der maximale Abstand, bei einem äquidistanten Gitter, zwischen zwei Raumpunkten  $\Delta s$  groß gegen die betrachtete Strömungsgeometrie, so kann nicht davon ausgegangen werden, dass an jedem Ortspunkt an dem sich das Partikel zu einem bestimmten Zeitpunkt

befindet auch ein entsprechender Kraft bzw. Geschwindigkeitsvektor vorliegt. In diesem Fall ist es nicht mehr mit hinreichender Genauigkeit möglich, ohne Interpolation, den nächsten Raumpunkt mit vollständigem Datensatz für die Berechnung zu verwenden. Für grobmaschige Datensätze bietet sich eine Verkleinerung des Abstandes  $\Delta s$  an; dadurch erhöht sich zwangsläufig die Anzahl der Datenpunkte in dem äquidistanten Datengitter. Die Zwischenwerte werden durch kubische Splines aus dem ursprünglichen Datensatz interpoliert.

# Kapitel 6

## *in-vitro* Transfektion

### 6.1 Physikalische Beschreibung

Experimente zur *in-vitro* Transfektion wurden in Zusammenarbeit mit der AG Krötz vom Lehrstuhl für vegetative Physiologie der LMU München und der AG Plank vom Lehrstuhl für experimentelle Onkologie des Klinikums Rechts der Isar der TU München durchgeführt. Bei den durchgeführten Experimenten stand weniger die molekularbiologische Forschung im Vordergrund sondern die Untersuchung verschiedener magnetischer Feldarten auf eine mögliche Steigerung der Transfektionseffizienz. Es ist bekannt, dass es möglich ist, schwer oder bisher gar nicht transfizierbare Zellen mit Hilfe von statischen Feldern von Permanentmagneten in Kombination mit magnetischen Nanopartikeln *in-vitro* zu transfizieren. An dieser Stelle soll eine Beschreibung der auf die Zelle wirkenden Kräfte bei der magnetischen Transfektion und damit eine physikalisch-mathematische Beschreibung geliefert werden, die in nahezu allen Veröffentlichungen zur magnetfeldgestützten Transfektion fehlt.

#### 6.1.1 Statische Felder und Zellverformung

Das typische Experiment zur magnetischen Transfektion wird in so genannten Multiwellplatten durchgeführt. Diese kommen in der Biologie sehr häufig zum Einsatz und ermöglichen einen hohen Probendurchsatz, da sie aus 6, 24, 96 oder gar 324 einzelnen Probengefäßen, sog. Wells bestehen. Die zu transfizierenden Zellen werden in diesen Platten kultiviert; nach Zugabe verschiedener Transfektionsreagenzien u.a. auch der Nanopartikel und der zu transportierenden DNA, werden die Zellen für ca. 15 Minuten dem Feld von NdFeB Magneten ausgesetzt. Diese Magneten sind in eine Kunststoffplatte eingelassen und befinden sich an denselben Positionen wie die Wells der darüber sitzenden Multiwellplatte. Abbildung 6.1 zeigt eine Zeichnung des Versuchsaufbaus und Abbildung 6.2 zeigt eine Detailvergrößerung eines Wells mit Größenangaben. Aus Gründen der einfacheren Handhabung werden meistens 6-er Well Platten in Kombination mit einer 96-er Magnetplatte eingesetzt - diese Kombination führt dazu, dass bis zu 6 Magnetspots je Well vorhanden sind. Dieses System soll nun auch im weiteren betrachtet werden.

Die verwendeten Permanentmagnete haben einen Durchmesser von ca. 6 mm und eine Höhe von etwa 5 mm. Für die Abschätzung der Kräfte und der kinetischen Energien werden nur die Felder auf der Symmetrieachse des Magneten betrachtet. Die Wells einer 6-Wellplatte haben einen Durchmesser von ca. 34 mm. Auf die adhärent wachsenden Zellen werden 400  $\mu$ l Nährmedium mit Transfektionsreagenzien gegeben. Dies hat zur Folge dass auf den Zellen eine Flüssigkeitssäule von ca. 110  $\mu$ m liegt. Analog zu den Berechnungen

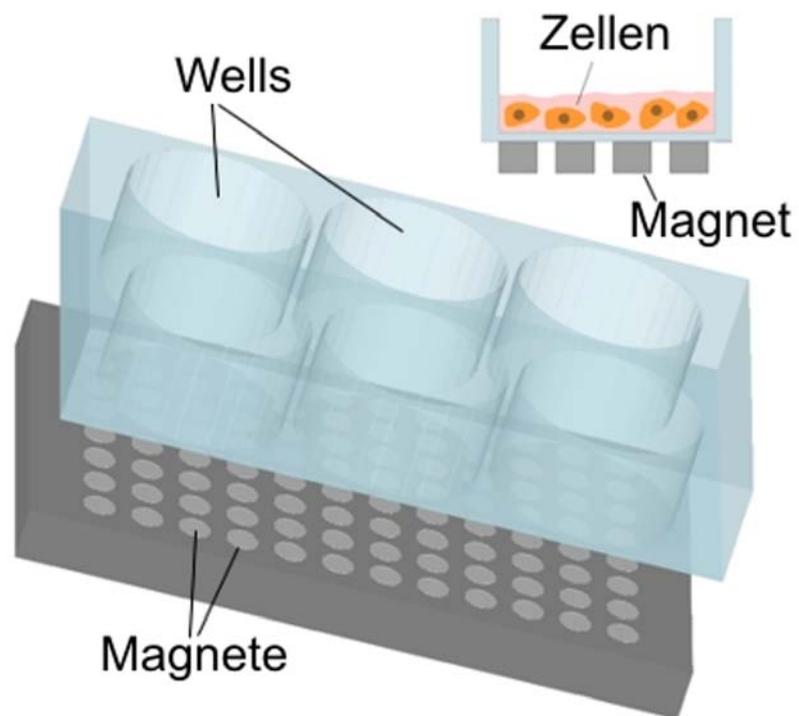


Abbildung 6.1: Schematischer Versuchsaufbau zur magnetischen Transfektion von Zellen bestehend aus Multiwellplatte und Magnetplatte mit 96 einzelnen Magnetspots,

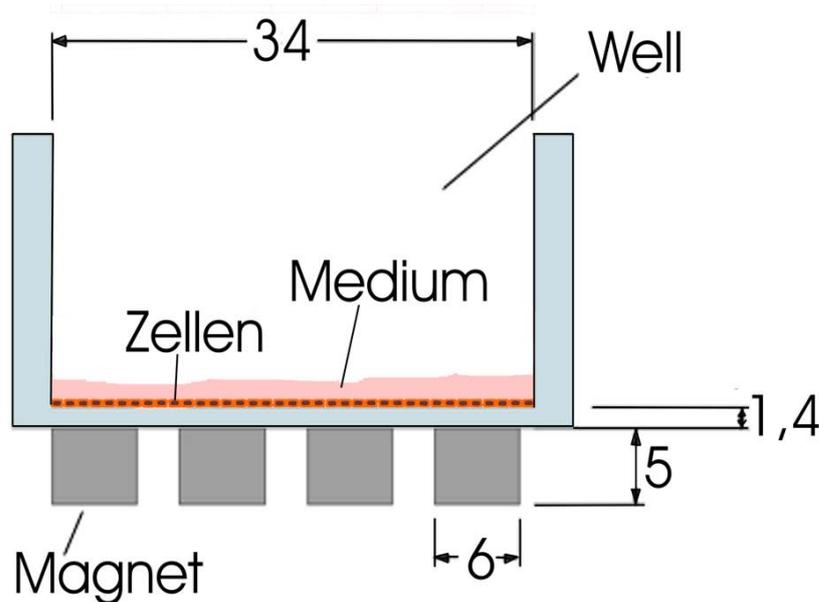


Abbildung 6.2: Detailansicht eines Wells mit Zellen und den geometrischen Abmessungen in mm.

bei der Auslegung des Kugelfeldes (Gleichung 9.4) kann die Auftreffgeschwindigkeit eines Partikels dass sich zum Zeitpunkt  $t = t_0$  bei  $z = 110 \mu\text{m}$  befindet berechnet werden. Sie beträgt ca.  $28 \frac{\mu\text{m}}{\text{s}}$ . Die Partikel werden mit einer Kraft von ca.  $\mu \cdot 95 \frac{\text{T}}{\text{m}}$ , je nach magnetischem Moment, von ca.  $10^{-13} - 10^{-14} \text{N}$  auf die Zellen gepresst. Die Partikel benötigen ca. 4s für die Sedimentation unter Magnetfeldeinfluss (Bewegungsgleichung der Partikel siehe Kapitel 9).

Aufgrund der kurzen Sedimentationszeit im Vergleich zur Beaufschlagungsdauer führt die Annahme einer konstanten Druckkraft auf die Zellen zu keinen nennenswerten Fehlern. Um die mechanischen Auswirkungen der externen Druckkraft auf eine Zelle abzuschätzen wird die Zelle als hyperelastisches Material modelliert und die Verformung mit Hilfe eines FEM Programms (Comsol Multphysics) berechnet. Die Berechnung der Zellwandverformung erfolgt stark vereinfacht. Das Zellinnere mit Ausnahme des Zellkerns wird dabei als hyperelastisches Material mit einem Mooney-Rivlin Modell beschrieben. Mit diesem Modell kann zwar nicht die Membranverformung explizit berechnet werden, allerdings erlaubt es doch einen Überblick über die Größenordnung der Zellverformung. Nach [64] liegt der Youngmodulus einer adhärennten Zelle bei etwa 1.14 kPa. Die Mooney-Rivlin Parameter wurden mit  $c_{10} = 0.37$  und  $c_{01} = 0.11$  angenommen und beschreiben ein gut elastisches, gummiartiges Material. Für die Beschreibung der konstituierenden Gleichungen und das Lösungsverfahren sei auf [15] verwiesen. Der osmotische Druck der Zelle von 7.7 bar wird vernachlässigt da man bei der Transfektion von isotonischen Verhältnisse ausgehen kann. Für die Berechnung des auf die Zelle wirkenden Druckes wird ein Kontaktradius von 5 nm angenommen. Bei einer Kraft von  $10^{-14} \text{N}$  ergibt dies einen Druck von 127 Pa. Die berechnete Verformung der Zellmembran ist in Abbildung 6.3 dargestellt. Die Achsen sind in der Einheit mm angegeben, d.h. die Zelle hat eine Ausdehnung von ca.  $20 \mu\text{m}$ , die Verformung ist allerdings in *nm* angegeben.

Die Deformation der Zelle aufgrund der magnetischen Kraft beträgt nur etwa 12 nm

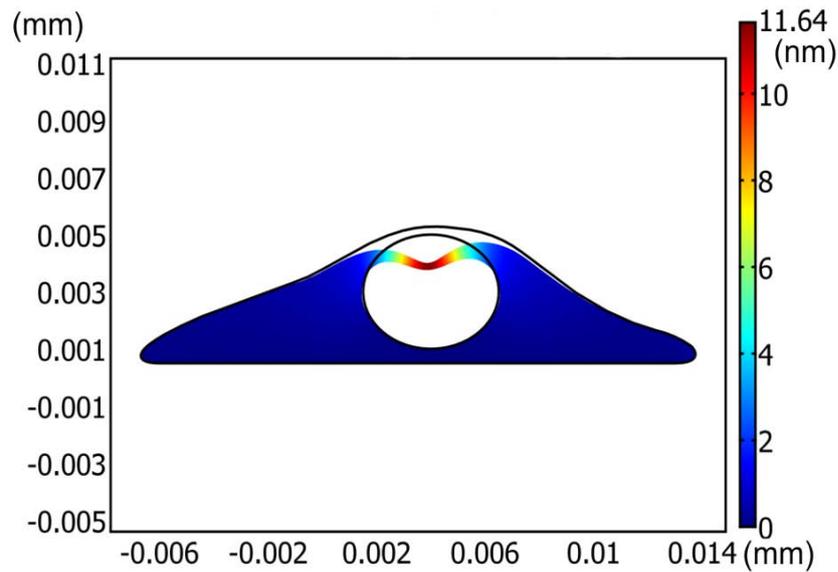


Abbildung 6.3: Verformung einer Zelle unter Einwirkung einer konstanten Druckkraft.

und die dadurch auftretenden Spannungen sind derart gering, dass eine Zerstörung der Zellmembran und der damit verbundene Zelltod aufgrund der mechanischen Belastungen ausgeschlossen werden kann, welcher auch experimentell nicht beobachtet wurde ([47], [65],[66]).

Abbildung 6.4a) zeigt eine elektronenmikroskopische Aufnahme eines Lymphozyten dessen Membran mit magnetischen Nanopartikeln dotiert ist. Die Partikel haben einen hydrodynamischen Durchmesser von ca. 50 nm; die Anbindung erfolgt ionisch durch anionenaustauscher Gruppen an den Partikeln (Partikel vom Typ fluidMAG-DEAE, chemicell GmbH, Berlin). Abbildung 6.4b) zeigt ebenfalls einen Lymphozyten allerdings mit intrazellulär aufgenommenen Partikeln (fluidMAG-D, chemicell GmbH, Berlin).

### 6.1.2 Zeitlich veränderliche Felder

Magnetische Pulsfelder können durch die Entladung eines Kondensators über eine Spule erzeugt werden (siehe hierzu auch Kapitel 8). Da die Zellen plan auf der Spule aufliegen kann die magnetische Kraft als örtlich konstant über den Zellrasen angenommen werden. Abbildung 6.5 zeigt zwei dabei mögliche Versuchsaufbauten für die Transfektion mit magnetischen Pulsfeldern.

Abbildung 6.6 zeigt die Richtung des Feldgradienten und damit auch die der magnetischen Kraft im Zwischenraum der Spule. Aufgrund der Rotationssymmetrie ist nur eine Halbebene dargestellt. Auf der Oberfläche der Spule bei  $y = 0$  beträgt der Feldgradient etwa  $100 \frac{T}{m}$  und zeigt in negative  $z$ -Richtung.

Der Strom durch die Spule ist cosinusförmig; da die magnetische Kraft immer in Richtung steigenden Gradienten zeigt, gibt es keine Kraftrichtungsumkehr bei der negativen Stromhalbwellen. Die magnetische Kraft auf die Partikel kann wie folgt abgeschätzt werden, wenn man annimmt dass der zeitliche Flussdichtegradient keinen Einfluss auf die

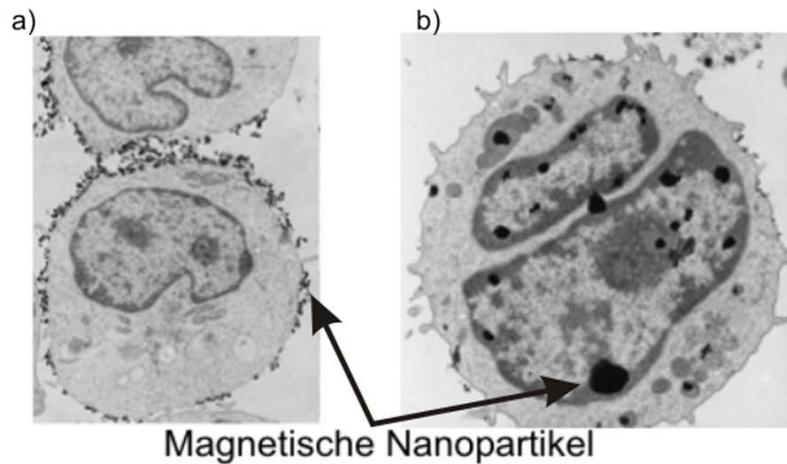


Abbildung 6.4: a) Mit magnetischen Nanopartikeln dotierte Zellmembran und b) intrazellulär aufgenommene Partikel. Die Aufnahmen wurde von der Fa. chemicell im Rahmen des Verbundprojektes erstellt und zur Verfügung gestellt.

magnetischen Kraft hat.

$$\vec{F} = -100 \frac{\text{T}}{\text{m}} \mu |\cos(\omega t)| \quad (6.1)$$

Der große Unterschied zwischen der Partikelbewegung unter Einfluss eines statischen Magnetfeldes und eines gepulsten Magnetfeldes ist die nicht-konstante Partikelbeschleunigung durch das Pulsfeld. Die in Kapitel 9 hergeleitete Bewegungsgleichung gilt hier nicht. Eine modifizierte Bewegungsgleichung lautet:

$$z'' = \frac{F_{\max}}{m} |\cos(\omega t)| + g - \frac{6\pi\eta a}{m} \cdot z' \quad (6.2)$$

Die maximale Transportgeschwindigkeit der Nanopartikel liegt bei  $43 \frac{\text{nm}}{\text{s}}$ .

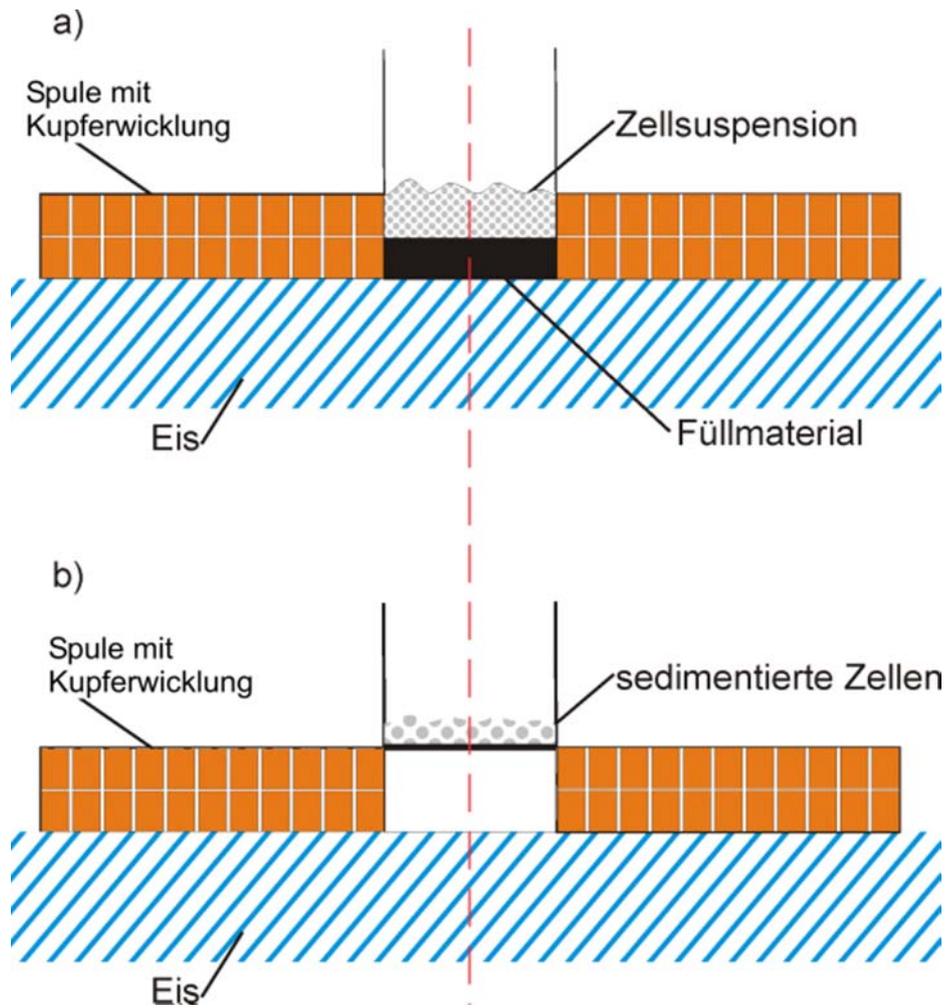


Abbildung 6.5: Anordnung der Zellen auf der Magnetpulsspule. a) im Zentrum der Spule als Suspensionszellen und b) auf der Spule als adhärent angewachsene Zellen. Das Eis dient zur Kühlung bei längeren Versuchsdauern.

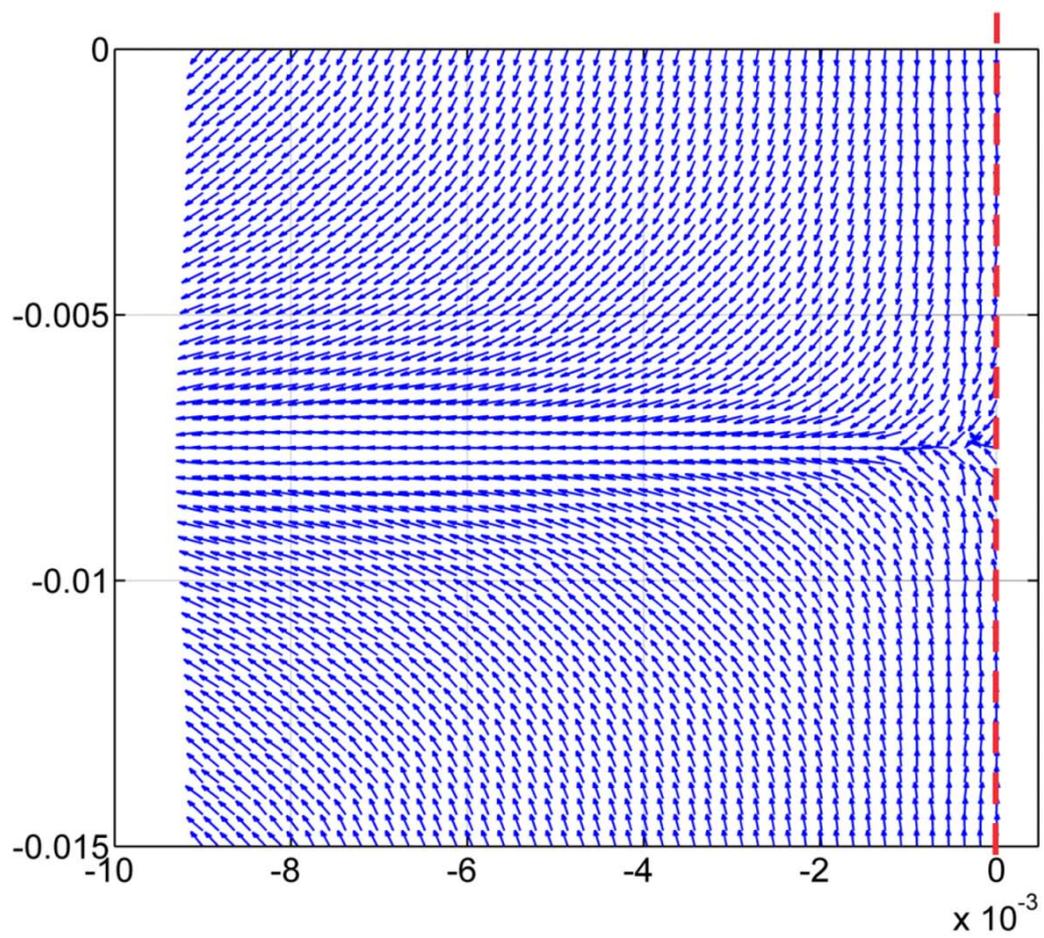


Abbildung 6.6: Darstellung der Richtung der magnetischen Kraft im Luftspalt der Spule für eine Halbebene.

**Teil III**

**Gerätetechnik**

# Kapitel 7

## Statische Feldquellen

Im allgemeinen unterscheidet man zwischen natürlich vorkommenden Magnetfeldern, wie z.B. das Erdmagnetfeld oder magnetische Felder im menschlichen Körper, die aufgrund von winzigsten Ringströmen entstehen und künstlich erzeugten magnetischen Feldern, wie sie beispielsweise von fließenden Strömen oder Permanentmagneten erzeugt werden. Natürliche Magnetfelder liegen zwischen  $50 \mu\text{T}$  (Erdmagnetfeld) und  $0,1 \text{ nT}$  (Hirnströme); künstliche Magnetfelder hingegen erreichen durchaus Flussdichten bis  $100 \text{ T}$  (Luftspulen). Aufgrund der Flussdichtesättigung verschiedener Ferromagnetika können Elektromagnete mit Eisenkreisen eine maximale Flussdichte von ca.  $2.4 \text{ T}$  erzeugen. Der Vorteil der Elektromagnete ist die gute Regel- und Steuerbarkeit des magnetischen Feldes durch den elektrischen Strom. Permanentmagnete auf der anderen Seite erreichen maximale Flussdichten bis etwa  $1 \text{ T}$  sind allerdings schwierig zu handhaben, da sie nicht abschaltbar sind.

Zur Durchführung von Tierexperimenten und Versuchen mit künstlichen Blutgefäßen wurden verschiedene Elektromagneten entworfen und konstruiert bzw. umgebaut. Das Spektrum der Magnete umfasst einen Versuchsmagneten für Großtiere (Brukermagnet), zwei kleinere Magnete mit Eisenkreis für Versuche mit Mäusen und einen rotationssymmetrischen Elektromagneten für die Durchführung von Experimenten in der Rückenhautkammer. Die erreichbaren Flussdichten liegen zwischen  $600 \text{ mT}$  und  $1700 \text{ mT}$ ; die Feldgradienten liegen zwischen  $80 \text{ T/m}$  bei einer sehr großen Tiefenreichweite und  $1000 \text{ T/m}$  bei sehr kleinen Kraftreichweiten. Mit Hilfe der Bahnkurvensimulation wurden verschiedene Spitzengeometrien rechnerisch untersucht. Dabei ergaben sich für Magnete mit nur einer Gradientenspitze zwei optimale Formen.

### 7.1 Dimensionierung von Elektromagneten

Das erreichbare magnetische Feld eines Elektromagneten hängt von der Durchflutung, der Geometrie, sowie vom verwendeten Material ab. Luftspulen, d.h. Magnete ohne ferromagnetische Materialien eignen sich nicht für die Erzeugung starker statischer Felder, da keine Flussdichtekonzentrierung auftritt und somit wesentlich höhere Ströme als bei konventionellen Elektromagneten notwendig wären um dieselbe Flussdichte zu erreichen.

#### 7.1.1 Materialien für den Magnetbau

Für die Konstruktion von Elektromagneten mit statischen Magnetfeldern können für Sättigungsflussdichten bis ca.  $1.0 \text{ T}$  Automatenstahl für Sättigungsflussdichten bis  $2.0 \text{ T}$  kön-

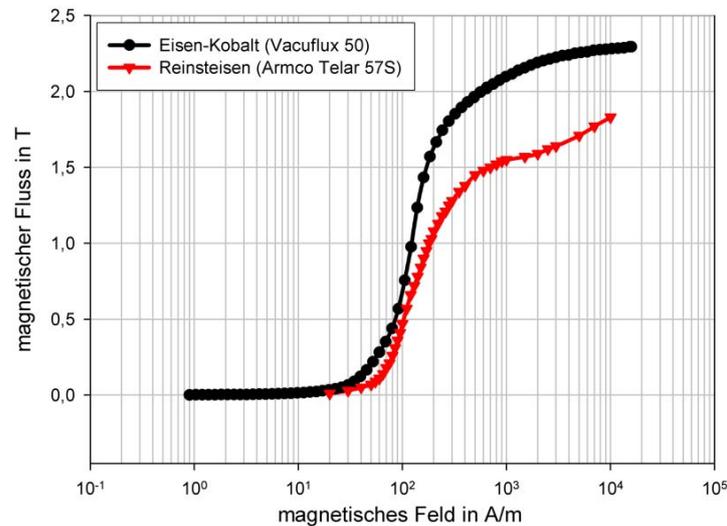


Abbildung 7.1: B-H Kurven von Reinst Eisen und Eisen-Kobalt im Vergleich.

nen Reinst Eisen, geglühter St-37 oder so genannte Elektrobleche verwendet werden. Für höchste Sättigungsflussdichten bis 2.5 T werden weichmagnetische Eisen-Kobalt Legierungen (z.B. Vacuflux 50) eingesetzt.

### 7.1.2 Designparameter für Feldquellen

Das magnetische Feld eines Targetmagneten unabhängig davon, ob es sich hierbei um einen Permanent- oder um einen Elektromagneten handelt, wird durch die nachfolgenden Parameter charakterisiert.

1. Feldausdehnung  $L$  - eine charakteristische Länge innerhalb derer die magnetische Flussdichte des Targetmagneten größer ist als die Sättigungsflussdichte der Magnetpartikel.
2. Targetvolumen  $V$  - Volumen innerhalb dem die Flussdichte des Targetmagneten größer ist als die Sättigungsflussdichte und in dem die Feldgradienten größer oder gleich einem Mindestgradienten sind.
3. Abstand zwischen Magnetgeometrie und Targetvolumen  $D_{TV}$ .

#### Bestimmung der notwendigen Feldgradienten

Eine Abschätzung der Feldgradienten, welche notwendig sind, um Partikel aus der Strömung an die Gefäßwand zu transportieren und dort festzuhalten, ist notwendig, um die endgültige Berechnung der magnetischen Felder und Feldgradienten mit Hilfe der numerischen Feldrechnung zu beschleunigen. In diesem Abschnitt wird eine 2-dimensionale Abschätzung der magnetischen Flussdichtegradienten ausgehend von den physiologischen

Parametern wie mittlere Strömungsgeschwindigkeit, Größe des Targetvolumens und Gefäßdurchmesser vorgestellt. Nimmt man kugelförmige Partikel an, dann wirkt der magnetischen Kraftkomponente in z-Richtung eine Widerstandskraft nach Stokes entgegen.

$$\vec{F}_S = -3\pi\eta d_h v_{m,z} \vec{e}_z \quad (7.1)$$

Für eine Bewegung des Partikels aus der Strömung heraus muss die magnetische Kraft in z-Richtung größer als die Widerstandskraft nach Gleichung 7.1 sein. In Gleichung 7.1 bezeichnet  $\eta$  die Viskosität des Mediums und  $v_{m,z}$  die Bewegungsgeschwindigkeit des Partikels senkrecht zur Strömungsrichtung. Die magnetische Kraft muss entgegengesetzt der Widerstandskraft wirken. Damit ergibt sich die Bedingung für die magnetische Kraft bzw. den magnetischen Flussdichtegradienten.

$$F_{m,z} > 3\pi\eta d_h v_{m,z} \quad (7.2)$$

$$\frac{\partial B}{\partial z} > \frac{3\pi\eta d_h v_{m,z}}{m_z} \quad (7.3)$$

Bewegt sich ein Partikel mit der Geschwindigkeit  $v_{m,z}$  senkrecht zur Strömung, so benötigt es die Zeit  $t = \frac{R}{v_{m,z}(\vec{r})}$ , um aus der Gefäßmitte die Gefäßwand zu erreichen. Bewegt sich ein Partikel, innerhalb einer Strömung, mit der Geschwindigkeit  $v_h(\vec{r})$  unter Einfluss eines magnetischen Feldes, welches längs der Strömung eine Ausdehnungslänge  $L$  hat, so befindet sich das Partikel für die Zeitdauer  $t_F = \frac{L}{v_h(\vec{r})}$  im Anziehungsbereich des Magneten. Damit nun das Partikel aus der Gefäßmitte die Gefäßwand überhaupt erreichen kann, muss gelten:

$$t < t_F \quad (7.4)$$

Aus Gleichung 7.4 folgt dann für den magnetischen Flussdichtegradienten senkrecht zur Strömungsgeschwindigkeit:

$$\frac{\partial B}{\partial z} > \frac{R}{L} \frac{3\pi\eta d_h v_h(\vec{r})}{m_z} \quad (7.5)$$

Umgekehrt ist es auch möglich aus einem bekannten magnetischen Feld Rückschlüsse auf die Strömungsverhältnisse zu ziehen, bei denen eine Partikelattraktion gerade noch möglich ist. Hat das Partikel die Gefäßwand erreicht, so erfährt es nach [30] eine Kraft in Strömungsrichtung entsprechend Gleichung 7.6.  $\bar{v}_h$  bezeichnet dabei die mittlere Strömungsgeschwindigkeit.

$$F_{GW} = \frac{150}{16} \pi \eta \bar{v}_h \frac{d_h^2}{R} \quad (7.6)$$

Die Bedingung für den Flussdichtegradienten in Strömungsrichtung ist analog zu Gleichung 7.3

$$\frac{\partial B}{\partial x} > \frac{150}{16} \pi \eta \bar{v}_h \frac{d_h^2}{R m_x} \quad (7.7)$$

## 7.2 Brukermagnet - Großtiermodell

Der sogenannte Brukermagnet wurde von der Fa. Bruker 1965 als Strahlableitungsmagneten für Elektronenstrahlen hergestellt. In seiner ursprünglichen Bauform erzeugte dieser Magnet ein extrem homogenes magnetisches Feld hoher Flussdichte. Der Magnet besteht

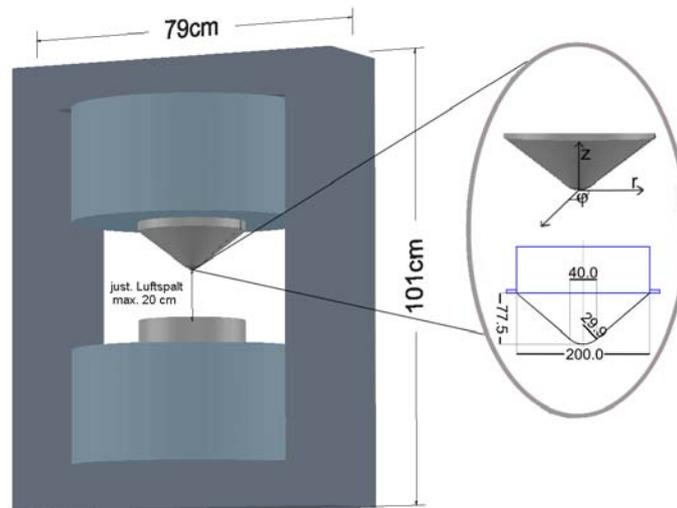


Abbildung 7.2: Umgebauter Strahlableitungsmagnet. Im Bild dargestellt sind die beiden Spulenwicklungen mit jeweils 2000 Windungen, der flache untere und der spitzförmige Gradientenpolschuh. Die Detailvergrößerung zeigt das verwendete Koordinatensystem für die Bestimmung des magnetischen Flusses sowie eine bemaßte Detailzeichnung (mm) der Polschuhspitze.

aus zwei Polschuhen und 2 parallel geschalteten Wicklungen. Um eine magnetische Kraftwirkung zu erreichen, wurde der obere Polschuh durch eine Gradientenspitze aus einer Eisen-Kobalt Legierung ersetzt. Durch seine aktive Kühlung kann der Magnet mit Strömen bis 50 A betrieben werden.

Die beiden felderzeugenden Spulen haben jeweils 2000 Windungen welche von einem Weicheisenjoch eingefasst sind. Die Polschuhe sind in der Höhe verstellbar, wodurch der Luftspalt zwischen 70 mm und 200 mm stufenlos eingestellt werden kann. Im Nennbetrieb bei 30A wird so ein magnetischer Fluss von bis zu 1,7 T (bei  $d = 70$  mm) an der Gradientenspitze erzeugt. Der Verlauf der magnetischen Flussdichte ist im Nahbereich (bis  $z = -8$  cm und  $r = 10$  cm) der Polschuhe annähernd zylindersymmetrisch. Die Flussdichte wurde mit einem Teslameter räumlich gemessen (bei maximalem Luftspalt) und ist in Abbildung 7.3 und 7.4 dargestellt.

Abbildung 7.5 zeigt eine Fotografie des Magneten.

Das magnetische Feld ist bei diesem Magneten über die Stromstärke skalierbar (Abbildung 7.6).

### 7.3 Kleintiermagnete

Der *Brukermagnet* ist für Experimente am Kleintiermodell, d.h. an Mäusen o.ä. ungeeignet, da für diese Tiere aufgrund ihrer Größe die Fokalität des magnetischen Feldes des Brukermagneten nicht ausreichend ist; es würden in dem Tier alle Partikel sofort durch das Magnetfeld angezogen werden. Es wurden sowohl Kleintiermagnete mit justierbaren Luftspalten als auch mit fixen Luftspalten sowie Magnete ohne Eisenkreis konstruiert.

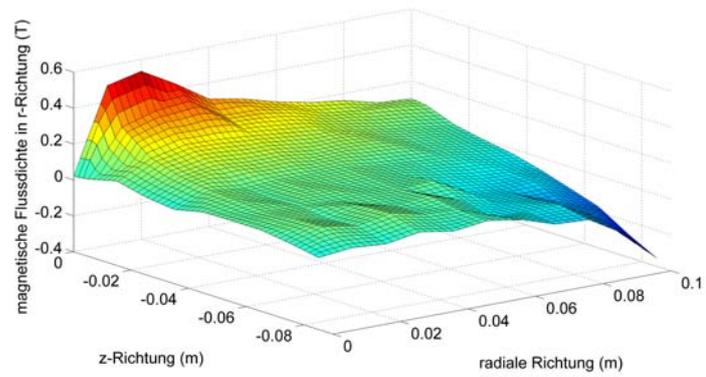
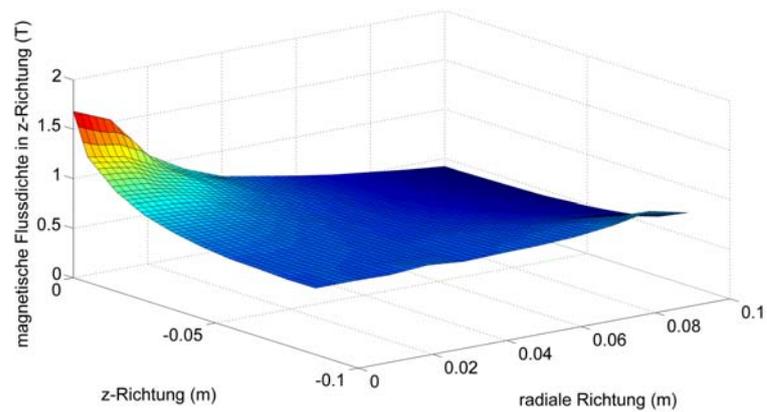
Abbildung 7.3: Radialkomponente der magnetischen Flussdichte ( $I = 30 \text{ A}$ ).Abbildung 7.4: z-Komponente der magnetischen Flussdichte ( $I = 30 \text{ A}$ ).



Abbildung 7.5: Fotografie des fertigen Großtiermagneten.

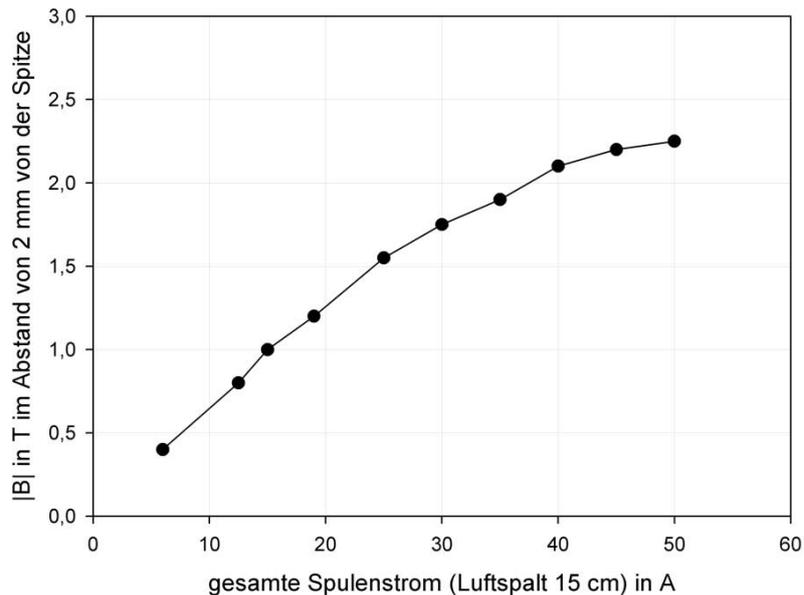


Abbildung 7.6: Magnetische Flussdichte direkt an der Spitze (Luftspalt = 15 cm) als Funktion des Spulenstroms.

Die Einsatzbereiche sind in-vivo Experimente an der Rückenhautkammer sowie in-vivo Versuche zum Aerosoltargeting als auch Versuche an künstlichen Gefäßen.

### 7.3.1 Magnet ohne Eisenkreis

Für Experimente am Rückenhautkammermodell von Mäusen bzw. Hamstern wurde ein Elektromagnet entworfen. Dieser Magnet hat aus Gründen der besseren Zugänglichkeit keinen Eisenkreis mehr. Der Magnet ist für eine maximale Durchflutung von 11.200 A ausgelegt; die Durchflutung im Nennbetrieb beträgt 7.000 A. Abbildung 7.7 zeigt eine Fotografie des Magneten.

Da das Zielobjekt (das Gefäßsystem der Rückenhaut) sehr dicht an der Polschuhspitze anliegt, können mit einer solchen Magnetgeometrie sehr hohe Gradienten in dem Zielgebiet erzeugt werden. Das Zielgebiet selbst hat bei dieser Art von Versuchen eine zylindrische Form mit den Abmessungen  $\text{Ø}11 \text{ mm} \times 2 \text{ mm}$ . Ein großer Nachteil (für tiefergelegene Zielorte) dieser Geometrieform ist die mangelnde Tiefenreichweite und die sehr breite räumliche Aufweitung des Feldes. Eine sehr breite räumliche Feldverteilung kann dazu führen, dass magnetische Partikel bereits ausserhalb des Zielgebietes adheriert werden. Diese Ansammlung kann dann unter Umständen zu Thrombosebildung führen. Eine Reduktion der Feldaufweitung ist durch geeignete Anpassung der Spitzenform in Grenzen möglich. Der Magnet ist so konstruiert, dass die Polspitzen austauschbar sind.

#### Mechanische Konstruktion

Der Metallhorn des Magneten wurde aus dem Hochflussmaterial Vacuflux 50 (Sättigungskurve siehe Abbildung 7.1) gefertigt. Die Abmessungen sind in Abbildung 7.8 angegeben.



Abbildung 7.7: Foto des Kleintiermagneten mit Tierhalterung.

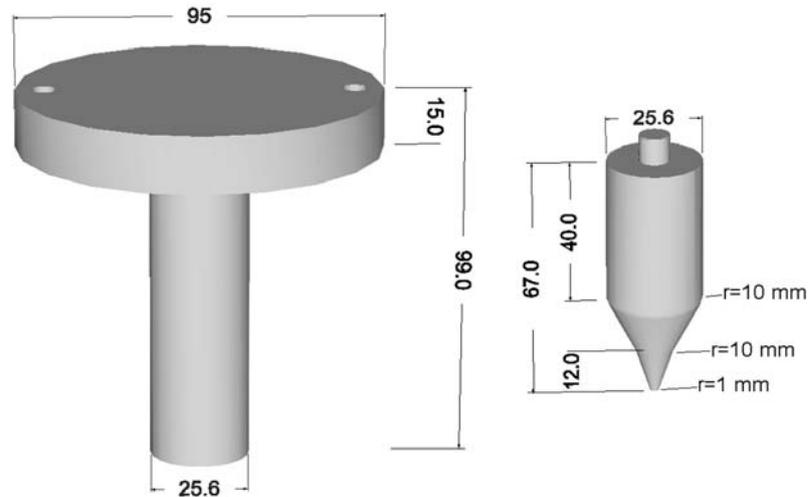


Abbildung 7.8: Eisen-Kobalt-Dorn des Kleintiermagneten mit der runden Polschuhform (rechts). Der Polschuh wird mit dem Dorn (links) über ein M8 Gewinde verschraubt. Maße in mm.

Der Spulenkörper ist aus Hartgewebeplatten hergestellt und hat eine freie Querschnittsfläche von ca.  $51.7 \text{ mm} \times 110 \text{ mm}$  (Abbildung 7.9). Für die Spulenwicklung wurde ein lackisolierter Kupferdraht mit einem Kupferquerschnitt von  $1.23 \text{ mm}^2$  verwendet. Insgesamt trägt die Spule 2800 Windungen. Der Innenwiderstand der Spule beträgt etwa  $9 \Omega$ . Bei Nennstrom werden somit insgesamt  $56 \text{ W}$  Leistung benötigt. Der Füllfaktor der Spule beträgt in etwa  $73\%$ . Die adiabatische Spulenerwärmung innerhalb einer gewissen Zeitspanne  $t$ , also die Spulenerwärmung ohne Berücksichtigung von Konvektion und Advektion kann mit Gleichung 7.8 abgeschätzt werden.

$$\Delta T = \frac{1}{c_{Cu} \rho_{Cu}} \frac{1}{2} j^2 \sigma_{Cu} t \quad (7.8)$$

Dabei bezeichnet  $c_{Cu} = 383 \frac{\text{J}}{\text{kgK}}$  die Wärmekapazität von Kupfer,  $\rho_{Cu} = 8933 \frac{\text{kg}}{\text{m}^3}$  das spezifische Gewicht von Kupfer,  $\sigma_{Cu} = 0,01709 \frac{\Omega \text{mm}^2}{\text{m}}$  den spezifischen Widerstand von Kupfer und  $j$  die Stromdichte.

### Spulenerwärmung

Bei Betrieb mit Nennstrom ( $2,5 \text{ A}$ ) und einer mittleren Versuchsdauer von 15 Minuten hätte man nach Gleichung 7.8 eine Spulenerwärmung um  $10 \text{ K}$ . Die Spulenerwärmung und Abkühlung über der Zeit wurde gemessen um die maximale Betriebsdauer des Magneten zu ermitteln. Die Temperaturmessung wurde einmal mit Luftkühlung und einmal mit zusätzlicher Spulenkühlung durch Eis durchgeführt. Die Temperatur wurde jeweils an der oberen Wicklung gemessen. Die gemessenen Temperaturverläufe sind in Abbildung 7.10 dargestellt. Die Temperaturantwort des Magneten auf die Durchflutung mit  $7000 \text{ A}$  gliedert sich in 3 Phasen.

1. Phase I - Aufheizphase :  $I = 2,5 \text{ A}$

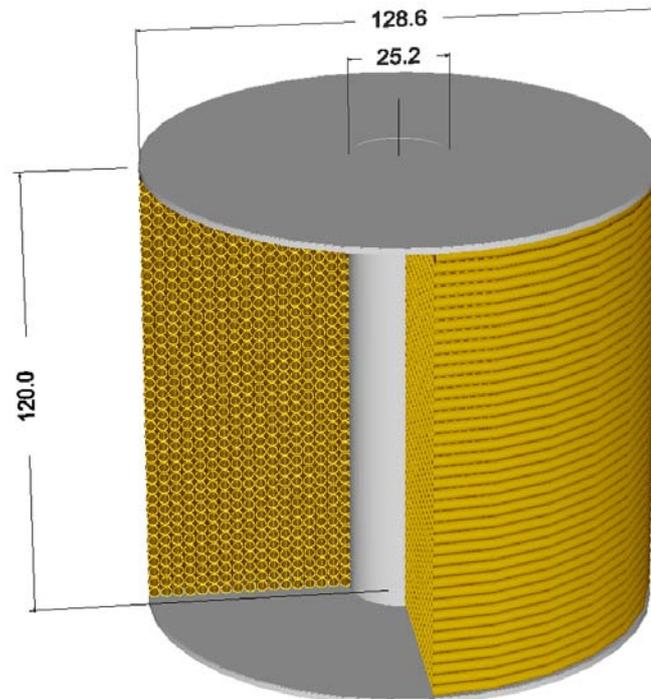


Abbildung 7.9: Felderzeugende Wicklung ohne aktive Kühlung (Maße in mm).

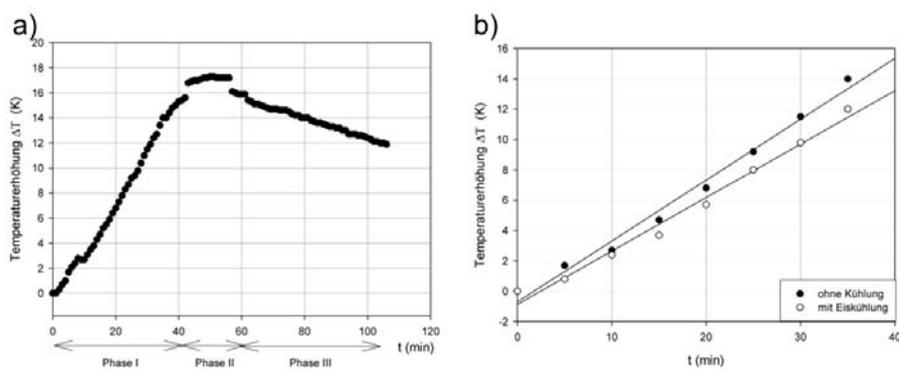


Abbildung 7.10: Gemessene Temperaturerhöhung ohne (links) und im Vergleich mit äußerer Kühlung (rechts).

2. Phase II - Temperatenausgleich :  $I = 0$

3. Phase III - Abkühlphase :  $I = 0$

In der Aufheizphase nimmt die Temperatur linear mit der Zeit zu; für den Fall ohne äußere Kühlung beträgt die Erwärmung  $0.4 \frac{\text{K}}{\text{min}}$  mit äußerer Kühlung beträgt die Erwärmung noch  $0.35 \frac{\text{K}}{\text{min}}$ . In Phase II erfolgt eine weitere Erwärmung der Spule um ca. 3 K da sich der entstandene Temperaturgradient langsam abbaut. Die Abkühlung erfolgt ebenfalls linear mit einer Temperaturabnahme von  $0.09 \frac{\text{K}}{\text{min}}$ . Die maximal zulässige Wicklungstemperatur für die Lackisolierung des Drahtes beträgt  $90^\circ\text{C}$ . Im Tierversuch darf allerdings die Temperatur der Metallspitze, welche direkt an dem Tier aufliegt nicht mehr als  $40^\circ\text{C}$  erreichen. Diese Temperaturgrenze wird bei Gleichstromspeisung erst ab ca. 180 min Dauerbetrieb erreicht. Die gemessene Temperaturerhöhung nach 15 Minuten beträgt ca. 6 K, dies ist etwas weniger als die mit Gleichung 7.8 ermittelte Erwärmung.

### Flussdichte und Flussgradient

Bei Betrieb des Magneten mit Nennstrom ( $I = 2.5 \text{ A}$ ) wird eine maximale Flussdichte von ca. 1 T direkt an der Polschuhspitze erzeugt. Abbildung 7.11 zeigt den magnetischen Fluss in z-Richtung entlang der Rotationsachse.

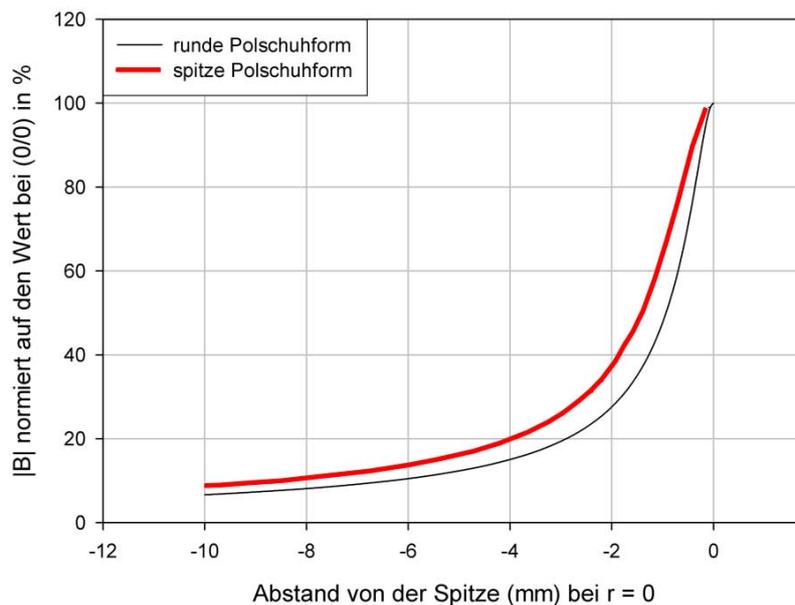


Abbildung 7.11: Feldabfall für verschiedene Polschuhformen (Abbildung 7.18). Die Werte sind auf ihren jeweiligen Flussdichtewert bei  $((0/0) = \text{Ort der Spitze})$  normiert.

Die Darstellung einer Halbebene des magnetischen Flusses in radialer und z-Richtung ist in Abbildung 7.12 zu sehen.

### 7.3.2 Magnet mit Eisenkreis für Lungentargeting

Der Eisenkreis wurde aus Reinst Eisen (Armco Telar 75) gefertigt, der Dorn und der Polschuh wurden hingegen aus einer Eisen-Kobalt Legierung (Vacuflux 50) hergestellt. Die

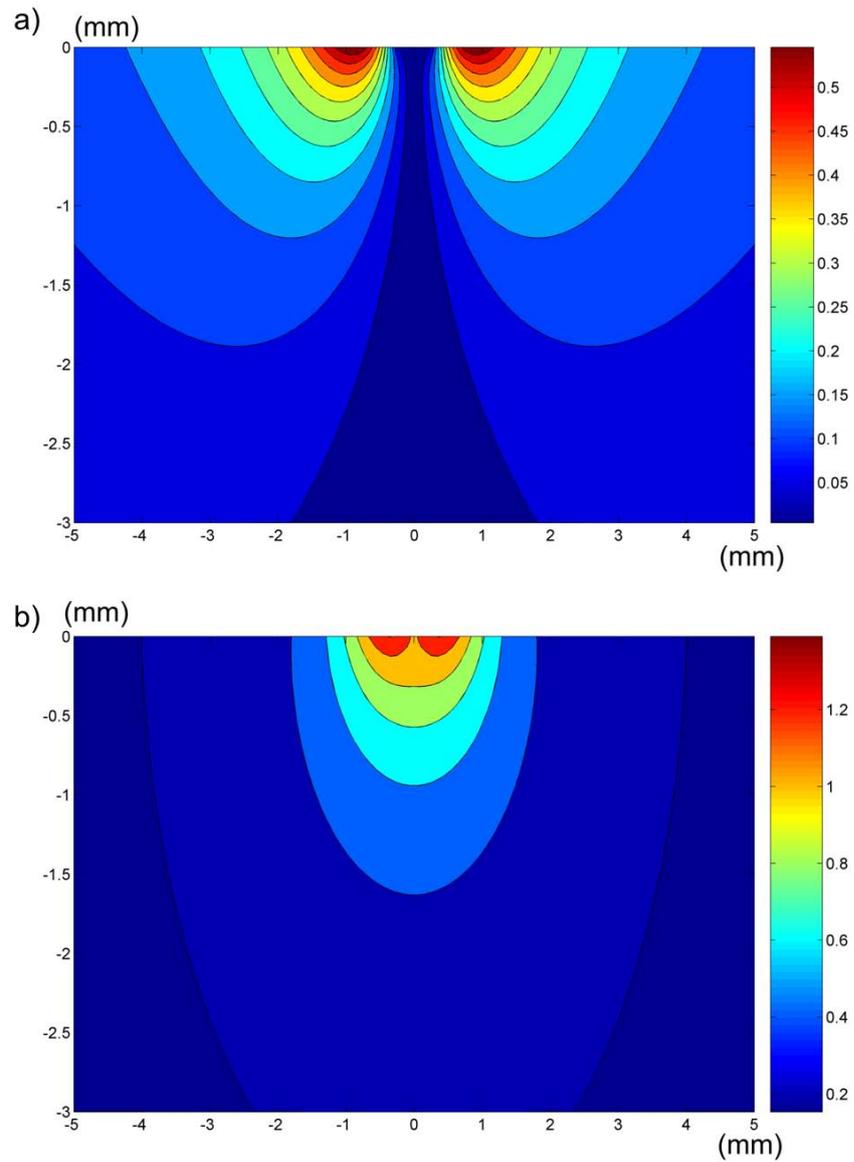


Abbildung 7.12: Darstellung der magnetischen Flussdichte (in T) in radialer Richtung (oben) und in z-Richtung (unten) in einer Schnittebene unterhalb der Polschuhsitze.

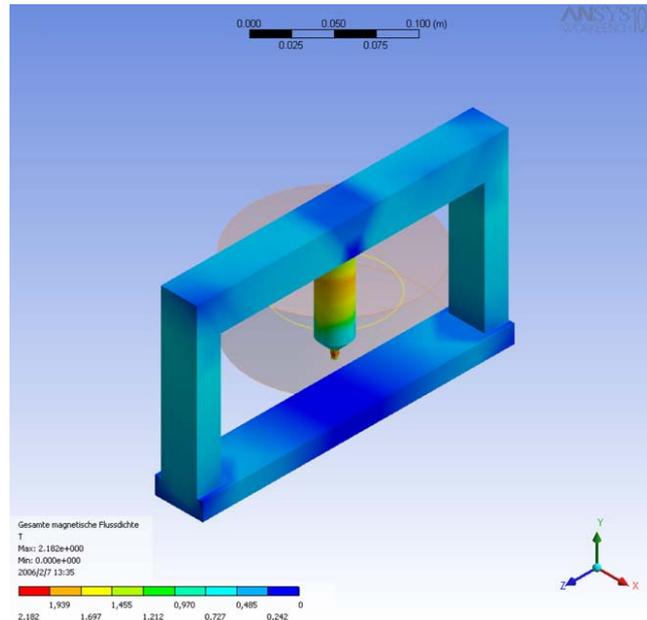


Abbildung 7.13: Isometrische Darstellung des Aerosolmagneten.

Spule hat eine Windungszahl von ca. 800 Windungen und ist ohne aktive Kühlung für einen Nennstrom von 5 A ausgelegt. Die Polschuhspitze ist bei diesem Magneten ebenfalls variabel. Die Auslegung und die Konstruktion der Spule wurden genauso durchgeführt wie bei dem Magneten ohne Eisenkreis. Der Eisenkreis bietet den Vorteil, dass die Feldlinien gegenüber in das Material wieder eintreten, was für eine bessere Focussierung des Feldes in dem Zielgebiet führt. Der Nachteil dieser Konstruktionsart, ist allerdings die verschlechterte Zugänglichkeit und Beobachtbarkeit des Tieres während des Versuchs aufgrund des Eisenkreises. Das Haupteinsatzgebiet dieses Magneten ist das Aerosoltargeting in Mäusen. Das magnetische Feld wurde mit dem Feldrechenprogramm Ansys 10.0 ermittelt und ist in den Abbildungen 7.13 und 7.14 dargestellt.

### 7.3.3 Elektromagnet mit variablem Luftspalt

Für grundlegende Versuche mit künstlichen Blutgefäßen zum Partikelverhalten an Abzweigungen, Gefäßaufweitungen etc. wurde ein kostengünstiger Elektromagnet mit variablem Luftspalt konstruiert. Der Elektromagnet besteht aus einem Eisenkreis und einem Dorn aus Automatenstahl. Durch die Verwendung dieses Materials können nur maximale Flussdichte von etwa 500 mT und 700 mT bei Strömen zwischen 5 A und 10 A erzeugt werden. Die Spule wurde, wie bei den beiden anderen Feldquellen konstruiert. Die Windungszahl beträgt bei diesem Magneten nur ca. 560. Abbildung 7.15 zeigt die Flussdichteverteilung innerhalb des Eisenkreises sowie eine Fotografie des Magneten. Die Feldfokussierung bei diesem Magneten ist konstruktionsbedingt genau so gut wie bei dem Aerosolmagneten.

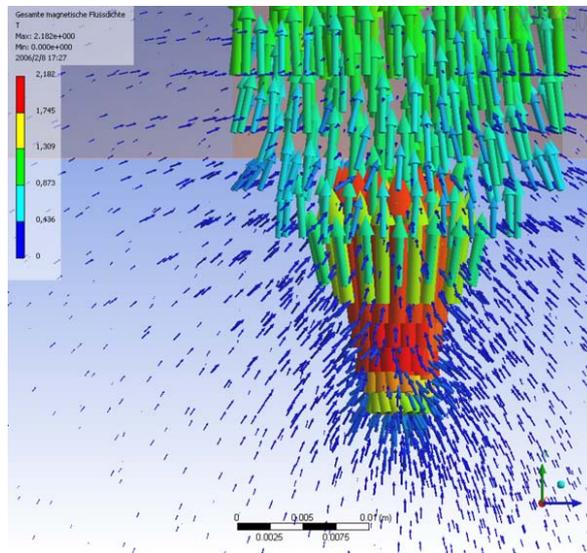


Abbildung 7.14: Vergrößerte Darstellung der magnetischen Flussdichte im Bereich des Polschuhs.

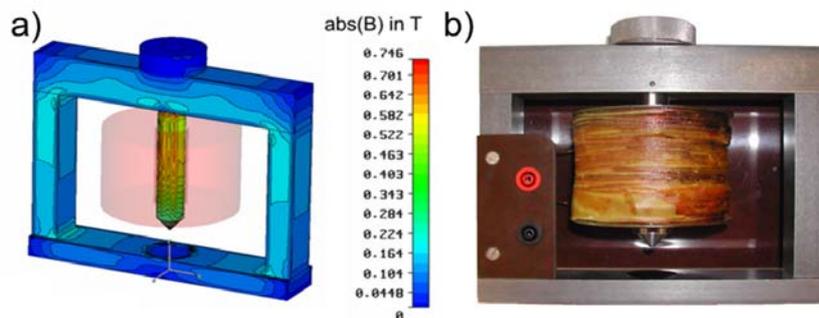


Abbildung 7.15: Flussdichteverteilung innerhalb des Eisenkreises (links) und Fotografie des Magneten (rechts).

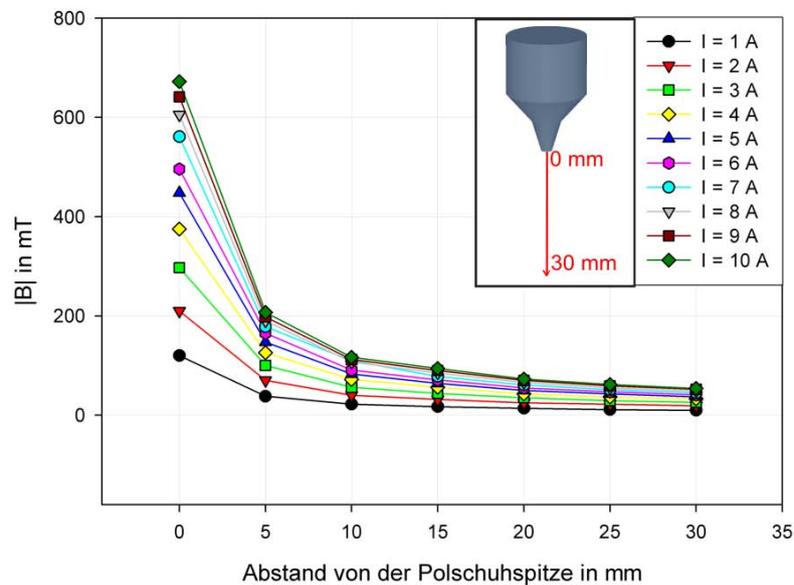


Abbildung 7.16: Abhängigkeit des Flussdichteverlaufs von der Stromstärke entlang einer Achse direkt unterhalb der Polschuhspitze.

#### Abhängigkeit der Flussdichte von der Luftspaltlänge

Bei einer maximalen Länge des Luftspaltes von 30 mm kann an der Polschuhspitze eine magnetische Flussdichte von 450 mT ( $I = 5\text{A}$ ) erreicht werden, bei einem Luftspalt von 20 mm beträgt die maximale Flussdichte 500 mT ( $I = 5\text{A}$ ) und bei minimalem Luftspalt von 13 mm beträgt die maximale Flussdichte nur noch 290 mT ( $I = 5\text{A}$ ). Bewegt sich der Luftspalt zwischen 20 mm und 30 mm so sind keine nennenswerten Feldunterschiede feststellbar.

#### Skalierbarkeit

Das magnetische Feld dieses Magneten ist in einem relativ großen Bereich über die Stromstärke skalierbar. Abbildung 7.16 zeigt die Abhängigkeit der Flussdichte entlang einer Achse von der Polschuhspitze innerhalb des Luftspaltes ( $d = 30\text{ mm}$ ) von der Stromstärke. Allerdings darf nicht vernachlässigt werden, dass bei doppelter Spulenstromstärke in etwa vierfach höhere thermische Verluste auftreten und somit die maximale Einsatzzeit auf ein Viertel reduziert wird.

## 7.4 Abschließender Vergleich

Die Flussdichte aller hier vorgestellten Elektromagnete ist stufenlos über den Strom einstellbar. Der Magnet ohne Eisenkreis aus Abbildung 7.7 und der Magnet für das Aerosoltargeting aus Abbildung 7.13 erreichen jedoch bereits bei einem Strom von 4 A bzw. bei 5 A den Sättigungsbereich des Materials; eine weitere Steigerung der Stromstärke führt damit nur zu marginalen Änderungen der Flussdichte. Die Skalierbarkeit des Magneten

mit variablen Eisenkreis ist in Abbildung 7.16 dargestellt (Nennstrom 5 A); dieser Magnet erreicht die Sättigung bei ca. 10 A. Die Skalierbarkeit des Brukermagneten ist in Abbildung 7.6 dargestellt. Er erreicht die Sättigung bei etwa 50 A Spulenstrom.

Die geometrische Form der Polschuhspitzen beeinflusst die erreichbaren magnetischen Feldgradienten und damit auch die erzeugbare magnetische Kraft auf die Partikel. Alle Elektromagneten erreichen die maximale magnetische Kraft direkt an den Polschuhen; die magnetische Kraft fällt ungefähr mit der dritten Potenz des Abstands von der Polspitze ab. Zum Vergleich der einzelnen Magneten ist in Abbildung 7.17 der Flussdichteabfall (bei Nennstrom) entlang einer vertikalen Achse, ausgehend vom Mittelpunkt des Polschuhes dargestellt.

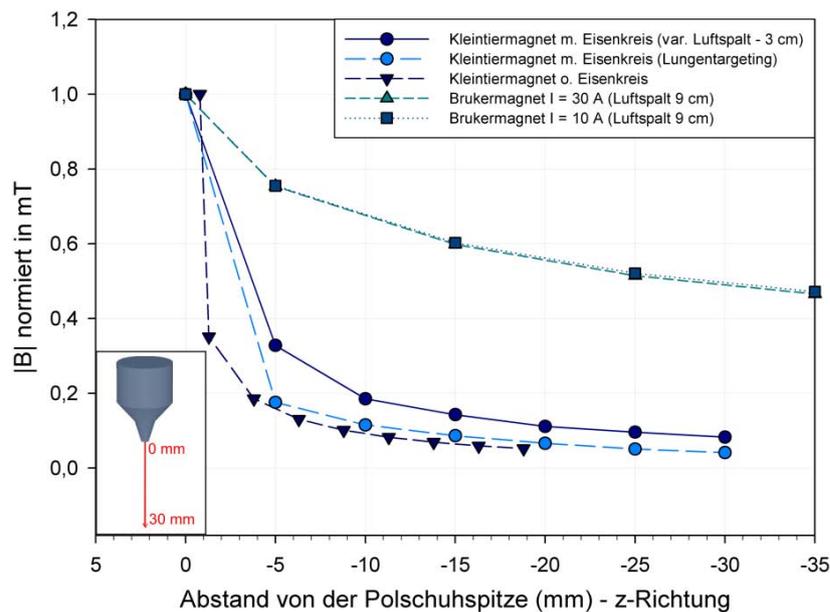


Abbildung 7.17: Darstellung der normierten Flussdichte (auf den jeweiligen Maximalwert bezogen) für verschiedene Magnetbauformen. Die Werte wurden mit einer Hallsonde gemessen.

Entsprechend Abbildung 7.17 bietet der Magnet ohne Eisenkreis (mit der Polschuhspitze wie in Abbildung 7.8 bzw. Abbildung 7.18 (links) dargestellt) den stärksten Feldgradienten innerhalb der ersten 5 mm. Für Abstände größer als 5 mm von der Polschuhspitze ist der Feldgradient aller Kleintiermagnete ungefähr gleich groß. Den schwächsten Feldgradienten, aber die größte Reichweite erzeugt der Brukermagnet. In Abbildung 7.17 ist der Feldgradient des Brukermagneten für 2 Stromstärken (10A und 30A) angegeben; der Feldgradient ist wie zu erwarten nahezu unabhängig von der Durchflutung und nur abhängig von der Geometrie des Magneten, insbesondere des Polschuhes. Allerdings ist die Länge, bei der der Feldgradient größer ist als null, also die Länge entlang eines Gefäßes innerhalb dem es eine Kraftwirkung gibt ein weiterer wichtiger Einflussfaktor auf das Magnetdesign. Für die Kleintiermagnete ergaben sich zwei optimale Polschuhformen, die in Abbildung 7.18 dargestellt sind. Die linke Polschuhspitze erzeugt dabei eine etwas größere Flussdichte, die rechte Form hingegen erreicht eine etwas bessere Feldfokussierung auf den Spitzenbereich. Die erreichbare magnetische Kraft ist hingegen bei beiden Spitzenformen

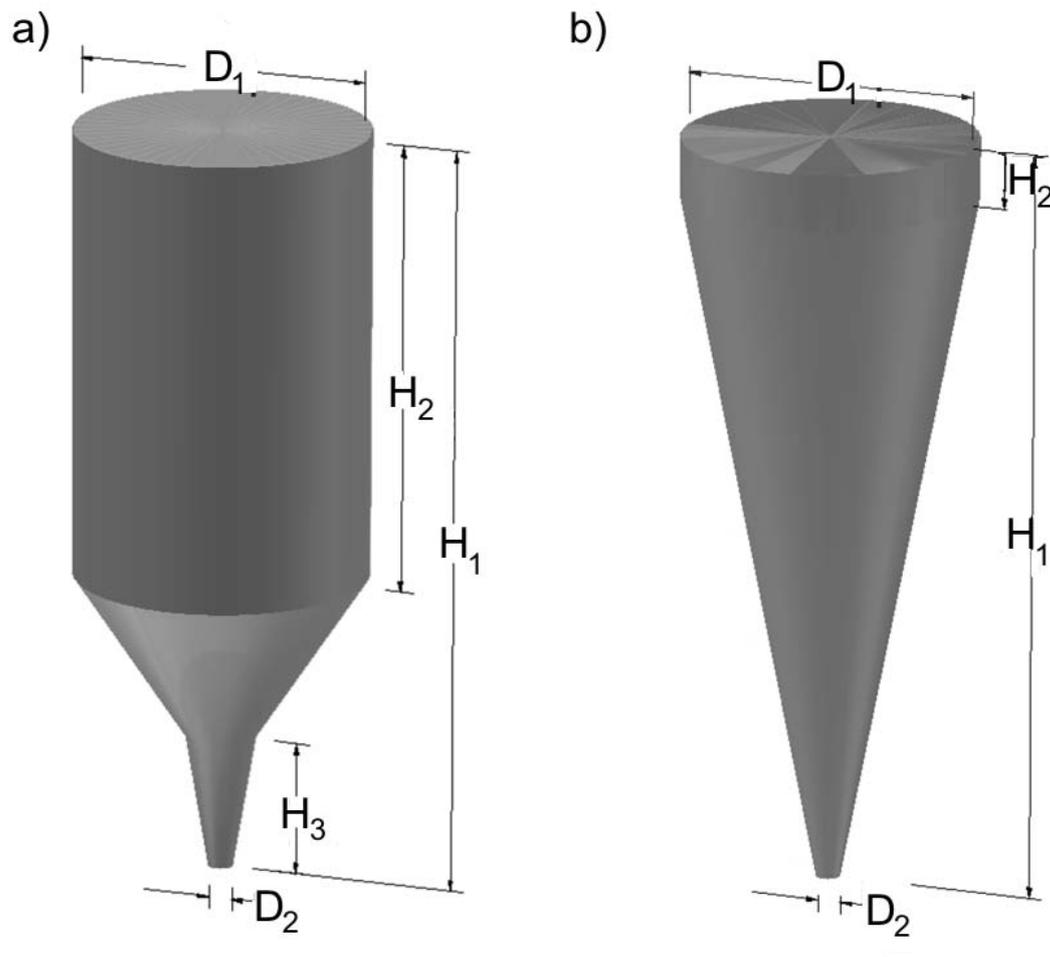


Abbildung 7.18: Links 2-stufige Form der Polschuhspitze; rechts eine spitz zulaufende Polschuhspitze

nahezu identisch.

Tabelle 7.1 gibt einen Überblick über die Abmessungen der in Abbildung 7.18 dargestellten Polschuhformen.

Eine Zusammenfassung aller Eigenschaften der Elektromagneten ist in Tabelle 7.2 aufgelistet. Im experimentellen Teil dieser Arbeit werden die Simulationsergebnisse, die Kraftverteilungen und die Einsatzgebiete aufgezeigt.

Verhältniss	runder Polschuh	spitzer Polschuh
$D_1/D_2$	12.8	12.8
$H_1/H_2$	1.7	13.4
$H_2/H_3$	3.3	

Tabelle 7.1: Abmessungen der Polschuhformen

<b>Magnettyp</b>	<b>Eigenschaften</b>
Bruckermagnet	<ul style="list-style-type: none"> <li>+ höchste Flussdichte (2.3 T)</li> <li>+ sehr große Skalierbarkeit der Flussdichte</li> <li>+ skalierbare Tiefenreichweite und Flächenreichweite</li> <li>+ sehr gut zugänglich</li> <li>+ variabler Luftspalt</li> <li>- schwer und unhandlich (1.6 t)</li> <li>- hoher Strombedarf (bis 50 A)</li> <li>- kleine Kraftwirkung</li> <li>- aktive Kühlung</li> </ul>
Magnet o. Eisenkreis	<ul style="list-style-type: none"> <li>+ hohe Flussdichte (1.1 T)</li> <li>+ extrem große Kraft</li> <li>+ sehr gut zugänglich</li> <li>+ sehr leicht</li> <li>+ kleiner Leistungsbedarf (80W)</li> <li>- sehr geringe Tiefenreichweite</li> <li>- große Streufelder</li> <li>- nach oben hin nicht skalierbar</li> </ul>
Magnet m. Eisenkreis Lungentargeting	<ul style="list-style-type: none"> <li>+ hohe Flussdichte (1.1 T)</li> <li>+ große Kraft</li> <li>+ leicht</li> <li>+ kleine Streufelder</li> <li>+ ausreichende Tiefenreichweite für Mäuse</li> <li>- schlecht zugänglich</li> <li>- nach oben hin nicht skalierbar</li> </ul>
Magnet m. Eisenkreis variabler Luftspalt	<ul style="list-style-type: none"> <li>+ variabler Luftspalt</li> <li>- geringe Flussdichte und Kraft (sonst wie Lungenmagnet)</li> </ul>

Tabelle 7.2: Vor- und Nachteile der Targetmagneten

# Kapitel 8

## Pulsquellen

Für die Optimierung der magnetischen Transfektion wurde ein bestehendes Gerät zur transkraniellen Magnetstimulation modifiziert ([107]). Die Modifikation besteht aus der Entwicklung einer speziellen Applikationsspule für Zellkulturen und in der Erweiterung der Ladekapazität zu Erzeugung längerer Magnetpulse. Das Prinzip der Magnetstimulation und die Erzeugung starker Magnetimpulse ist ausführlich in [94] und [107] beschrieben und wird hier nur stark vereinfacht beschrieben. Abbildung 8.1 zeigt die Prinzipschaltung des Leistungskreises eines typischen Magnetstimulators. Aufgrund der sehr hohen Leistungen (ca. 1 MW - 20 MW) und der sehr kurzen Pulsdauern (ca. 50  $\mu$ s - 3 ms) wird der Leistungskreis resonant aufgebaut. Der Ladekondensator wird über die Stimulationsspule L entladen; die Pulsdauer wird primär durch L und C bestimmt.

Die Ladeschaltung lädt - bei offenem Schalter S - den Kondensator auf die gewünschte Pulsspannung U auf; wird der Schalter geschlossen so entsteht eine Schwingung in dem LCR Schwingkreis (R bezeichnet dabei alle auftretenden ohmschen Verluste, wie z.B. Innenwiderstand der Leitungen, etc.). Mit dem in [107] beschriebenen und hier verwendeten Stimulationsgerät können sowohl Voll- als auch Halbwellen abgegeben werden (Abbildung 8.2).

Die Pulsdauer T kann mit Gleichung 8.1 aus der Ladekapazität C und der Spuleninduktivität L berechnet werden.

$$T = 2\pi\sqrt{LC} \quad (8.1)$$

Eine Fotografie des modifizierten Stimulators ist in Abbildung 8.3 dargestellt.

### 8.1 Pulsspule für die Transfektion

Die Spule wurde als 2-lagige Solenoidspule entsprechend Abbildung 8.4 gefertigt. Die Spule trägt 19 Windungen einer HF-Litze (Rupalit, 7,0 x 3,2 V155) und ist für eine maximale Durchflutung von 100 kA geeignet. Aus technischen Gründen muss die Induktivität der Spule im Bereich zwischen 16  $\mu$ H und 20  $\mu$ H liegen ([107]). Die Induktivität der Spule wurde in einem Frequenzbereich von 10 Hz bis 1 MHz mit einem Impedanzspektrometer gemessen. Für Frequenzen bis 30 kHz liegt die Induktivität der Pulsspule bei 17  $\mu$ H. Die Ladekapazität des verwendeten Stimulators lag bei 80  $\mu$ F die durch Parallelschalten von zusätzlichen Hochkapazitätskondensatoren auf 320  $\mu$ F vergrößert wurde. Wird nur die Grundkapazität (80  $\mu$ F) des Stimulators eingesetzt, so können Repetierfrequenzen (also die Anzahl der Einzelimpulse je Zeit) von bis zu 30 Hz erreicht werden. Da allerdings mit

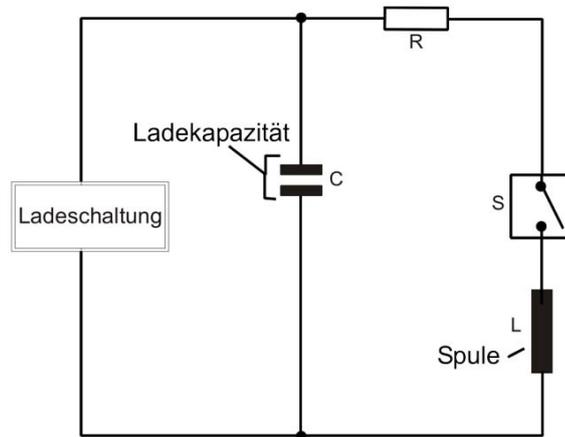


Abbildung 8.1: Prinzipschaltbild des Leistungskreises eines Magnetstimulators.

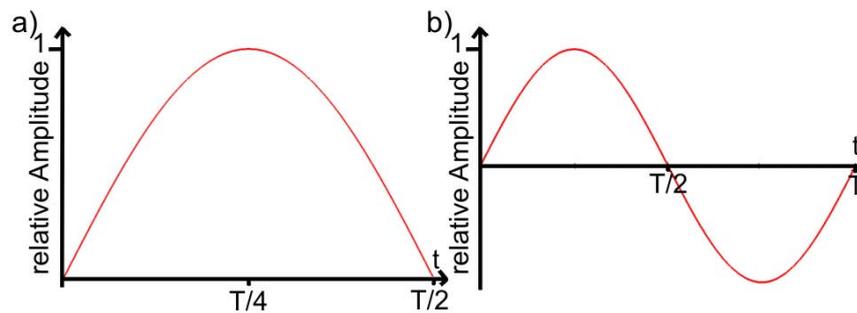


Abbildung 8.2: Zeitverlauf des Spulenstroms bei Halb- (links) und Vollwellen (rechts).



Abbildung 8.3: Ansicht des verwendeten Stimulators (Mag'n'More GmbH, München). Grundgerät mit einem speziell entwickelten Aufsatz für längere Pulse und höhere Durchflutungen (Kondensatorbatterie).

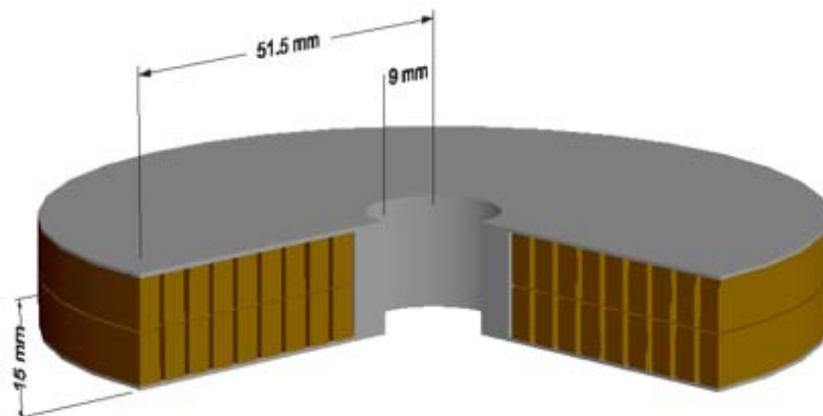


Abbildung 8.4: Konstruktionszeichnung der Transfektionsspule.

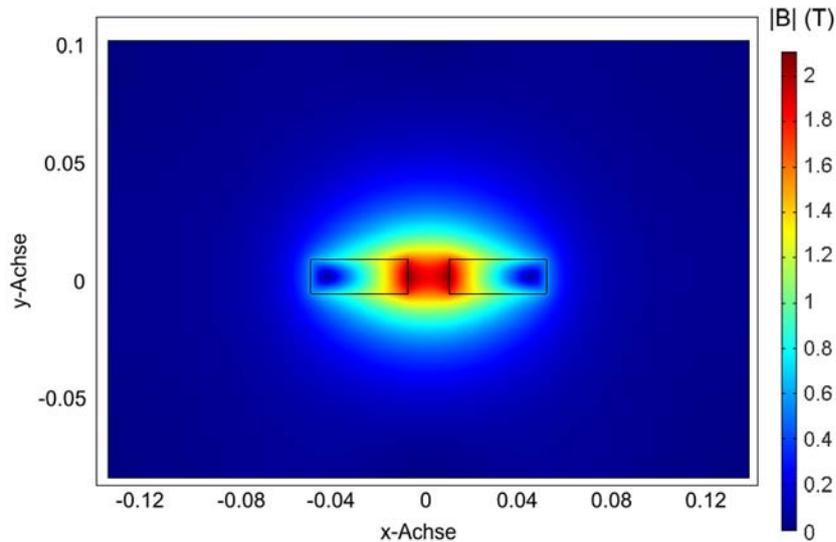


Abbildung 8.5: Betrag der maximalen magnetischen Flussdichte.

zunehmender Kapazität auch die zu ladende Energie größer wird, sinkt damit die Repetierfrequenz - das System kommt mit dem Aufladen der Ladekapazität nicht mehr nach; sie beträgt bei  $320 \mu\text{F}$  gerade noch 6 Hz. Die Pulsdauer  $T$  für diese Spule beträgt zwischen  $232 \mu\text{s}$  ( $80 \mu\text{F}$ ) und  $463 \mu\text{s}$  ( $320 \mu\text{F}$ ). Die Ladespannung des Kondensators kann stufenlos zwischen knapp 0 V (0% Intensität) und 1200 V (100% Intensität) eingestellt werden. Aus der variablen Ladespannung folgt ein maximaler Stromfluss zwischen 2.6 kA ( $80 \mu\text{F}$ ) und 5.2 kA ( $320 \mu\text{F}$ ), bzw. eine maximale Durchflutung der Transfektionsspule zwischen 49,5 kA ( $80 \mu\text{F}$ ) und 98,9 kA ( $320 \mu\text{F}$ ). Sowohl die maximale magnetische Flussdichte als auch die maximale elektrische Feldstärke bei einer Durchflutung von 79,5 kA sind in den Abbildung 8.5 und 8.6 dargestellt.

## 8.2 Zeitabhängiges magnetisches Feld

Die Zeitabhängigkeit der Ladespannung und des Spulestroms kann durch eine sinusoidale Funktion beschrieben werden. Gleichung 8.2 ist die den Schwingkreis beschreibende Differentialgleichung.

$$\frac{1}{C}U_C(t) + R\frac{dU_C(t)}{dt} + L\frac{d^2U_C(t)}{dt^2} = 0 \quad (8.2)$$

Vernachlässigt man die auftretenden ohmschen Verluste so ergibt sich eine ungedämpfte Schwingung für die Kondensatorladespannung wie folgt

$$U_C(t) = \hat{U}_C \cos\left(\frac{1}{\sqrt{LC}}t\right) \quad (8.3)$$

Der Spulenstrom und damit das magnetische Feld folgen demnach ebenfalls einer Cosi-

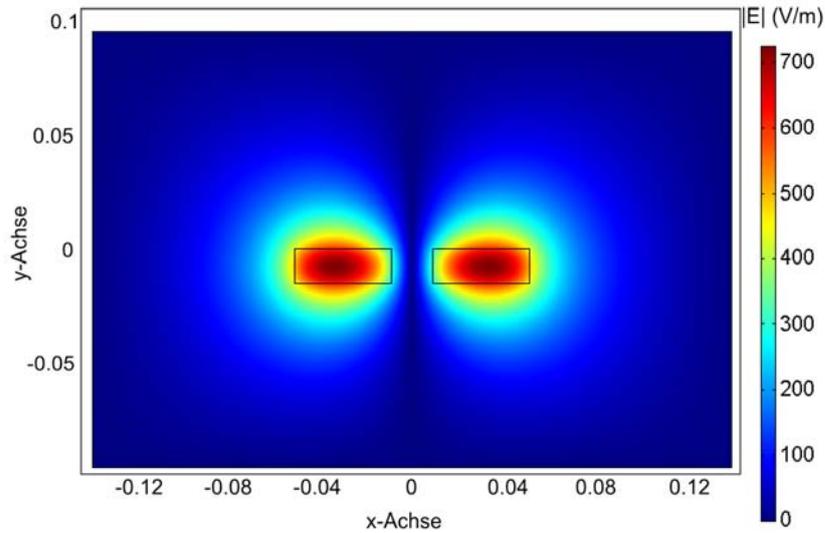


Abbildung 8.6: Betrag der maximalen elektrischen Feldstärke.

musfunktion.

$$I_L(t) = \hat{I}_L \cos\left(\frac{1}{\sqrt{LC}}t\right) \quad (8.4)$$

$$|\vec{B}(t)| = \hat{B} \cos\left(\frac{1}{\sqrt{LC}}t\right) \quad (8.5)$$

Der Scheitelwert des Stromes ergibt sich aus der Energiebilanz zwischen Ladekondensator und Induktivität. Der Scheitelwert des Stromes ist  $\hat{I}_L = \hat{U}_C \sqrt{\frac{C}{L}}$ . Aufgrund der Zeitabhängigkeit des magnetischen Feldes ergibt sich auch eine zeitabhängige magnetische Kraft. Da die magnetische Kraft immer in Richtung des zunehmenden Feldgradienten zeigt, ergeben sich bei einer Vollwelle des Spulenstroms zwei aufeinanderfolgende Kraftstöße.

## Kapitel 9

# Kugelsymmetrisches Permanentfeld

Für die Transfektion ganzer Organe wurde ein dreidimensionales magnetisches Permanentfeld konstruiert. Das Einsatzgebiet ist die Transfektion von Adeno- oder Retroviren in explantierten Rattenherzen mit Hilfe magnetischer Nanopartikel. Über z.B. Adenoviren sollen spezielle Gene eingeschleust (transfiziert) werden, so dass die fremden Zellen neue menschliche (hämostatische) Proteine an der Organoberfläche erzeugen. Diese Gentransfektion muss an sämtlichen dem Blut ausgesetzten Innenflächen des Herzens möglichst vollständig durchgeführt werden. Der Zeitbedarf für diesen Vorgang ist äußerst kritisch, da das Herz erst nachdem es dem Spender entnommen wurde, dieser Behandlung ausgesetzt werden kann. Derzeit verwendete Transfektionsverfahren benötigen bei Körpertemperatur etwa 24 Stunden – beim entnommenen Transplantationsorgan stehen aber nur rund 30 Minuten bei einer Temperatur von 4 °C zur Verfügung. Die Gentransfektionsrate und die Transfektionsgeschwindigkeit lassen sich durch den Einsatz magnetischer Nanopartikel beträchtlich steigern: Dabei werden die Viren über eine chemische Bindung an biokompatible Nanopartikel gebunden und diese über ein magnetisches Gradientenfeld in die Zellen hineingezogen. Da die Transfektion erst innerhalb des Zellkerns stattfinden kann, dürfen die Partikel nicht größer als 50 – 200 nm sein. Die Herausforderung speziell an dieser Art der Transfektion liegt darin, dass die Behandlung der Transplantationsherzen quasi in-vivo, d.h. am entnommenen Herzen in sehr kurzer Zeit und bei einer niedrigen Temperatur vollzogen werden muss. Dafür muss ein Magnetsystem geschaffen werden, dessen Feldgradientenwirkung bei hoher Effektivität speziell auf die Form des Herzens optimiert ist. Dieses Magnetsystem wurde zusammen mit der Herzchirurgischen Abteilung der Ludwig Maximilians Universität München (Prof. Dr. Schmöckel) und dem Pharmakologischen Institut der Universität Bonn (Prof. Dr. Pfeifer) erarbeitet.

### 9.1 Permanetmagnetisches Kugelfeld

Eine kostengünstige und schnell realisierbare Lösung zur kompletten Befeldung eines Rattenherzens besteht aus vielen einzelnen, kugelsymmetrisch angeordneten zylinderförmigen Permanentmagneten. Die hier beschriebene Feldquelle besteht aus zwei halbkugelförmigen Schalen zwischen die das Herz eingelegt wird. Eine vereinfachte, dreidimensionale Darstellung des Magneten ist in Abbildung 9.1 zu sehen.

Das Magnetsystem soll an explantierten Rattenherzen eingesetzt werden, welche eine

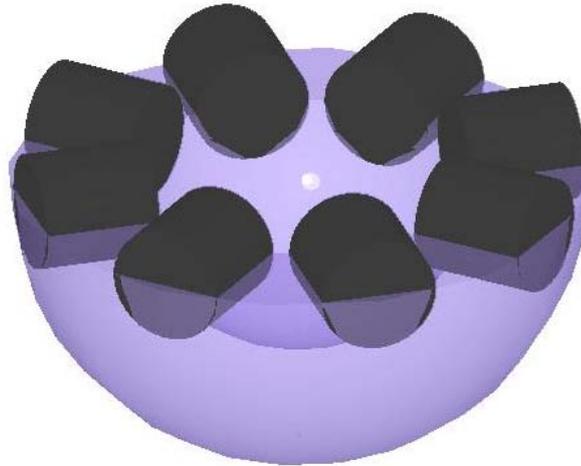


Abbildung 9.1: 3-dimensionale Darstellung der unteren Halbkugel. Zur besseren Übersicht ist nur eine einzige Permanentmagnetebene gezeichnet.

annähernde Kugelform mit einem Durchmesser von etwa 20 mm aufweisen. Während des Versuches wird das explantierte Herz mit einer 4°C kalten Kochsalzlösung umspült, was einen Korrosionsschutz der Magneten notwendig macht. Vor der Befeldung werden die Nanopartikel mit den Genvektoren (Viren oder Plasmide) in die Herzkranzgefäße gespritzt; damit treten während der Befeldung keine Strömungskräfte auf. Die Tiefenreichweite bei einem Rattenherz muss ca. 2 mm betragen.

## 9.2 Zylindrische Permanentmagnete

Das magnetische Feld eines zylindrischen Permanentmagneten kann exakt analytisch beschrieben werden ([48], [87], [88], [89]). Um den Rechenaufwand klein zu halten und doch relativ genaue Ergebnisse zu bekommen wird für die Abschätzung der magnetischen Kräfte nur das magnetische Feld auf der Rotationsachse betrachtet. Für kleine Durchmesser ist diese Abschätzung hinreichend genau. Die magnetische Flussdichte entlang der Rotationsachse weist keine radiale Komponente auf; sie ist in der Abhängigkeit von der Remanenz  $B_R$ , dem Radius  $R$  und der Zylinderhöhe  $H$  gegeben durch:

$$\vec{B} = \frac{B_R}{2} \left[ \frac{H+z}{\sqrt{R^2+(H+z)^2}} - \frac{z}{\sqrt{R^2+z^2}} \right] \vec{e}_z \quad (9.1)$$

Als Magnetmaterial wird Neodyn-Eisen-Bor (NdFeB 225/135) verwendet. Die magnetische Remanenz dieses Materials liegt zwischen 1080 mT und 1120 mT. Tabelle 9.1 zeigt einen Überblick über geeignete, handelsübliche, zylinderförmige Permanentmagnete.

Die mit einem zylindrischen Permanentmagneten erzeugbare Kraft kann aus Gleichung

$\varnothing$ (mm)	$\mathbf{H}$ (mm)	$\mathbf{B}(z = 0 \text{ mm})$	$\mathbf{B}(z = 1 \text{ mm})$	$\mathbf{B}(z = 2 \text{ mm})$	$\mathbf{B}(z = 5 \text{ mm})$
1,5	2,0	515 mT	94 mT	26 mT	3 mT
2,0	4,0	534 mT	150 mT	51 mT	7 mT
2,0	10,0	547 mT	159 mT	56 mT	9 mT
3,0	3,0	492 mT	210 mT	87 mT	14 mT
4,0	1,2	283 mT	161 mT	77 mT	13 mT
4,0	1,5	330 mT	184 mT	89 mT	15 mT
4,0	5,0	511 mT	276 mT	140 mT	29 mT
5,0	3,0	423 mT	262 mT	148 mT	33 mT
5,0	10,0	534 mT	332 mT	195 mT	51 mT
6,0	2,0	305 mT	215 mT	135 mT	34 mT
6,0	5,0	472 mT	318 mT	200 mT	55 mT
7,0	3,0	358 mT	263 mT	178 mT	53 mT
8,0	3,0	330 mT	256 mT	184 mT	62 mT
8,0	6,0	458 mT	344 mT	246 mT	87 mT
9,0	5,0	409 mT	321 mT	239 mT	93 mT
10,0	3,0	283 mT	236 mT	185 mT	77 mT
10,0	5,0	389 mT	315 mT	243 mT	103 mT
10,0	10,0	492 mT	393 mT	303 mT	133 mT
14,0	3,0	217 mT	195 mT	169 mT	94 mT
15,0	3,0	204 mT	186 mT	163 mT	96 mT
15,0	4,0	259 mT	232 mT	202 mT	117 mT
15,0	5,0	305 mT	271 mT	234 mT	135 mT
20,0	5,0	246 mT	228 mT	208 mT	143 mT
20,0	10,0	389 mT	352 mT	315 mT	212 mT
25,0	5,0	204 mT	194 mT	182 mT	139 mT
25,0	7,0	269 mT	253 mT	234 mT	177 mT

Tabelle 9.1: Lieferbare Permanentmagnete

9.1 durch Ableitung nach dem Ort bestimmt werden.

$$\vec{F} = \mu \frac{B_r}{2} \left[ \frac{R^2}{\left(\sqrt{R^2 + (H+z)^2}\right)^3} - \frac{R^2}{\left(\sqrt{R^2 + z^2}\right)^3} \right] \vec{e}_z \quad (9.2)$$

Wird ein Partikel in einem viskosen Medium mit Hilfe einer externen Kraft gezogen (wie z.B. ein Körper im freien Fall der Erdschwerkraft), dann kann die Bewegungsgleichung für das Partikel aus dem Kräftegleichgewicht von Trägheitskraft ( $\vec{F}_T$ ), externer Kraft ( $\vec{F}$ ) und Reibungskraft ( $\vec{F}_R$ ) ermittelt werden, wobei sich die externe Kraft aus der magnetischen Kraft und der Gewichtskraft zusammensetzt.

$$F_T = (F_G + F_m) - F_R \quad (9.3)$$

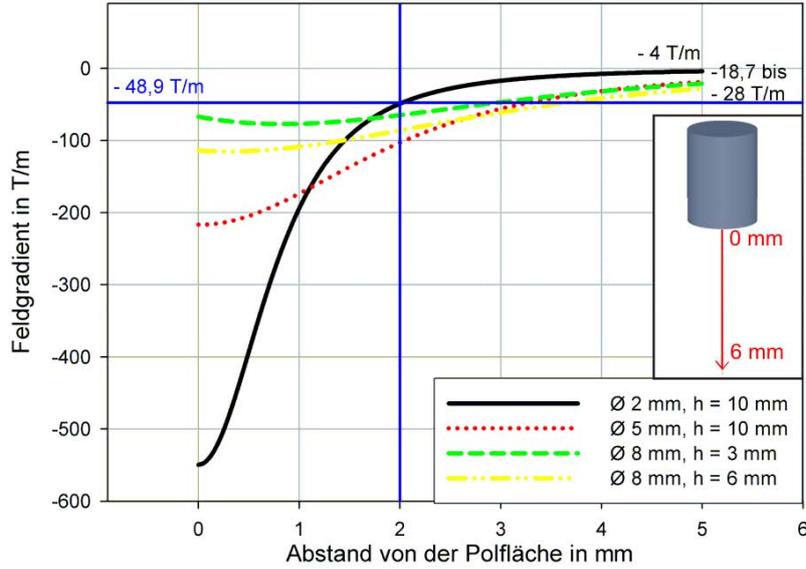


Abbildung 9.2: Verlauf des Feldgradienten auf der Rotationsachse des Magneten.

Die Differentialgleichung der Bewegung lautet:

$$z'' = \frac{1}{m} \mu \frac{B_r}{2} \left[ \frac{R^2}{\left(\sqrt{R^2 + (H + z)^2}\right)^3} - \frac{R^2}{\left(\sqrt{R^2 + z^2}\right)^3} \right] + g - \frac{6\pi\eta a}{m} \cdot z' \quad (9.4)$$

Mit dem Radius des Partikels  $a$ , der Masse des Partikels  $m$ , dem magnetischen Moment  $\mu$  und der Viskosität  $\eta$ . Die Lösung der Differentialgleichung ist nur noch numerisch möglich. Gleichung 9.4 wurde für ausgewählte Magnetgrößen und für Partikel von Typ targetMAG mit  $2a = 250 \text{ nm}$ ,  $m = 10^{-17} \text{ kg}$ ,  $\eta = 10^{-3} \text{ Pa s}$  und  $\mu = 10^{-15} \text{ A m}^2$  ausgewertet.

Der magnetische Flussdichtegradient ist in Abbildung 9.2 für vier verschiedene Magnetgrößen dargestellt. In einem Abstand von 2 mm von der Polschuhfläche beträgt der Gradient mind. noch 48,9 T/m.

Abbildung 9.3 zeigt die der Ortskoordinate als Funktion der Zeit. Zum Zeitpunkt  $t = 0$  befindet sich das Partikel  $z = 5 \text{ mm}$  von der Polfläche entfernt. Abbildung 9.4 zeigt die zeitabhängige Geschwindigkeit analog zu Abbildung 9.3.

Entsprechend den Abbildungen 9.2 und 9.3 kann festgehalten werden dass es kaum einen qualitativen Unterschied zwischen den Magneten mit  $d = 5 \text{ mm}$  und  $h = 10 \text{ mm}$  sowie denen mit  $d = 8 \text{ mm}$ ,  $h = 3 \text{ mm}/6 \text{ mm}$  gibt. Die Verwendung von Magneten mit  $d = 5 \text{ mm}$  bietet allerdings die Möglichkeit mehrere Magneten auf der Halbkugeloberfläche unterzubringen als dies mit  $d = 8 \text{ mm}$  Magneten möglich wäre. Ebenfalls folgt aus den Rechnungen, dass Magneten mit  $d = 2 \text{ mm}$ ,  $h = 10 \text{ mm}$  erst dann eine nennenswert größere magnetische Kraft auf die Partikel ausüben, wenn diese maximal ca. 1,1 mm von der Polfläche entfernt sind; weiter entfernte Partikel werden aufgrund der extrem kleinen Feldgradienten nur langsam angezogen. Aufgrund der Tatsache dass weiter entfernte

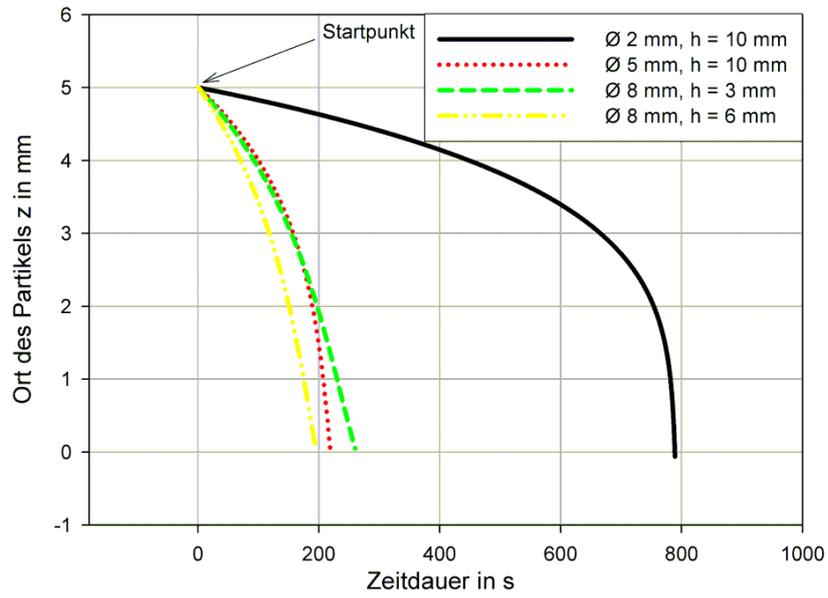


Abbildung 9.3: Darstellung der Ortsposition  $z$  als Funktion der Zeit  $t$ . Der Startpunkt ist bei  $z = 5$  mm

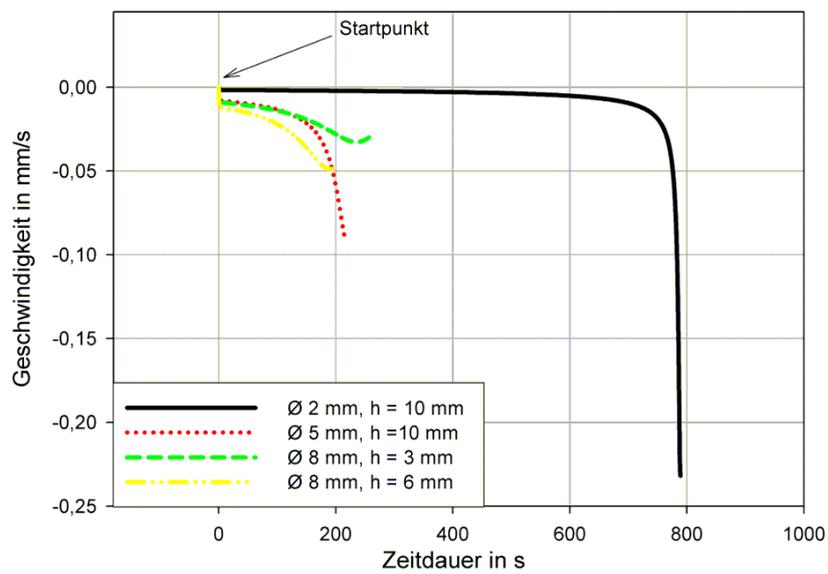


Abbildung 9.4: Geschwindigkeit der Partikel als Funktion der Zeit. Negative Vorzeichen da gilt  $\vec{v} = -v \cdot \hat{z}$ .

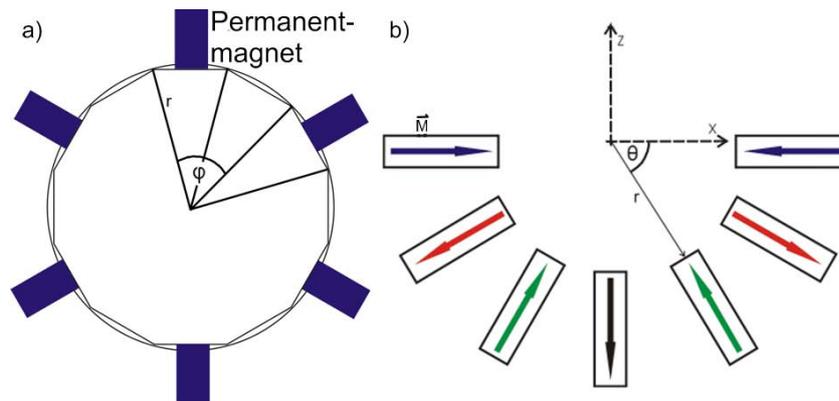


Abbildung 9.5: a) Darstellung der Permanentmagneten in der obersten Ebene der Kugelhalschale. In den Kreis wird ein  $n$ -Eck einbeschrieben, da aus konstruktionstechnischen Gründen ein Abstand zwischen einzelnen Magneten eingehalten werden muss. Diese Abbildung zeigt den Sonderfall eines regelmäßigen  $n$ -Ecks. b) Darstellung der verschiedenen Magnetebenen.

Partikel noch nicht nach dem externen Feld ausgerichtet sind, ist die Zeitangabe aus Abbildung 9.3 nur eine untere Grenze für die benötigte Zeitdauer zur Attraktion. Allerdings, und diese Tatsache sollte nicht vernachlässigt werden, können natürlich wesentlich mehr Magnete mit 2 mm Durchmesser als mit 5 mm Durchmesser auf der Kugeloberfläche untergebracht werden. Weiterhin ist aufgrund des kleinen Durchmessers die Feldberechnung nach Gleichung 9.1 (strenggenommen gilt diese Gleichung nur für den Feldverlauf entlang der Achse) etwas exakter. Für die weitere Dimensionierung werden daher nur noch die Magneten  $d = 2 \text{ mm}$ ,  $h = 10 \text{ mm}$  und  $d = 5 \text{ mm}$ ,  $h = 10 \text{ mm}$  betrachtet.

### 9.3 Anordnung der Magnete

Die Anzahl der Magneten in einer Ebene (Abbildung 9.5) sowie die Anzahl der Magnetebenen hängt direkt von deren Durchmesser und den benötigten Abständen zwischen den Magneten ab. Aufgrund der kugelsymmetrischen Anordnung werden sphärische Koordinaten verwendet.

Die Anzahl der Permanentmagneten  $n$  in einer Ebene richtet sich zum einen nach dem Durchmesser dieser Ebene, dem Magnetdurchmesser  $b$  und dem benötigten Abstand  $a$  zwischen zwei Magneten. In den folgenden Gleichungen bezeichnet der Index  $i$  die Ebene des Magneten und der Index  $j$  die Position des Magneten innerhalb einer Ebene.  $r_K$  bezeichnet den Kugelradius und  $r_i$  den Radius der jeweiligen Ebene 0 wobei  $r_0$  gleich dem Kugelradius  $r_K$  ist. Die Anzahl der möglichen Magnetebenen  $v$  kann durch Gleichung 9.5 bestimmt werden.

$$v = \left\lceil \frac{90^\circ}{\varphi_0} \right\rceil \quad (9.5)$$

Wobei  $\varphi_0$  der ebene Winkel zwischen zwei Permanentmagneten in der obersten Ebene ist.  $\varphi_0$  kann über Winkelbeziehungen entsprechend den Gleichungen 9.6 bis 9.8 bestimmt werden.

$$\varphi_0 = \frac{360^\circ}{n_0} \quad (9.6)$$

$$n_0 = \left\lfloor \frac{2\pi r_K}{c_0} \right\rfloor \quad (9.7)$$

$$c_0 = 2 \left( \overbrace{\arcsin \frac{a}{2r_K}}^{\beta} + \overbrace{\arcsin \frac{b}{2r_K}}^{\gamma} \right) \quad (9.8)$$

Die Anzahl der Permanentmagneten in der  $i$ -ten Ebene kann durch die Gleichungen 9.9 bis 9.12 angegeben werden.

$$\varphi_i = \frac{360^\circ}{n_i} \text{ mit } i = 0..(v-1) \quad (9.9)$$

$$n_i = \left\lfloor \frac{2\pi r_i}{c_i} \right\rfloor \quad (9.10)$$

$$c_i = 2 \left( \arcsin \frac{a}{2r_i} + \arcsin \frac{b}{2r_i} \right) \quad (9.11)$$

$$r_i = \sin(90^\circ - i \cdot \varphi_0) \cdot r_K \quad (9.12)$$

Die Ergebnisse für die zwei in Betracht kommenden Permanentmagneten sind in Tabelle 9.2 dargestellt.

	<b>Ø 2 mm x 10 mm</b>	<b>Ø 5 mm x 10 mm</b>
Anzahl Magnetebenen $v$	5	3
Kugelradius	10,5 mm	10,5 mm
Mittelpunkte in Ebene 1	$\begin{pmatrix} 10,5 \text{ mm} \\ 0^\circ \\ i \cdot 22,5^\circ \end{pmatrix}$ mit $i = 0..15$	$\begin{pmatrix} 10,5 \text{ mm} \\ 0^\circ \\ i \cdot 40^\circ \end{pmatrix}$ mit $i = 0..8$
Mittelpunkte in Ebene 2	$\begin{pmatrix} 10,5 \text{ mm} \\ 22,5^\circ \\ i \cdot 24^\circ \end{pmatrix}$ mit $i = 0..14$	$\begin{pmatrix} 10,5 \text{ mm} \\ 40^\circ \\ i \cdot 45^\circ \end{pmatrix}$ mit $i = 0..7$
Mittelpunkte in Ebene 3	$\begin{pmatrix} 10,5 \text{ mm} \\ 45^\circ \\ i \cdot 32,7^\circ \end{pmatrix}$ mit $i = 0..10$	$\begin{pmatrix} 10,5 \text{ mm} \\ 90^\circ \\ 0^\circ \end{pmatrix}$
Mittelpunkte in Ebene 4	$\begin{pmatrix} 10,5 \text{ mm} \\ 67,5^\circ \\ i \cdot 60^\circ \end{pmatrix}$ mit $i = 0..5$	keine Magnetebene
Mittelpunkte in Ebene 5	$\begin{pmatrix} 10,5 \text{ mm} \\ 90^\circ \\ 0^\circ \end{pmatrix}$	keine Magnetebene
Anzahl Magnete je Halbkugel	48	16

Tabelle 9.2: Dimensionierung der Permanenthalbkugel. Vektoren sind in Kugelkoordinaten angegeben.

## 9.4 Flussdichteverteilung

Die Flussdichteverteilung innerhalb einer Halbkugel ist in Abbildung 9.6 dargestellt. Erste Experimente an explantierten Rattenherzen haben bereits begonnen und sind bisher auch so vielversprechend verlaufen, dass ein DFG Antrag ("Xenotransplantation") eingereicht wurde.

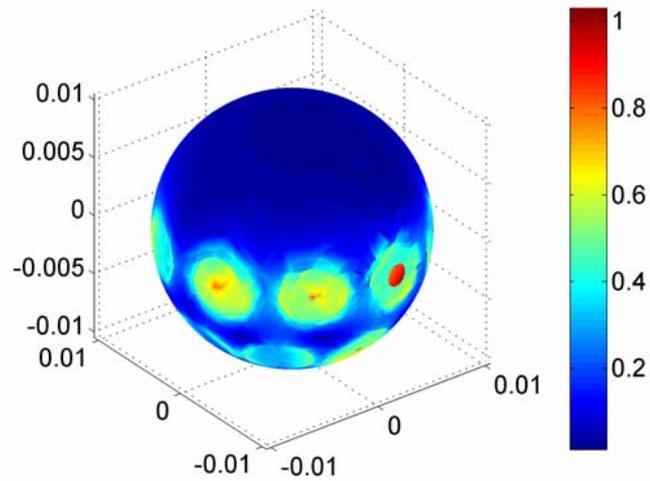


Abbildung 9.6: Darstellung der absoluten Flussdichte (in T) eines Halbkugelfeldes mit Permanentmagneten  $d = 5$  mm und  $h = 10$  mm

## Teil IV

# Experiment und Simulation

# Kapitel 10

## Material und Methoden

Im experimentellen Teil der Arbeit sollen die Simulationsmethoden und die theoretischen Betrachtungen mit den experimentellen Ergebnissen abgeglichen werden. Dazu wurden Experimente zum Retentionsverhalten von magnetischen Nanopartikeln in einem Schlauchmodell bei verschiedenen Flussraten und verschiedenen Partikelkonzentrationen durchgeführt. Zusätzlich wurden Experimente zur Visualisierung von Partikeltrajektorien und zur Transfektion mit magnetischen Pulsfeldern durchgeführt. Die Magnetisierung verschiedener Partikelkonzentrationen wurde mit einem Vibrationsrelaxometer gemessen.

### 10.1 Schlauchmodell

Zur Untersuchung des Partikelverhaltens in strömenden Medien wurde ein Durchflussmodell aufgebaut. Die Strömung wird dabei mit einer Schlauchpumpe bzw. einem Perfusor (Spritzenpumpe) erzeugt. Die Schlauchpumpe kann dabei einen maximalen Volumenstrom von 220 ml/h, der Perfusor einen maximalen Volumensrom von 99 ml/h erzeugen. Als Gefäßersatz wurden Silikon- bzw. Polyethylenschläuche verwendet. Die Innendurchmesser der Schläuche lagen dabei zwischen 0.28 mm und 1.6 mm.

### 10.2 Nanopartikel

Es wurden magnetische Nanopartikel mit einem hydrodynamischen Durchmesser von 250 nm der Typen *targetMAG*, *polyMAG* und *combiMAG* der Fa. Chemicell verwendet. Der Kerndurchmesser der Partikel liegt typischerweise bei 170 nm. Die Nanopartikel werden durch Alkalisierung von 54 g  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  und 27.8 g  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  in 100 ml zweifach destilliertem Wasser unter Zugabe von 75 ml 8M  $\text{NH}_4\text{OH}$  bei Raumtemperatur erzeugt.

### 10.3 Bestimmung der Retentionsmengen

Die Bestimmung der Retentionsmengen erfolgte photometrisch bei einer Laserwellenlänge von 490 nm, dabei wird die optische Dichte der Partikelsuspension mit Hilfe eines Elizareaders (Fluorstar BMG Technologies) gemessen. Aus den unterschiedlichen optischen Dichten der Partikelsuspension vor dem Magnetfeld und nach dem Magnetfeld kann die vom Magneten festgehaltene Partikelmenge über eine Standardkurve bestimmt werden. Abbildung 10.1 zeigt *exemplarisch* eine Standardkurve für Partikel vom Typ *targetMAG*. Die Nachweisgrenze liegt dabei zwischen 0.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  und 500  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Aus der Standardkurve

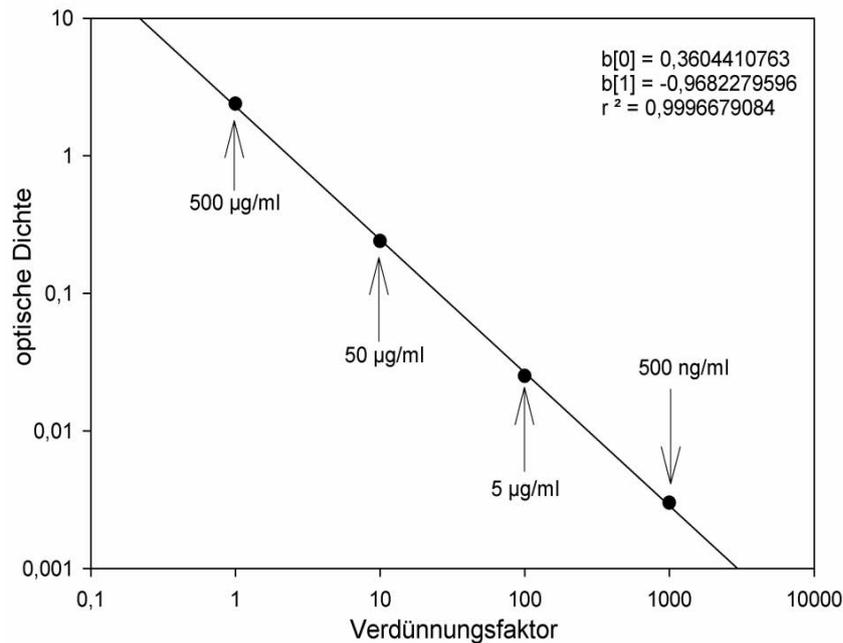


Abbildung 10.1: Exemplarische Standardkurve zur Bestimmung der vom Magneten angezogenen Partikelmenge (doppelt-logarithmischer Darstellung).

kann die vom Magneten angezogene Partikelkonzentration ( $RT = \text{Retentionsmenge}$ ) mit Hilfe von Gleichung 10.1 berechnet werden.

$$RT = 1 - \sqrt[b_1]{\frac{A}{n} \frac{V_n}{V_A}} \quad (10.1)$$

In Gleichung 10.1 bezeichnet  $b_1$  die Steigung der Standardkurve,  $A$  die um den Nullwert bereinigte optische Dichte vor der Feldeinwirkung und  $n$  die um den Nullwert bereinigte optische Dichte nach dem magnetischen Feld. Der Ausdruck  $\frac{V_n}{V_A}$  ist ein Korrekturterm, der das im Schlauchsystem übrig gebliebene Restvolumen der Partikelsuspension berücksichtigt. Bei sorgfältigem Experimentieren kann dieser Ausdruck nahezu 1 werden. Insbesondere bei kleinen Schlauchdurchmessern und kurzen Schlauchlängen kann dieser Korrekturterm vernachlässigt werden.

Die Messungen wurden in schwarzen 96er Wellplatten (Costar 96) durchgeführt; zur Minimierung der Ortsabhängigkeit innerhalb der Multiwellplatten wurden mindestens 5 Replikate mit einem Probenvolumen von jeweils 200  $\mu\text{l}$  gemessen. Vor jeder Messung wurde die Multiwellplatte für 10s geschüttelt. Pro Well wurden 20 Lichtblitze, über den Wellquerschnitt gleichverteilt, erzeugt und daraus der Mittelwert gebildet. Die Standardabweichungen der einzelnen Messungen lagen dabei im Bereich zwischen 1% und 3%.

## 10.4 Visualisierung von Trajektorien

Magnetische Nanopartikel vom Typ *targetMAG* werden mit Hilfe eines Perfusors in ein Beobachtungsrohr injiziert, in dem eine langsame Strömung einer Trägerflüssigkeit die mit

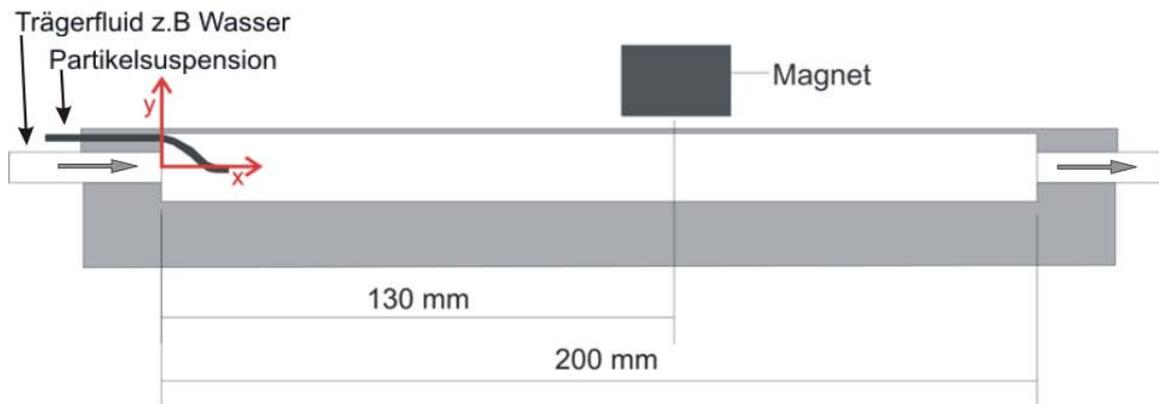


Abbildung 10.2: Versuchsaufbau zur Visualisierung der Partikeltrajektorien.

Hilfe einer Schlauchpumpe (Perimax 12) erzeugt wurde, fließt. Abbildung 10.2 zeigt eine schematische Darstellung des Versuchsaufbaus.

Das Beobachtungssystem ist aus Plexiglas hergestellt worden und hat einen rechteckigen Querschnitt von ca. 20 x 18 mm. Die Strömungsgeschwindigkeiten der Trägerflüssigkeit und der Partikelsuspension wurden so aufeinander abgestimmt, dass keine Turbulenzen am Übergangspunkt entstehen. Die mittlere Strömungsgeschwindigkeit beträgt ca. 1,34 mm/s. Die Ablenkung des Partikelstroms erfolgt mit einem quaderförmigen (20 x 10 x 5 mm) NdFeB-Magnet mit einer Sättigungsremanenz von 1.26 T. Die Strömung wurde mit einem FEM Programm (Comsol Multiphysics) berechnet. Aufgrund der sehr kleinen Grundströmungsgeschwindigkeit handelt es sich bereits bei  $x = 7-8$  cm um eine weitgehend, laminare Strömung. Zur Berechnung der Partikeltrajektorien wurde der Geschwindigkeitsdatensatz aus dem Feldrechenprogramm übernommen. Bei der Trajektorienberechnung wurde das Wirkungsfeld des Magneten auf  $x = 8 - 16$  cm eingeschränkt; ausserhalb dieses Bereiches ist keine Rückwirkung des Feldes auf den Partikelstrom erkennbar. Die magnetische Kraft für ein magnetisches Moment von  $1 \text{ Am}^2$  (dies entspricht dem Flussdichtegradienten) ist in Abbildung 10.3 dargestellt. Die Berechnung der Partikeltrajektorien erfolgt 2-dimensional, da im Experiment keinerlei Ablenkung in die positive oder negative z-Richtung beobachtet werden konnte.

## 10.5 Transfektionsmethoden

Durch die Kopplung der magnetischen Nanopartikel an Oligonukleotide und Applikation eines externen Magnetfeldes, werden diese Komplexe an die Zellen gebracht. Dies führt zur gesteigerten Aufnahme der Transfektionssubstanzen in die Zelle und in Folge dessen zu einer höheren Transfektionsrate im Vergleich zur Transfektion ohne Magnetfeld. Gleichzeitig kann die Dauer der Applikation auf wenige Minuten verringert werden, ohne dabei die Transfektionsrate zu senken. Durch die wesentlich kürzere Transfektionszeit erhöht sich auch die Überlebensrate der Zellen ([47]). Ziel ist es, die bisherigen statischen Permanentmagnete durch pulsierende Magnetfelder zu ersetzen um zum einen die Transfektionszeit noch weiter zur verkürzen und die Effizienz bisher schlecht transfizierbarer Zellen (Stammzellen, Progenitorzellen) zu steigern.

Die Transfektionsversuche wurden in Zusammenarbeit der Arbeitsgruppe Experimen-

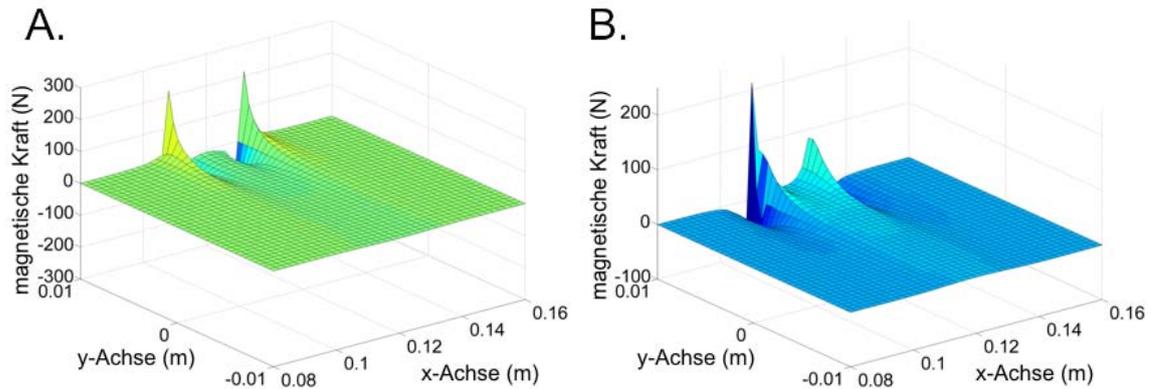


Abbildung 10.3: Magnetische Kraft auf ein Partikel mit dem magnetischen Moment von  $1 \text{ Am}^2$ . a) in y-Richtung und b) in x-Richtung.

telle Onkologie (Dr. Plank, Yolanda Sanchez) vom Klinikum Rechts der Isar, dem Lehrstuhl für Vegetative Physiologie der LMU München (Prof. Pohl, Dr. Krötz, Nicole Hellwig) und der Arbeitsgruppe Pneumologie vom von-Haunerschen Kinderspital der LMU München (Dr. Rudolph) durchgeführt. Verwendet wurden hierbei Jurkat-Zellen (Humane Leukämie T-Zellen) und HMEC (Human Mammary Endothelial Cell) Zellen. Die Zellkultivierung wurde dabei von den beteiligten Partnergruppen entsprechend ihren Standardprotokollen durchgeführt.

### 10.5.1 Oligonukleotide

An die HMEC Zellen wurde ein Cy3 (Carbocyanin 3)-markiertes Oligonukleotid mit einer Randomsequenz (einer Sequenz die weder im Maus- noch im Humangenom anbinden kann) angebunden. Die Verfahrensweise wird dabei ausführlich in [47] beschrieben.

### 10.5.2 Luciferase und GFP-Expression

Die Jurkatzellen wurden mit einer Gensequenz markiert welche die Produktion von GFP (green fluorescent protein) und die Produktion von Luciferase anregt. Die GFP bzw. die Luciferaseexpression wurde 24h (GFP) und 48h (Luciferase) Stunden nach dem Versuch über Lumineszenz gemessen. Eine ausführliche Beschreibung des Verfahrens ist in [66] nachzulesen.

### 10.5.3 Transfektion mit Pulsfeldern

Bei der Transfektion mit gepulsten magnetischen Feldern wird der Stimulator und die Luftspule aus Kapitel 8 verwendet. Magnetische Nanopartikel vom Typ *polyMAG-041/1/BR1,5NP6* der Fa. chemicell, Berlin wurden für 20 min mit einem GFP und Luciferase Plasmid und anschließend 15 min mit Jurkat Suspensionszellen bei  $37^\circ\text{C}$  und 5%  $\text{CO}_2$  inkubiert. Je Experiment wurden ca. 250.000 Zellen/ml verwendet. Untersucht wurden die Magnetfeldparameter Wellenform, Intensität und Repetierfrequenz. Nach der Befeldung wurden die Zellen für 48 Stunden kultiviert und danach die Luciferaseexpression über Lumineszenz-

messung bestimmt. Die Experimente wurden für zwei unterschiedliche Positionen auf der Spule untersucht. (6.5).

# Kapitel 11

## Experimentelle Ergebnisse

### 11.1 Untersuchungen am Schlauchmodell

Aus den am Schlauchmodell durchgeführten Untersuchungen können Informationen über die tatsächlich vorhandenen magnetischen Momente der Partikelsuspensionen und ihr Verhalten in bekannten magnetischen Feldern gewonnen werden. Auffallend ist, dass die im Experiment auftretenden magnetischen Momente der Partikelsuspensionen sehr viel größer sind, als die Theorien diese vorhersagen. Für einen optimalen Einsatz der Magnete im Tierversuch und für die optimale Magnetkonstruktion ist es daher notwendig, die tatsächlich wirkende magnetische Kraft zu kennen. Abbildung 11.1 zeigt einen exemplarischen Versuchsaufbau mit einem Kleintiermagneten.

#### 11.1.1 Bestimmung der Magnetisierung

Die Magnetisierung von Partikelsuspensionen wurde mit Hilfe eines Vibrationsrelaxometers bei Raumtemperatur (20 °C) in einem Feldbereich von 0 - 500 mT gemessen. Die Nanopartikel wurden mit destilliertem Wasser verdünnt und auf einem Löschpapier eingetrocknet. Das Probevolumen betrug 10  $\mu$ l. Durch das Auftragen auf Löschpapier wurde die Brown'sche Bewegung blockiert. Die gemessenen Magnetisierungskurven sind in Abbildung 11.2 für die Konzentrationen 25 mg/ml, 2.5 mg/ml, 250  $\mu$ g/ml und 2.5  $\mu$ g/ml dargestellt. Die Sättigungsmagnetisierung der Partikel liegt bei ca. 150 - 200 mT.

#### 11.1.2 Strömungsgeschwindigkeit

##### Versuchsergebniss

Der Einfluss der Strömungsgeschwindigkeit auf die Menge der durch das Magnetfeld angezogenen Partikel wurde in dem Schlauchmodell untersucht. Als Magnetfeld wurde das Feld des Brukermagneten bei einem Luftspalt von ca. 7 cm und bei Nennstrom  $I = 30$ A verwendet. Die magnetische Flussdichte wurde mit einer Hallsonde (project elektronik, Berlin) in allen Raumrichtungen gemessen. Als Schlauch wurde ein Silikonschlauch mit einem Innendurchmesser von 1.6 mm verwendet. Die Strömung wurde mit einer Schlauchpumpe erzeugt; aufgrund der verhältnismäßig kleinen Strömungsgeschwindigkeiten und der relativ langen Schläuche kann nach Gleichung 3.25 von einem laminaren Strömungsprofil im Bereich der magnetischen Feldwirkung ausgegangen werden. Abbildung 11.3 zeigt den Zusammenhang zwischen der maximalen Strömungsgeschwindigkeit und der Menge

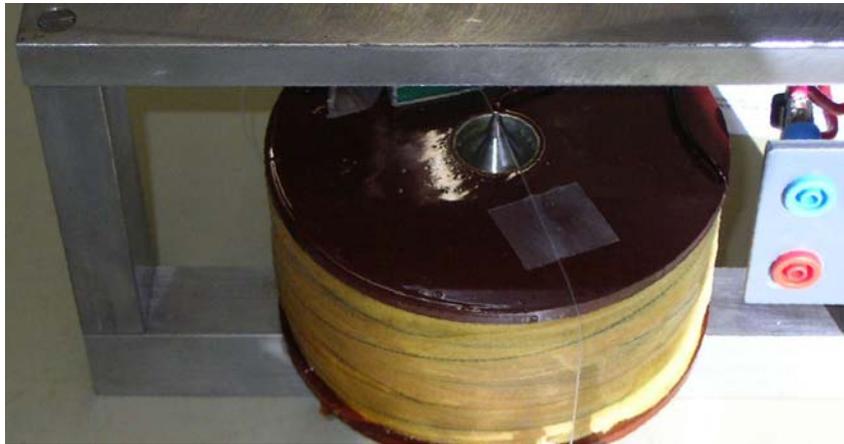


Abbildung 11.1: Magnetspitze mit Silikonschlauch als künstliches Gefäß.

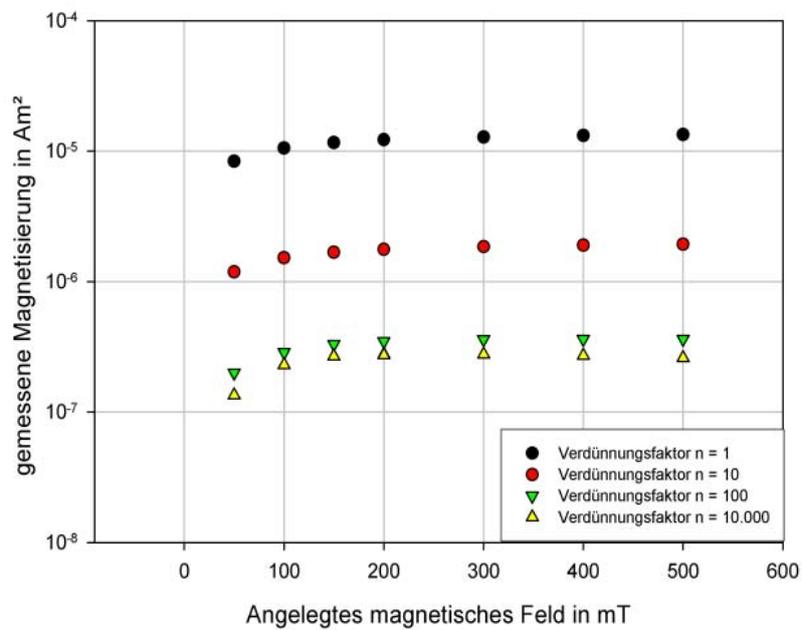


Abbildung 11.2: Magnetisierung in Abhängigkeit des magnetischen Feldes bei verschiedenen Partikelkonzentrationen.

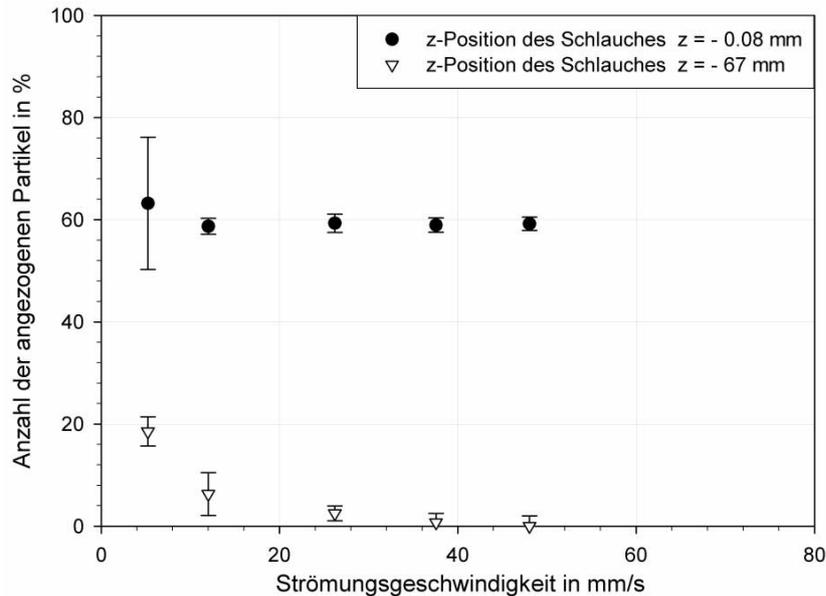


Abbildung 11.3: Experimenteller Zusammenhang zwischen der mittleren Strömungsgeschwindigkeit und der Retentionsmenge.

der angezogenen Partikel bei verschiedenen Abständen der Schlauchoberkante von der Magnetspitze:  $z = -0.08$  mm und  $z = -67$  mm (das Koordinatensystem ist in Abbildung 5.1 dargestellt). Die Partikelkonzentration bei diesem Versuch lag bei  $0.037$  mg/ml.

Wie zu erwarten sinkt die Retentionsmenge mit zunehmender Strömungsgeschwindigkeit bei schwachen Feldern, wohingegen die Retention im Bereich des maximalen Gradienten nahezu unabhängig von der Strömungsgeschwindigkeit bei ca. 60% liegt.

## Simulation

Aus den experimentellen Daten wurden mit Hilfe des numerischen Targetingmodells die magnetischen Momente bei den Strömungsgeschwindigkeiten ermittelt. Diese sind in Abbildung 11.4 dargestellt.

### 11.1.3 Partikelkonzentration

#### Versuchsergebniss

Magnetische Nanopartikel vom Typ *targetMAG* und *combiMAG* wurden mit destilliertem Wasser verdünnt. Verschiedene Partikelkonzentrationen wurden durch einen Silikon-schlauch mit einem Innendurchmesser von 1.6 mm bzw. durch einen Polyethylenschlauch mit einem Innendurchmesser von 0.28 mm gepumpt. Die Experimente in dem größeren Schlauch wurden mit dem Brukermagneten bei einem Luftspalt von 7 cm und bei Nennstrom  $I = 30$  A mit einer Schlauchpumpe durchgeführt. Die  $z$ -Position der Schlauchoberkante lag bei  $z = -0.08$  mm. Die Versuche mit dem PE-Schlauch wurden mit dem rotationssymmetrischen Kleintiermagneten aus Abbildung 7.7, bei einem Nennstrom von  $I = 2.5$  A durchgeführt. Die Schlauchoberkante wurde dabei direkt auf dem Polschuh fi-

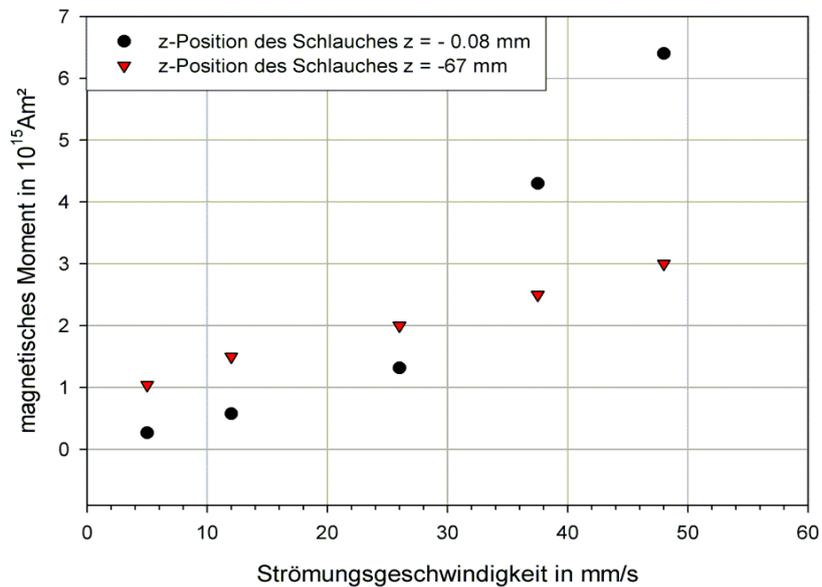


Abbildung 11.4: Ermittelte magnetische Momente für eine Partikelsuspension mit einer Konzentration von 0.037 mg/ml für starke (schwarz) und schwache (rot) magnetische Felder.

xiert. Abbildung 11.5 zeigt das Versuchsergebniss für einen Schlauch mit dem Durchmesser 1.6 mm im magnetischen Feld des Brukermagneten.

Das Ergebniss des gleichen Versuches mit einem PE-Schlauch mit Innendurchmesser 0.28 mm im Feld des Kleintiermagneten ohne Eisenkreis ist in Abbildung 11.6 dargestellt.

Bei beiden Experimenten konnte, obwohl es sich um völlig unterschiedliche Magnetfelder und Schlauchdurchmesser handelt, ein schneller Anstieg von einer Sättigung des Retentionsverhaltens beobachtet werden. Der Abfall der Partikelretentionsmenge bei sehr hohen Konzentrationen im Bereich 2 - 4 mg/ml wie in Abbildung 11.6 dargestellt, kann damit erklärt werden, dass die Partikelkonzentration an der Schlauchwand zu hoch war und die Partikel durch den erhöhten Strömungsdruck wieder abgelöst wurden. Die Konzentration ab der dieser Effekt eintritt ist abhängig von dem Volumenstrom und der magnetischen Flussdichte. Bei hoher Flussdichte bzw. bei großen Flussdichtegradienten wird diese Abbruchkonzentration höher sein als bei kleinen Flussdichtegradienten. Hohe Volumenströme und hohe Scherkräfte senken die Abbruchkonzentration.

### Interpretation

Lässt man die beiden hohen Konzentrationen aus Abbildung 11.6 weg und normiert die beiden Kurven aus den Abbildungen 11.5 und 11.6 auf ihren jeweiligen Maximalwert so ergibt sich der Kurvenverlauf wie er in Abbildung 11.7 dargestellt ist. Deutlich erkennbar ist, dass unabhängig von dem angelegten externen Magnetfeld eine Sättigungskonzentration existiert, ab der eine Steigerung der Partikelretention mit zunehmender Partikelkonzentration nicht mehr möglich ist. Diese Sättigungskonzentration liegt für targetMAG und combiMAG Partikel im Bereich zwischen 400 und 700  $\mu\text{g/ml}$ , d.h. die in dem zuführenden

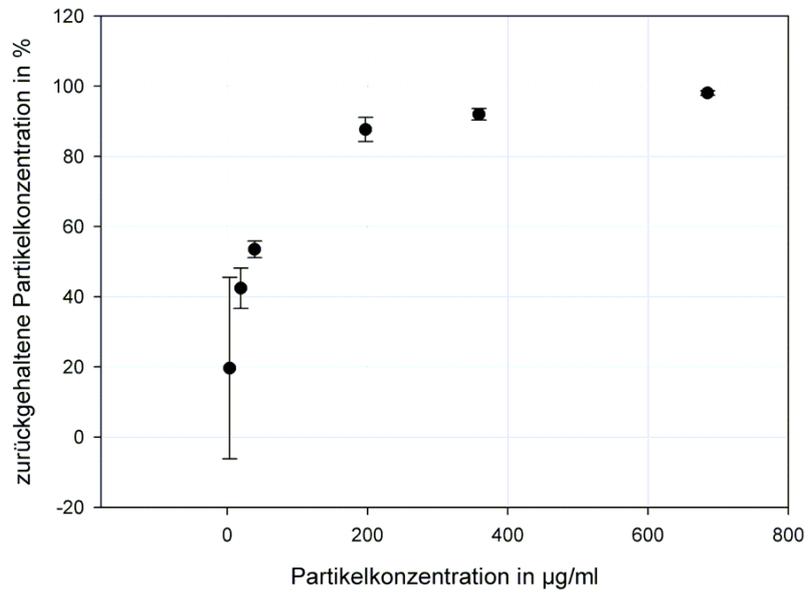


Abbildung 11.5: Gemessene Partikelretention bei verschiedenen Konzentrationen im Feld des Brukermagneten. Die mittlere Strömungsgeschwindigkeit betrug ca. 5 mm/s

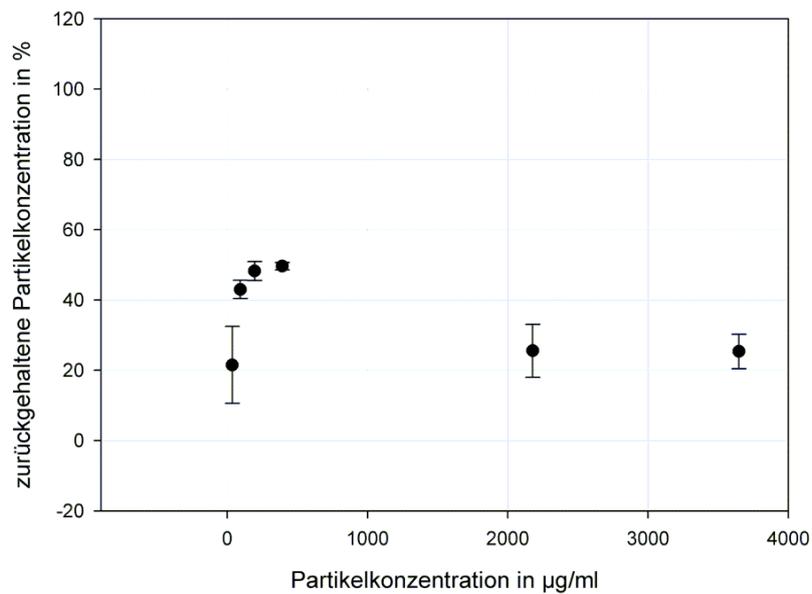


Abbildung 11.6: Gemessene Partikelretention bei verschiedenen Konzentrationen im Feld des Kleintiermagneten. Die mittlere Strömungsgeschwindigkeit betrug ca. 5 mm/s

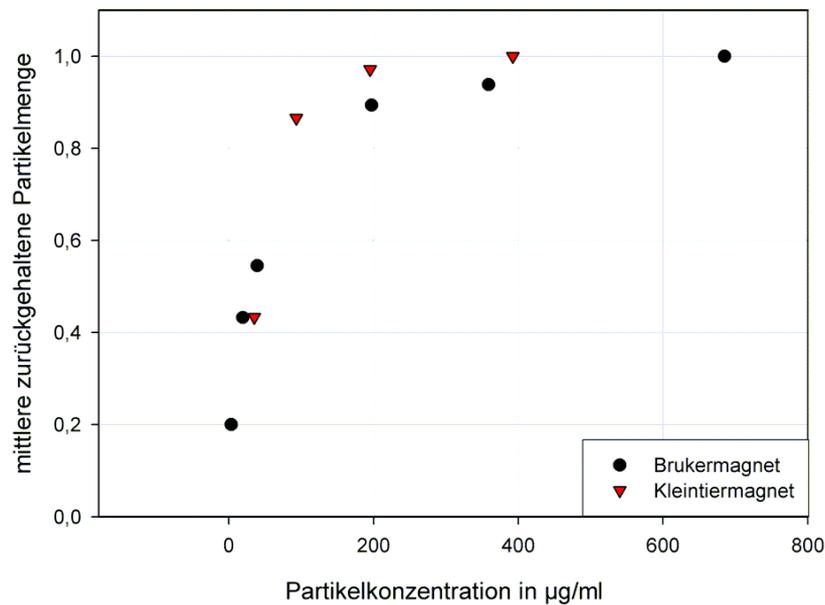


Abbildung 11.7: Normierte mittlere Retentionsmenge in Abhängigkeit von der Konzentration.

Gefäß vorhandene Partikelkonzentration kann unter  $700 \mu\text{g/ml}$  bleiben. Verluste die an Gefäßbifurkationen auftreten können, erhöhen allerdings die dem Patienten zu applizierende Gesamtmenge an Partikeln, sofern diese nicht in die tumorzuführende Arterie appliziert werden. Abbildung 11.8 zeigt den qualitativen Zusammenhang zwischen Partikelkonzentration und Retentionsmenge. Das Kurvenplateau bei hohen Konzentrationen entspricht dem Sättigungsverhalten, bei dem Plateau bei niedrigen Konzentrationen ist der Abstand zwischen den einzelnen Partikeln groß und damit die magnetische Wechselwirkung klein. Ist allerdings die magnetische Wechselwirkung klein bzw. nicht existent, dann muss zwischen der ein- und ausströmenden Partikelmenge ein linearer Zusammenhang bestehen, welcher wiederum zu einer konstanten Partikelretention führen muss.

**Simulation.** Die Bahnkurven der Nanopartikel im Feld des rotationssymmetrischen Elektromagneten wurden 2-dimensional für den Kappilarschlauch  $d = 0.28 \text{ mm}$  berechnet. Die Simulationsergebnisse sind in Abbildung 11.9 dargestellt. Es erreichen 64,5% aller Partikel mit einem magnetischen Moment von  $\mu = 1.2 \cdot 10^{-15} \text{ A m}^2$  die Gefäßwand. Der Rückgang der Retentionsmenge bei sehr hohen Konzentrationen wie er in Abbildung 11.6 dargestellt ist, erklärt sich dadurch, dass bei sehr vielen Partikeln die Haftung an der Gefäßwand deutlich vermindert ist und diese durch die Strömung wieder weggespült werden.

#### 11.1.4 Partikelretention in einer Zellsuspension

Aufgrund der Tatsache dass das menschliche Blut aus mehreren verschiedenen Zelltypen zusammengesetzt ist, wurde in diesem Experiment der Blutkreislauf mit Silikonschläuchen

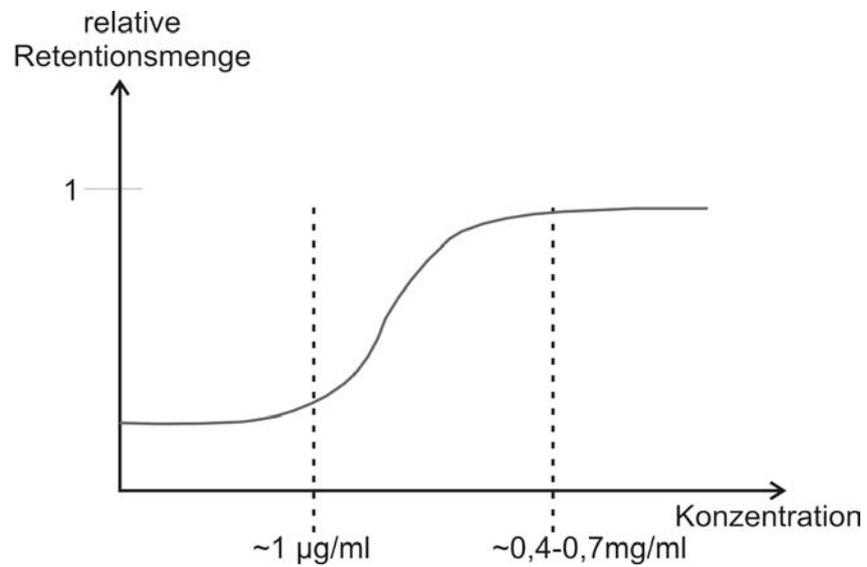


Abbildung 11.8: Vermuteter Zusammenhang zwischen Partikelkonzentration und relativer Retentionsmenge.

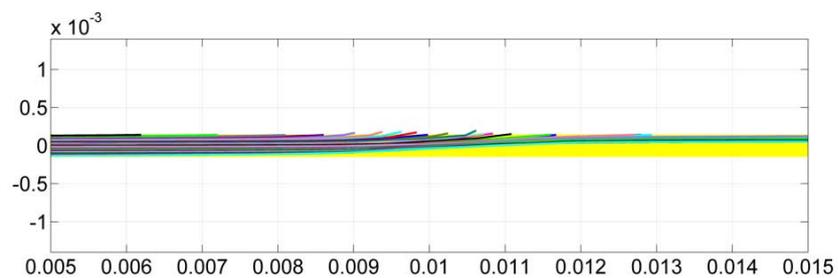


Abbildung 11.9: Berechnete Partikelbahnen für ein magnetisches Moment von  $\mu = 1,2 \cdot 10^{-15} \text{ A m}^2$ .

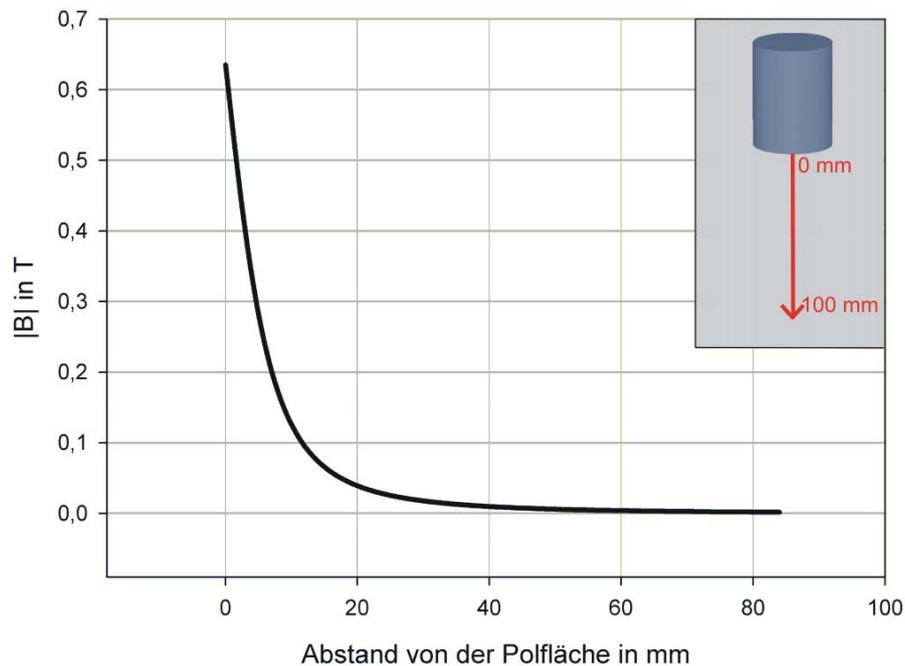


Abbildung 11.10: Verlauf des Magnetfeldes entlang der Symmetrieachse.

( $d = 1.5 \text{ mm}$ ) und einer Schlauchpumpe nachgebildet. Das Volumen des Kreislaufes betrug 15 ml. Alternativ zu Erythrozyten wurden humane Monocyten (HTCC) mit einer Konzentration von  $5 \cdot 10^6 \frac{\text{Zellen}}{\text{ml}}$  zugegeben. Die mittlere Strömungsgeschwindigkeit betrug ca. 15 mm/s. Zum Zeitpunkt  $t = 0$  wurden 2 ml Magnetpartikel (targetMAG,  $d = 250 \text{ nm}$ ) mit einer Konzentration von 5 mg/ml in den Kreislauf eingespritzt. Die gewählten Volumina des Kreislaufes und der Magnetpartikel entsprechend dem 10-fachen des Blutvolumens der Maus bzw. der 10-fachen Injektionsmenge bei den in-vivo Experimenten. Die Menge an zurückgehaltenen Partikeln wurde in 5 Minuten Abständen photometrisch gemessen. Als Magnetfeld wurde ein zylindrischer Permanentmagnet mit einem Durchmesser von 15 mm und einer Höhe von 100 mm verwendet. Der Verlauf des Magnetfeldes entlang der Symmetrieachse ist in Abbildung 11.10 dargestellt. Die gemessene Retentionsmengen sind in Abbildung 11.11 zu sehen. Insgesamt kann festgehalten werden, dass die Stöße zwischen Partikeln und Zellen kaum eine Auswirkung auf die Retentionsmenge haben, da bereits nach 25 min Feldapplikation über 50% der Partikel angereichert wurden.

### 11.1.5 Visualisierung von Trajektorien

#### Versuchsergebniss

Die Resultate zu den durchgeführten Experimenten zur Visualisierung von Partikelbahnen unter Einfluss eines magnetischen Feldes sind in den folgenden Abbildungen für verschiedene Partikelkonzentrationen dargestellt. Abbildung 11.12 zeigt dabei eine fotografische Aufnahme einer Trajektorie zur Veranschaulichung.

Abbildung 11.13 zeigt die beobachteten Partikeltrajektorien für zwei verschiedene Konzentrationen. Abbildung 11.14 zeigt die gemessenen Schnittpunkte der Partikelbahnen mit

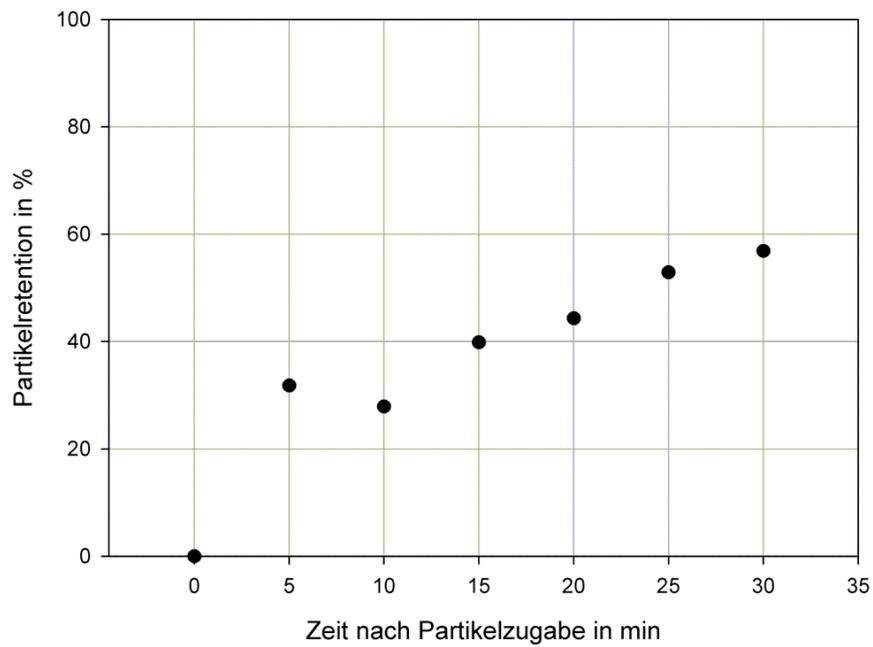


Abbildung 11.11: Retentionsmenge als Funktion der Zeit.

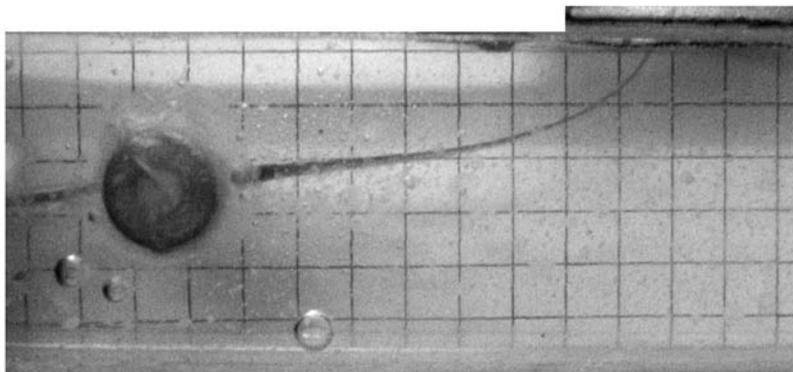


Abbildung 11.12: Fotografie einer Partikelbahn unter Einfluss eines permanentmagnetischen Feldes.

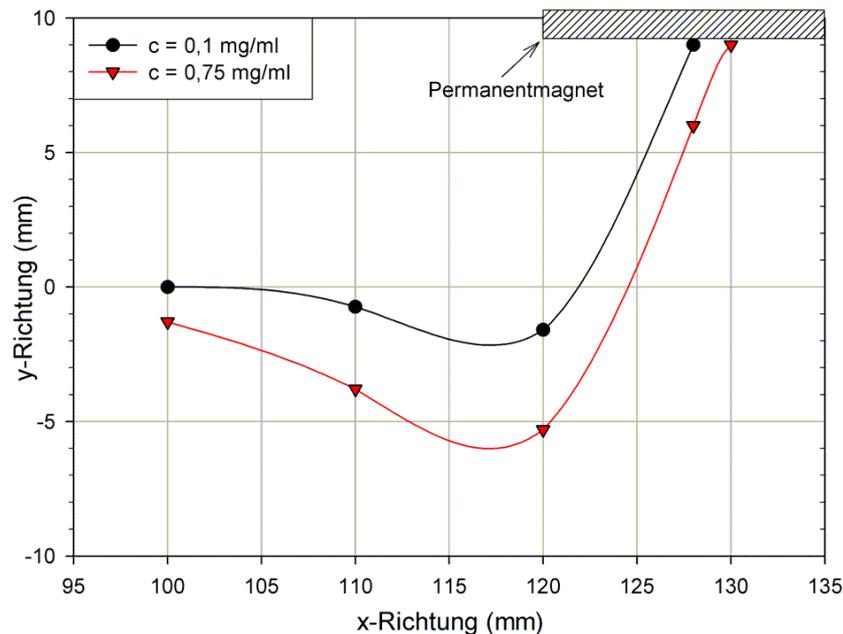


Abbildung 11.13: Partikeltrajektorien für zwei verschiedene Konzentrationen bei langsamen Strömungsgeschwindigkeiten (1.34 mm/s) im Feld eines Permanentmagneten.

der Gefäßwand bei verschiedenen Partikelkonzentrationen.

### Simulation

Das Geschwindigkeitsfeld der Strömung innerhalb des Beobachtungsrohres wurde mit einem Finite-Elemente-Programm (Comsol Multiphysics) berechnet; das magnetische Feld des Permanentmagneten wurde ebenfalls mit einem FEM Programm berechnet und zusätzlich mit einer Hallsonde (FM-210, Projekt Elektronik) gemessen. Die FEM Berechnungen wurden 3-dimensional durchgeführt und nur für die Simulation der Partikeltrajektorien auf die Mittelebene reduziert. Abbildung 11.15 zeigt die berechneten Bahnkurven.

Partikel mit einem magnetischen Moment kleiner als  $m = 3.5 \cdot 10^{-14} \text{ A m}^2$  erfahren nur eine sehr kleine Ablenkung aus der Strömungsmitte und erreichen bei dem Feld des Permanentmagneten in keinem Fall die Gefäßwand. Wird das magnetische Moment um eine Größenordnung erhöht, so erreichen die Partikel aus der Strömungsmitte die Gefäßwand bei  $x = 12 \text{ cm}$  (Abbildung 11.15, oben). Abbildung 11.15, unten zeigt eine Simulation von 7 Teilchenbahnen über den Querschnitt gleichverteilt an. Demnach erreichen ca. 57% aller Teilchen die Gefäßwand zwischen  $x = 11,5 \text{ cm}$  und  $x = 12,5 \text{ cm}$ .

## 11.2 Partikelretention in einer Kaninchenarterie

Um die prinzipielle Machbarkeit der Partikelanreicherung in biologischem Gewebe zu untersuchen, wurde zusammen mit der AG Plank (Klinikum rechts der Isar, Experimentelle Onkologie) die oben beschriebenen Experimente an einer Ohrarterie eines Neuseeland Kaninchens durchgeführt. Es wurden targetMAG Partikel in einer Konzentration von 25

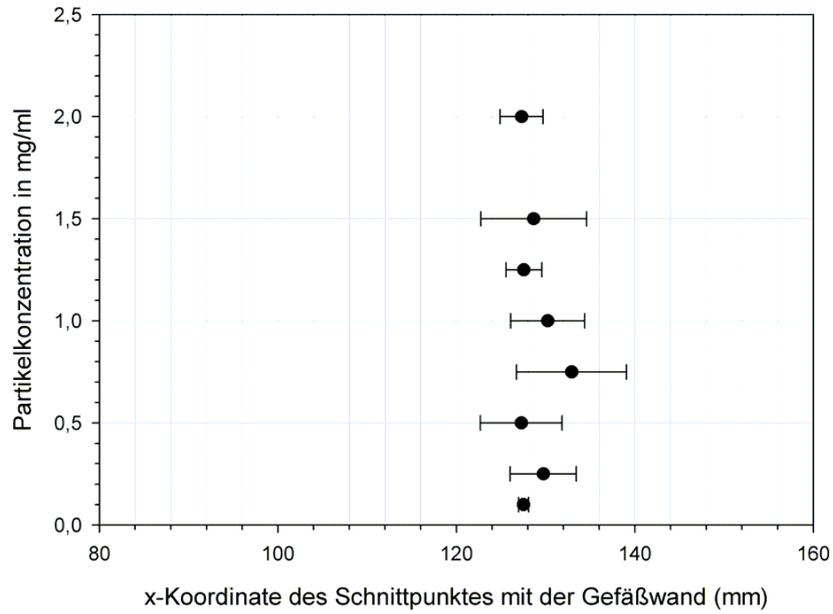


Abbildung 11.14: Experimentell ermittelte Schnittpunkte der Partikelbahnen mit der Gefäßwand bei verschiedenen Partikelkonzentrationen.

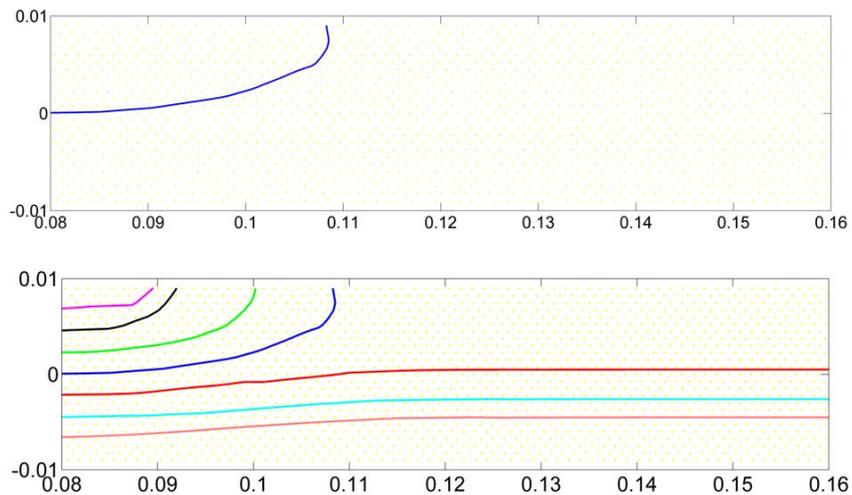


Abbildung 11.15: Simulationsergebnisse für Partikel mit einem magnetischen Moment von  $m = 3.5 \cdot 10^{-14} \text{ A m}^2$ .



Abbildung 11.16: Versuchsaufbau zur Durchführung von Retentionsexperimenten in realen Arterien.

mg/ml mit einem Perfusor in die Ohrarterie mit und ohne Einfluss eines magnetischen Feldes (siehe Magnet mit variablem Luftspalt,  $I = 5A$ , Luftspalt = 30 mm) appliziert. Abbildung 11.16 zeigt den Versuchsaufbau und Abbildung 11.17 zeigt die Ergebnisse der histologischen Auswertung nach Durchführung einer Berliner Blau Färbung der Magnetpartikel.

### 11.3 *in-vitro* Experimente zur Zelltransfektion

#### 11.3.1 Transfektion mit magnetischen Pulsfeldern

Die durchgeführten Experimente mit magnetischen Pulsfeldern dienen zur prinzipiellen Untersuchung ob mit magnetischen Pulsfeldern die Transfektionsrate gegenüber den herkömmlichen Verfahren steigerbar ist. Es wurden Repetierfrequenzen von 2 Hz und 20 Hz, sowie Pulsfeldintensitäten zwischen 5% und 100% des Maximalwertes verwendet. Ebenso wurde untersucht ob ein Unterschied zwischen Voll- und Halbwelle des sinusförmigen Spulenstroms festgestellt werden kann. Die Zellen wurden jeweils für 20 s dem magnetischen Feld ausgesetzt. Werden die Zellen auf die Spule entsprechend Abbildung 6.5b) gesetzt und anschließend einem Magnetfeld ausgesetzt, so zeigt sich keine Änderung der Luciferaseexpression gegenüber der Kontrollgruppe (Daten nicht dargestellt). Abbildung 11.18 zeigt die Luciferaseexpression in Abhängigkeit der Feldintensität für verschiedene Parameter - bei einer Repetierfrequenz von 20 Hz und einer Vollwellenform zeigt sich eine Steigerung der Transfektion.

### 11.4 *in-vivo* Experimente

Alle *in-vivo* Experimente wurden in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Dr. Rudolph am von-Haunerschen Kinderspital der LMU München und der Arbeitsgruppe von Dr. Krötz am Lehrstuhl für vegetative Physiologie der LMU München durchgeführt. Ziel der hier beschriebenen Versuche ist der sogenannte *proof-of-principle* für die speziell konstruierten Magnete. Mit Hilfe der Kleintiermagnete mit und ohne Eisenkreis konnte spezifisch in einem Lugenflügel sowie in dem Rückenhautgefäßsystem der Maus eine Anrei-

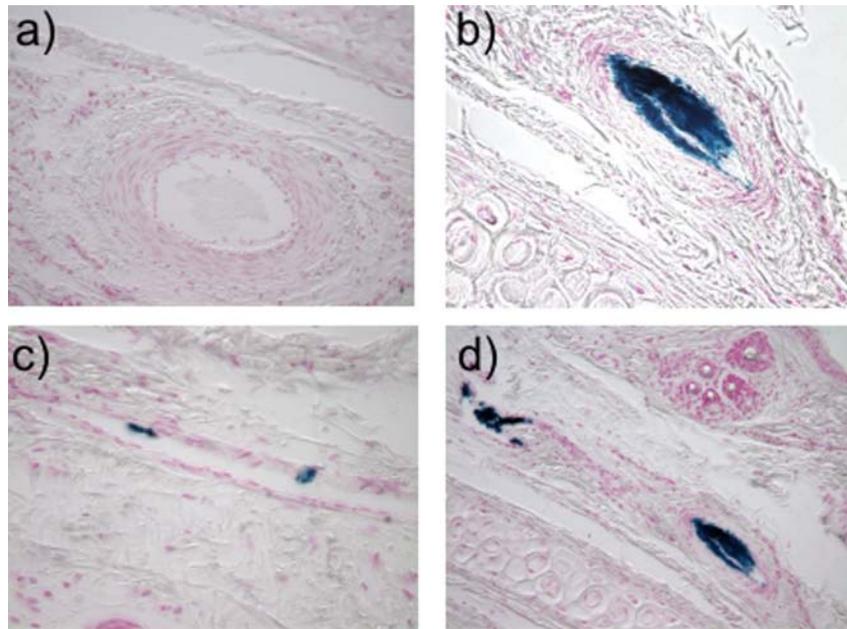


Abbildung 11.17: Histologische Untersuchung der Blutgefäße mit einer Berliner Blau Färbung. a) und c) Arterie ohne Feldbeaufschlagung; b) und d) nach 15 min Feldapplikation.

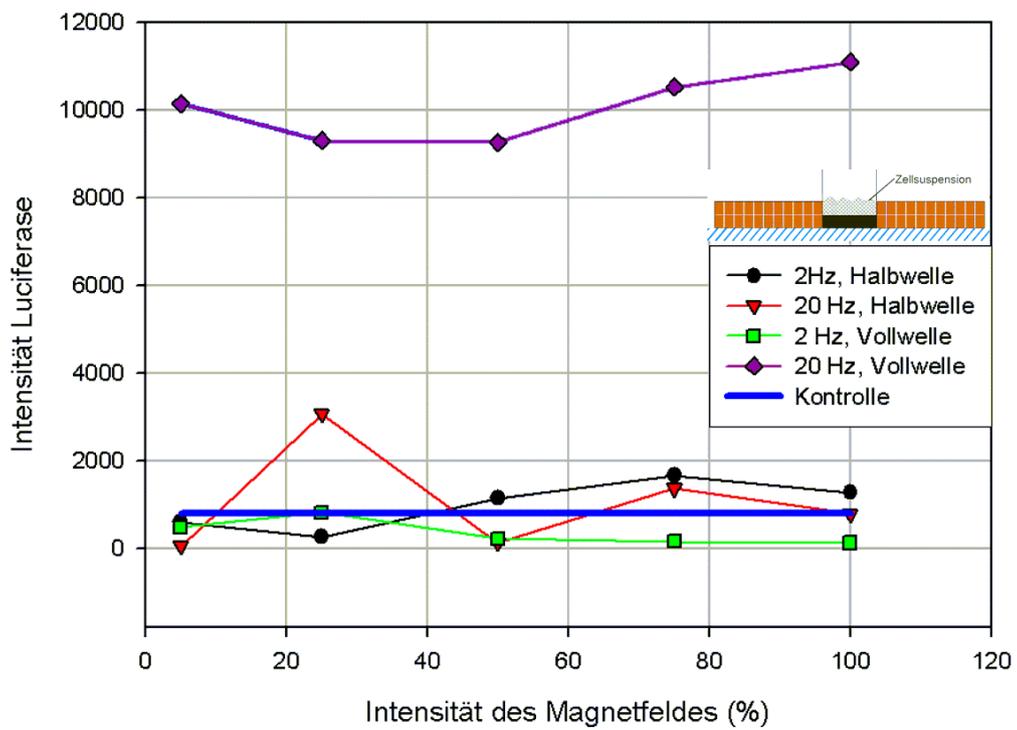


Abbildung 11.18: Gemessene Luciferaseintensität für verschiedene Feldparameter.

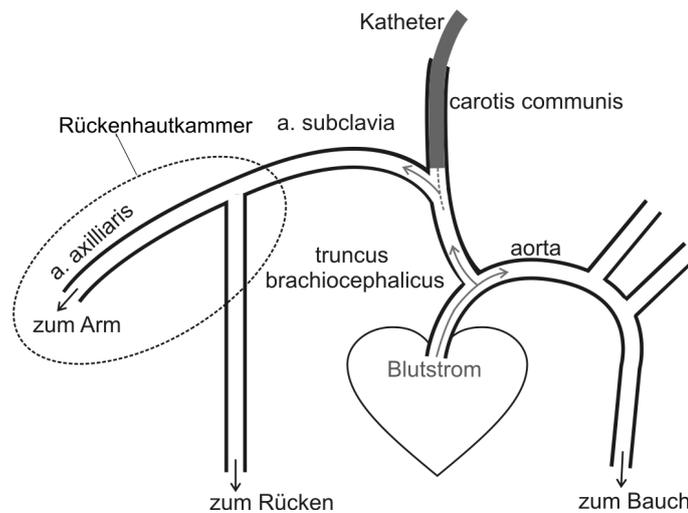


Abbildung 11.19: Gefäßsystem der Maus mit Rückenhautkammer (stark vereinfacht). Die Partikelsuspension wird über einen Katheter in die *arteria carotis communis* appliziert. Der Katheter wird bis in die Abzweigung zwischen *a. carotis communis* und *a. subclavia* vorgeschoben. Die Pfeile geben die Richtung des Blutflusses an.

cherung von magnetischen Nanopartikeln festgestellt werden. Der Nachweis der Magnetitkonzentration in den Lungenflügeln erfolgte mit Hilfe der Magnetorelaxometrie (PTB Braunschweig) und im Rückenhautmodell durch Cy-3 Fluoreszenz.

### 11.4.1 Nukleinsäuretransfer

#### Mausmodell

Am Lehrstuhl für vegetative Physiologie von Prof. Pohl wurde in der AG Krötz ein sog. Rückenhautkammermodell etabliert ([47]). Dabei wurden an adulten Black6 Mäusen Rückenhautkammern aus Titan unter Vollnarkose operativ installiert und ein Katheter in die *arteria carotis communis* gelegt; der craniale Zu-/Abfluss des Gefäßes wurde dauerhaft abgebunden. Abbildung 11.19 zeigt eine schematische Darstellung der entsprechenden Blutgefäße, Abbildung 11.20 zeigt eine Fotografie der angebrachten Rückenhautkammer.

#### Versuchsergebnis

In Abbildung 11.21 ist ein Gefäß der Rückenhaut vor (links) und nach (rechts) Feldapplikation dargestellt. Die hellen Leuchtpunkte sind die mit Cy3 markierten Nanopartikel im Fluoreszenzmikroskop. Die Umrisse der Gefäße sind zur besseren Darstellung nachgezeichnet.

#### Simulation

**Strömungssimulation.** Das physikalische Verhalten der Partikel für den Versuch aus Abbildung 11.20 soll im folgenden untersucht werden. Dazu wurden zum ersten die geometrischen Abmessungen des betrachteten Gefäßsystems post-mortem bestimmt. Die Ergebnisse und die Berechnungen nach den Gleichungen 3.42 bis 3.44 sind in Tabelle 11.1



Abbildung 11.20: Detailaufnahme der Rückenhautkammer an einer Maus mit den Gefäßen.

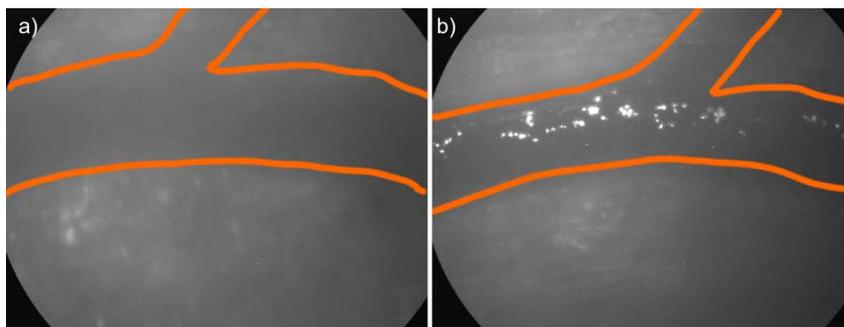


Abbildung 11.21: Aufnahme eines Gefäßes vor (links) und nach (rechts) Applikation eines Magnetfeldes.

dargestellt. Mit Hilfe dieser Daten wurde ein vereinfachtes Strömungsmodell (statisch, starre Gefäße, kreisrunder Querschnitt und laminares Einströmprofil) erstellt. Das nicht-newtonsche Verhalten des Blutes wurde entsprechend der Gleichung 3.10 und der Tabelle 3.4 berücksichtigt.

Durchmesser Stammrohr $D_G$	369 $\mu\text{m}$
Durchmesser <i>a. axilliaris</i> $D_B$	307 $\mu\text{m}$
Durchmesser <i>Rückenhautarterie</i> $D_A$	234 $\mu\text{m}$
Verschiebung $b$	200 $\mu\text{m}$
Aufzweigungswinkel $\alpha'$	40°
Aufzweigungswinkel $\alpha''$	35°
Winkel $\varphi$ nach Gleichung 3.44	148°
projizierter Gefäßdurchmesser $D_{g1}$	134 $\mu\text{m}$
projizierter Gefäßdurchmesser $D_{g2}$	235 $\mu\text{m}$
Wahrscheinlichkeit nach Gleichung 3.43	33%

Tabelle 11.1: Geometrische Daten der Abzweigung der *a. subclavia* in die *a. axilliaris* und eine *Rückenhautarterie*, gemessen an einer eingeschlaferten Maus

Nach Gleichung 3.45 erreichen bei dem ersten Umlauf nur ca. 33% aller Partikel das Zielgebiet. Die geometrischen Abmessungen wurden an einer eingeschlaferten Maus gemessen. Dabei wurden die Blutgefäße mit Berliner Blau angefärbt. Der *Bifurkationsindex* der hier betrachteten Abzweigung ist nach Gleichung 3.31  $\alpha = 0.76$ . Der Größenindex ist nach Gleichung 3.32  $\beta = 1.24 \approx 2^{\frac{1}{3}}$ . Dieser Wert stimmt gut mit den theoretischen Werten nach Gleichung 3.37 und 3.41 überein. Die Anwendung von Gleichung 3.34 auf diese Abzweigung liefert für das Stammrohr einen theoretischen Durchmesser von 347  $\mu\text{m}$ . Dieser Durchmesser weicht nur 6% von dem tatsächlich gemessenen Durchmesser ab. Die Berechnung der optimalen Abzweigungswinkel nach Gleichung 3.38 und 3.39 führt allerdings zu größeren Abweichungen von den gemessenen Werten (die errechneten Werte sind  $\alpha'' = 26^\circ$  und  $\alpha' = 49^\circ$ ).

Abbildung 11.22 zeigt die Berechnung der Strömungsgeschwindigkeit unter Berücksichtigung des nicht-newtonschen Verhaltens des Blutes an der Aufzweigung der *arteria axilliaris* und einer *Rückenhautarterie* entsprechend den gemessenen Größen. Als Einströmgeschwindigkeit wurde  $5 \frac{\text{mm}}{\text{s}}$  gewählt. Das nicht-newtonsche Verhalten wurde mit einem Carreaumodell mit den Parametern entsprechend Tabelle 3.4 berücksichtigt. Deutlich zu erkennen ist die erhöhte Strömungsgeschwindigkeit im Bereich der Abzweigung in der *arteria axilliaris*. Die maximal auftretende Scherrate liegt bei ca.  $125 \text{ s}^{-1}$ .

**Feldverteilungen.** Für die Experimente wird der Kleintiermagnet ohne entsprechenden Eisenkreis verwendet. Als Polschuhspitze wird eine zweigestufte, abgerundete Spitzenform entsprechend Abbildung 7.18, links verwendet. Der Magnet wird mit einem Strom von 4 A betrieben. In Abbildung 11.23 sind die auf die *Rückenhautkammer* projizierten Flussdichtegradienten in senkrechter und radialer Richtung, in einem Abstand von  $d = 0.5 \text{ mm}$  von der Polschuhspitze, dargestellt.

**Interpretation** Die Partikeltrajektorien werden in einem geraden Gefäßstück mit dem Durchmesser 234  $\mu\text{m}$  und der Länge 10 mm berechnet. Es wird ein laminares Einströmprofil mit einer mittleren Strömungsgeschwindigkeit von 3 mm/s angenommen (siehe hierzu

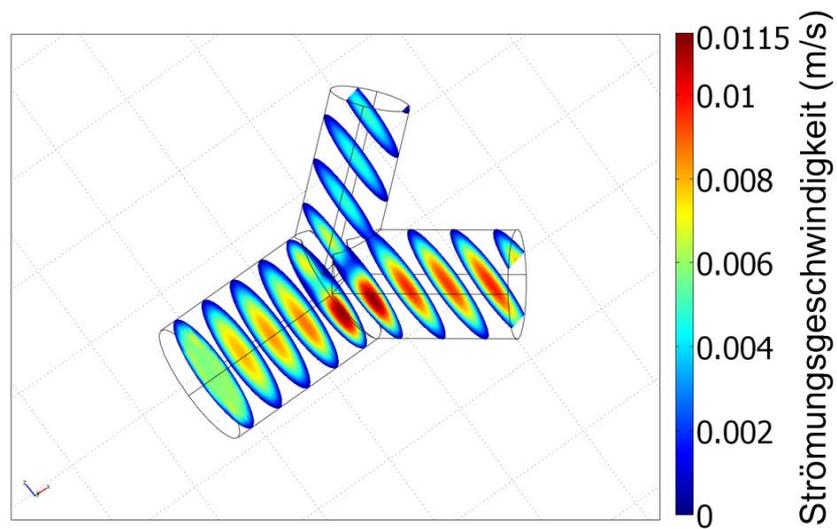


Abbildung 11.22: Berechnete Strömungsgeschwindigkeit in m/s.

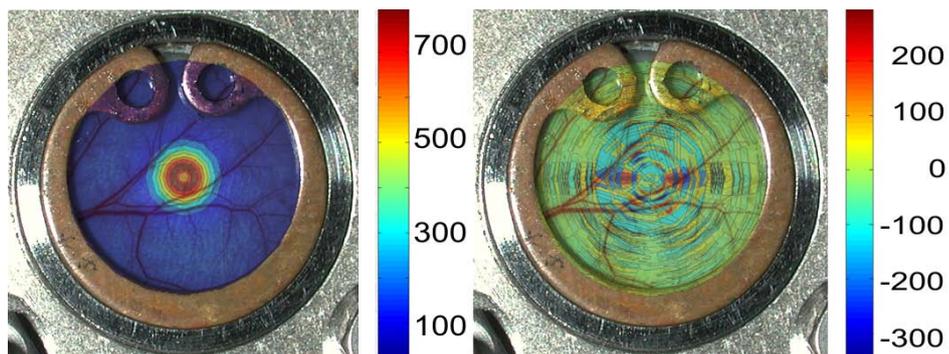


Abbildung 11.23: Flussdichteverteilung in der Rückenhautkammer (exemplarisch an einem Versuchstier) in z-Richtung senkrecht aus der Bildebene heraus (links) und in radialer Richtung (rechts). Die Skala trägt Einheit  $\frac{T}{m}$ .

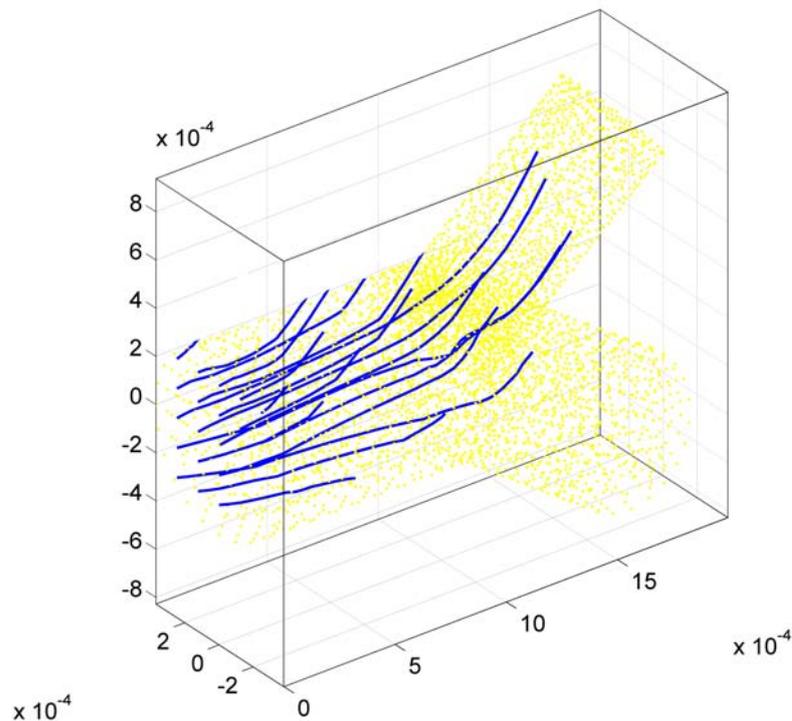


Abbildung 11.24: 3-dimensionale Trajektorien von magnetischen Nanopartikeln an einer Gefäßaufzweigung der Maus. Die Achsen sind in der Einheit m angegeben.

auch Abbildung 11.22). Die komplexe Blutströmung wird durch ein Carreaumodell entsprechend Tabelle 3.4 beschrieben. Abbildung 11.24 zeigt die dreidimensionalen Bahnkurven von magnetischen Nanopartikeln an einer typischen Gefäßaufzweigung in der Maus. Die Gefäßdurchmesser sind im Bereich einiger hundert Mikrometer angegeben. Alle Partikel erreichen die Gefäßwände. Die Magnetspitze ist bei  $(x/y/z) = (100 \mu\text{m}/200 \mu\text{m}/500 \mu\text{m})$  platziert.

### 11.4.2 Inhalative Aerosoltherapie

Die inhalative Aerosoltherapie wird am Dr. von-Haunerschem Kinderspital der Ludwig Maximilians Universität München am Mausmodell untersucht. Dabei konnte der *proof of principle* mit dem in dieser Arbeit angefertigten Aerosolmagneten erbracht werden (unveröffentlichte Daten).

Bei Mäusen mit geöffnetem Thorax konnte eine 8-fach höhere Nanopartikelkonzentration, in dem mit dem Magnetfeld beaufschlagtem rechten Lungenflügel (Polschuhspitze direkt auf dem Gewebe), als in dem linken Lungenflügel nachgewiesen werden. Mit geschlossenem Thorax (der Magnet ist weiter von dem Lungenflügel entfernt) konnte eine 2,5-fach erhöhte Konzentration festgestellt werden. Im Tierversuch konnte eine Beeinträchtigung der Lungenfunktion durch die Nanopartikel selbst oder in Kombination mit einem magnetischen Feld ausgeschlossen werden. Um die Wirksamkeit einer inhalativen Therapie zu untersuchen wurde ein Plasmid als Modellmedikament an die Aerosole gekop-

pelt und bei geschlossenem Thorax vernebelt. Ohne ein magnetisches Feld traten keine signifikanten Unterschiede in der Plasmidanreicherung bei beiden Lungenflügeln auf. Mit magnetischem Feld hingegen konnte ebenfalls eine 2,5-fach erhöhte Plasmidkonzentration in dem beaufschlagten Lungenflügel ermittelt werden.

Bei der inhalativen Aerosoltherapie ist das gesamte Aerosoltröpfchen der pharmazeutisch relevante Wirkstoffträger, was zur Folge hat dass eine starke chemische Bindung zwischen den magnetischen Nanopartikeln und den Medikamenten selbst nicht notwendig ist. Bei dieser Art des Wirkstofftransportes ist es ausreichend, dass das Arzneimittel eine Bindung mit dem gesamten Aerosoltröpfchen eingeht. Dies hat gegenüber anderen Wirkstoffträgern (Nanopartikel für Drug Targeting im Blutkreislauf) eine Reihe entscheidender Vorteile:

1. die Medikamentendosis kann einfach durch die Konzentration während der Vernebelung reguliert werden. Damit ist die Dosis weitestgehend unabhängig von der Beladbarkeit der einzelnen magnetischen Nanopartikel.
2. verschiedene Wirkstoffe, welche aufgrund ihrer biochemischen Eigenschaften nicht zusammen an Nanopartikel koppelbar sind, können über die Aerosole zeitgleich verabreicht werden.
3. Medikamente aus anderen pharmazeutisch relevanten Nanopartikeln (Liposome, Nanocrystal) können zusätzlich zu den Chemotherapeutika mitvernebelt und transportiert werden.

An dieser Stelle soll nun die rechnerische Betrachtung der Vernebelung von magnetischen Aerosolen an BLAB/c Mäusen am Beispiel der ersten Verzweigung der Trachea durchgeführt werden und die weiteren medizinischen und biologischen Aspekte unberücksichtigt bleiben.

## Geometrie

Die geometrischen Verhältnisse der Mauslunge wurden in [61] an mehreren Mäusen ermittelt. Die Abzweigung der Trachea in die beiden Lungenflügel ist im Querschnitt in Abbildung 11.25 dargestellt.

Da die Maus über einen ausreichend langen Schlauch beatmet wird, kann von einem laminaren Strömungsprofil in der Trachea ausgegangen werden. Die Viskosität der Atemluft wurde mit  $1.7 \mu\text{Pa}\cdot\text{s}$  angenommen. Damit ergibt sich die Größenordnung der aerodynamischen Kraft zu  $5.6 \times 10^{-11} \frac{\text{kg}}{\text{s}} \cdot v$ . Der Vorgang der Partikelkonzentration in einem Lungenkompartiment besteht aus zwei Teilschritten: a) den Transport an die Gefäßwand und b) das Halten an der Gefäßwand. Befinden sich allerdings die Partikel an der Gefäßwand so wirken auf sie nur noch marginale aerodynamische Kräfte, da an den Gefäßwänden die Strömungsgeschwindigkeiten nahezu null sind. Der Transport der Partikel an die Gefäßwand wird dadurch begünstigt, da es 1. zwischen der Einatem- und der Ausatemphase einen Zeitabschnitt ohne Strömungsgeschwindigkeit gibt und 2. die Partikel beim Ausatmen den selben Weg zurück strömen wie beim Einatmen, also ein zweites mal dem magnetischen Feld ausgesetzt sind. Die Strömungsverhältnisse an der Abzweigung der Trachea in die beiden Lungenflügel wurden mit einem Finite-Elemente Programm (Comsol Multiphysics) berechnet; dabei wurden die vollständigen Navier-Stokes-Gleichungen gelöst.

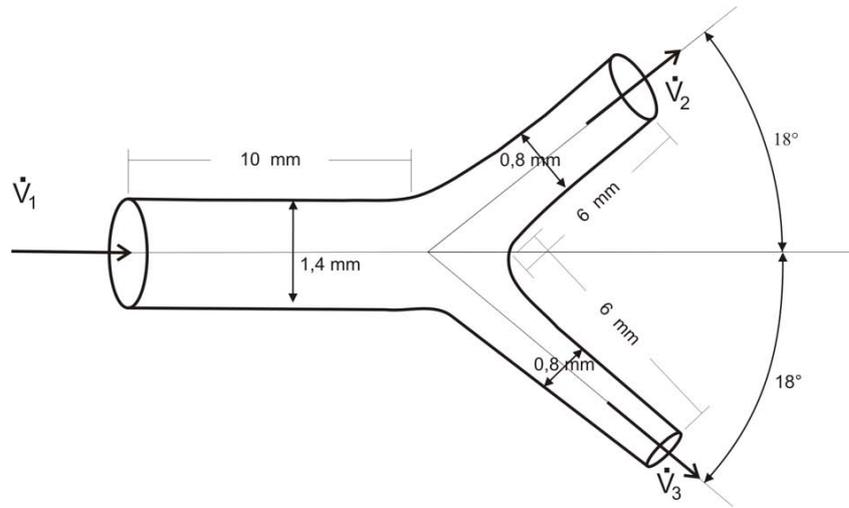


Abbildung 11.25: Darstellung der Abzweigung von der Trachea in die beiden Lungenflügel.

Die Mäuse werden mit einem speziellen Beatmungsgerät beatmet. Die Atemfrequenz beträgt ca.  $120 \text{ 1/min} = 2 \text{ 1/s}$ ; das beatmete Volumen beträgt ca.  $200 \mu\text{l}$  Aerosol. Dies entspricht einem Volumenstrom von  $400 \mu\text{l/s}$ . Bei einem Durchmesser der Trachea von ca.  $1,4 \text{ mm}$  ergibt dies eine mittlere Einströmgeschwindigkeit von  $0,13 \text{ m/s}$ .

Für die rechnerische Behandlung geht man von einem laminaren Einströmprofil mit einer mittleren Eintrittsgeschwindigkeit von  $0,13 \text{ m/s}$  aus. Die Annahme ist gerechtfertigt, da die Länge des Beatmungsschlauches groß gegen den Durchmesser ist (kritische Einströmlänge). Die maximale Geschwindigkeit der Partikel ist ca.  $26 \text{ cm/s}$ . Bezüglich der Zeitabhängigkeit wurde davon ausgegangen, dass sich Ein- und Ausatemvorgang komplementär verhalten und dadurch auch folglich dasselbe Strömungsprofil mit anderen Vorzeichen haben.

### Partikeltrajektorien

Zunächst wird eine Berechnung der Partikeltrajektorien unter Berücksichtigung der Schwerkraft im Feld des Aerosolmagneten durchgeführt. Die Partikeltrajektorien werden für verschiedene Positionen und für verschiedene Aerosolpackungsdichten durchgeführt. Die magnetische Kraftwirkung ist einem  $10 \text{ mm} \times 3 \text{ mm}$  großen Ausschnitt in Abbildung 11.26 dargestellt. Die Richtung der magnetischen Kraftwirkung ist aus Abbildung 11.27 abzulesen.

Die Abbildungen 11.28 bis 11.30 zeigen verschiedene Simulationsergebnisse für die Partikeltrajektorien welche verdeutlichen, dass eine Anlagerung von magnetischen Aerosolen in einem Lungenflügel möglich ist und dass die aus dem Tierversuch gewonnenen Daten sinnvoll sind. Abbildung 11.31 zeigt die angelagerten Partikel unter Einfluss des magnetischen Feldes des Brukermagneten nach Vernebelung in einem Schlauch.

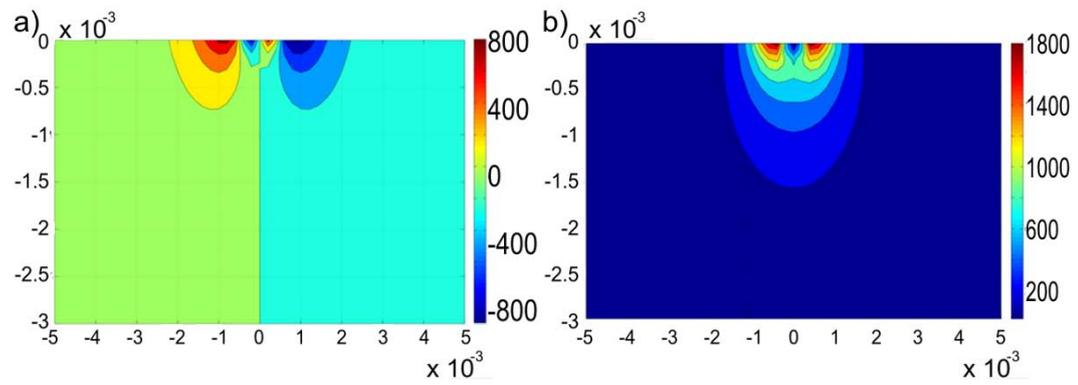


Abbildung 11.26: Magnetisches Feldgradient in x-Richtung (links) und in z-Richtung (rechts). Die Einheit ist T/m.

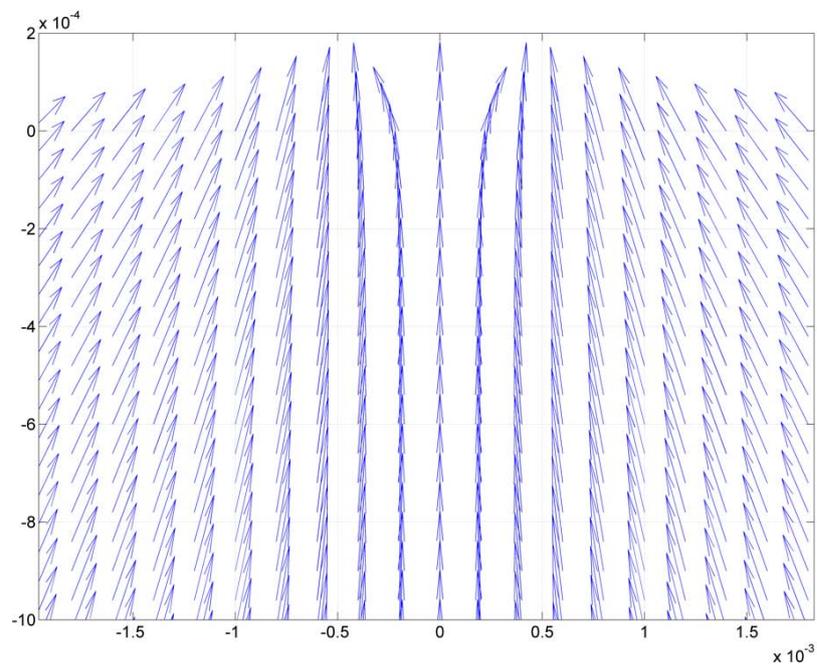


Abbildung 11.27: Richtung der magnetischen Kraft.

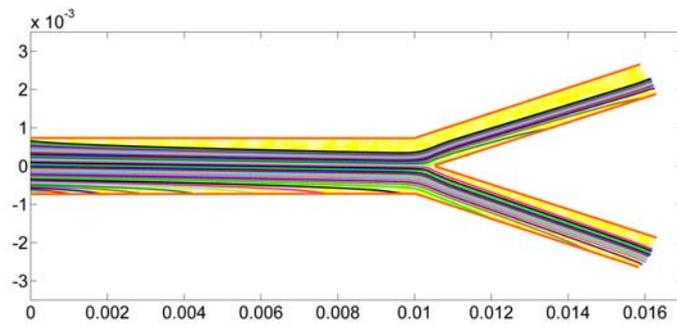


Abbildung 11.28: Partikelbahnen ohne Beaufschlagung mit einem magnetischen Feld jedoch mit Berücksichtigung der Schwerkraft.

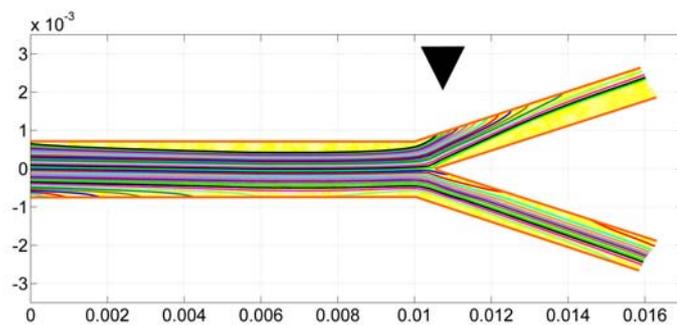


Abbildung 11.29: Partikeltrajektorien für Aerosole mit einem magnetischen Moment von  $\mu = 10^{-14} \text{ A m}^2$  (dies entspricht einer Packungsdichte von ca.  $10^{-3}\%$ ).

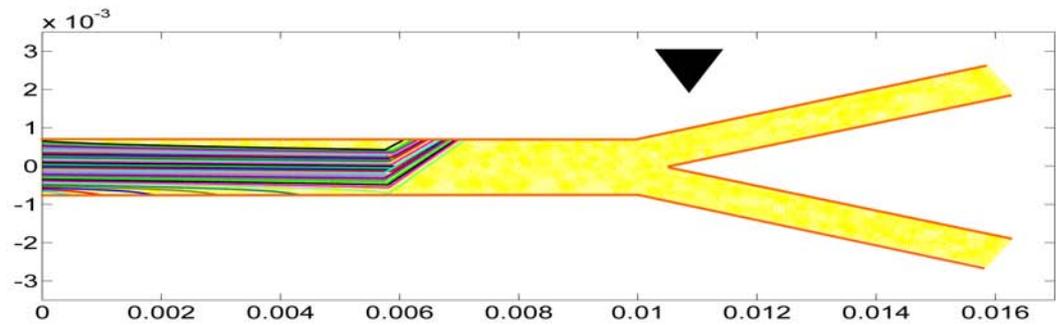


Abbildung 11.30: Partikeltrajektorien für Aerosole mit einem magnetischen Moment von  $\mu = 7.9 \cdot 10^{-12} \text{ A m}^2$  (dies entspricht einer Packungsdichte von ca. 74%).

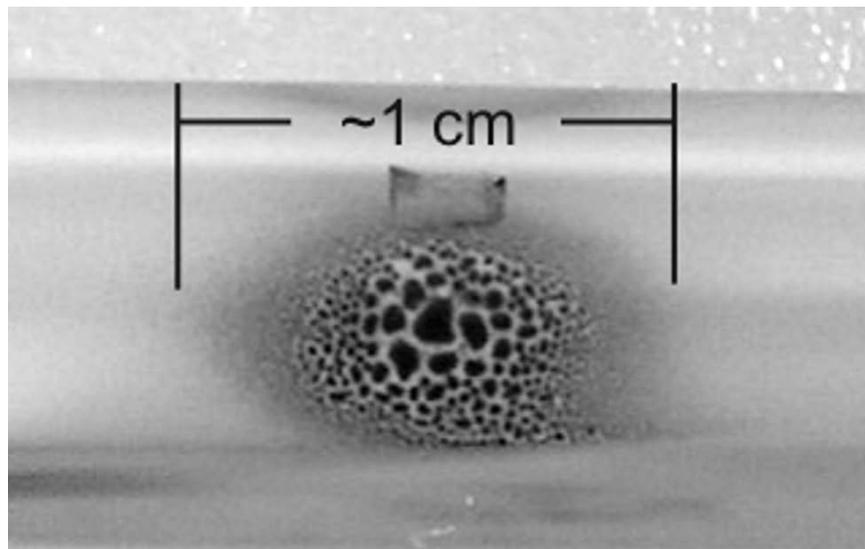


Abbildung 11.31: Retention vernebelter Magnetpartikel in einem Silikonschlauch; Durchmesser entsprechend der menschlichen Lunge.

**Teil V**

**Zusammenfassung**

# Kapitel 12

## Zusammenfassung und Ausblick

### 12.1 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde die Bewegung von magnetischen Nanopartikeln, unter Einfluss eines externen magnetischen Feldes, in den Atemwegen und in der Blutströmung analysiert. Für das aktive Herausfischen der Partikel aus dem Blutstrom wurden verschiedene Elektromagnete dimensioniert und konstruiert, welche bereits in Tierexperimenten erfolgreich getestet wurden.

Weiterhin wurden zwei Methoden zur Vorhersage der Partikelbahnen entwickelt, die auch experimentell mit einem Gefäßersatz überprüft wurden. Die analytische Methode beschreibt das externe magnetische Feld durch eine Fernfeldnäherung, wodurch, aufgrund der geschlossenen Form, sehr schnell verschiedene Strömungsparameter wie zum Beispiel Strömungsgeschwindigkeit, Einfluss des Herzschlages oder die Blutrheologie untersucht werden können. Die komplexe Blutrheologie, also das nicht-newtonsche Verhalten des Blutes, führt zu einer Abflachung des Strömungsprofils in der Gefäßmitte, was zu geringeren durchschnittlichen Strömungsgeschwindigkeiten führt als dies bei laminaren Strömungen der Fall ist. Diese Auswirkungen nehmen jedoch mit zunehmendem Gefäßdurchmesser schnell ab. Der Herzschlag hingegen führt, je nach Phasenlage, ebenfalls zu insgesamt kleineren Strömungsgeschwindigkeiten in der Strömungsmitte, erhöht allerdings die Geschwindigkeit nahe am Rand des Gefäßes was ein Festhalten der Partikel durch das Magnetfeld erschwert. Die Einschränkungen des analytischen Modells auf laminare Strömungen in geraden Gefäßen und auf die Fernfeldnäherung werden durch die, ebenfalls vorgestellte, numerische Methode aufgebrochen. Mit dieser Methode können die Felddaten des Magnetfeldes und die Strömungsdaten direkt aus einem Finite-Elemente-Programm für beliebige Geometrien übernommen werden. Durch Berechnung der Partikelbahnen und durch Anwendung der Dimensionierungsgleichungen können die Polschuhe bzw. die Gradientenspitzen von geeigneten Targetmagneten optimiert werden.

Bei der ebenfalls betrachteten magnetischen Transfektion wurde die zu erwartenden Verformungen der Zelle mit einem neoplastischen Modell abgeschätzt. Unter Einfluss des magnetischen Feldes eines Permanentmagneten treten Verformungen der etwa 8 nm dicken Zellmembranen von bis zu 11 nm auf. Für die virale Transfektion von Transplantationsherzen wurde zusammen mit dem Klinikum Großhadern ein kugelsymmetrisches Magnetfeld konstruiert. Bei der Untersuchung von magnetischen Pulsfeldern wurde ein Stimulationsgerät für Nervenreizung erweitert.

Für Experimente mit größeren Tieren, wie zum Beispiel Kaninchen oder Schweinen,

existiert nun ein Elektromagnet mit einer maximalen Flussdichte von 2.5 T, einer lateralen Feldausdehnung von ca. 15 cm und eine Tiefenreichweite von ca. 10 cm. Zusätzlich wurden noch zwei kleinere Elektromagneten mit Eisenjoch und ein rotationssymmetrischer Elektromagnet ohne Eisenkreis für Tierexperimente konstruiert. Der Kleintiermagnet ohne Eisenjoch erzeugt Feldgradienten bis etwas 1000 T/m direkt an der Spitze. Die beiden kleinen Magnete mit Eisenkreis erzeugen maximale Feldgradienten von ca. 300 T/m, haben aber ein deutlich kleineres Streufeld und damit eine bessere Feldfokalität.

Experimentell wurde die Abhängigkeit der angelagerten Partikelmenge von der Strömungsgeschwindigkeit und der Flussdichte untersucht und die Partikelbahnen unter Einfluss von magnetischen Feldern visualisiert. Tierexperimente am Rückenhautkammermodell und bei der Aerosolvernebelung wurden ebenfalls begleitet und simulativ beschrieben. Insgesamt konnte festgestellt werden dass das magnetische Drug Targeting, sowie das Anreichern von magnetischen Aerosolen auch rechnerisch gut simulierbar ist. Durch die Berechnung der Partikelbahnen für beliebige Strömungsgeometrien und -geschwindigkeiten sowie beliebige magnetische Felder ist es möglich, vor Behandlung die optimale Magnetform und Position, zu bestimmen.

## 12.2 Ausblick

Das vorgeschlagene Transfektionsverfahren bestehend aus permanentmagnetischen Feldern und magnetischen Pulsfeldern wird derzeit ausgiebig am Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München an Jurkatzellen untersucht, wobei erste Ergebnisse bereits vielversprechend sind. Die Chance für eine Kombination aus Puls- und Permanentfeldern könnten Zellen, wie z. B. Progenitorzellen (Vorläuferzellen, Stammzellen) sein, welche per se sehr schlecht transfizierbar sind. Der Einsatz des permanentmagnetischen Kugelfeldes war ebenfalls an einem ersten Transplantationsherzen sehr erfolgreich und wird im Rahmen eines zukünftigen Forschungsprojektes ausführlich weiterverfolgt. Für eine spätere Anwendung des Magnetic Drug Targeting für Blut und Lunge könnte mit den in dieser Arbeit beschriebenen Methoden nachfolgendes Behandlungsszenario durchgeführt werden.

Zunächst wird das Blutgefäßsystem des Tumoreals mit einem bildgebenden Verfahren wie z.B. Kernspintomographie oder Computertomographie kartografiert. Durch Rekonstruktion der Bilddaten zu einem 3-dimensionalen Strukturmodell und Integration in ein numerisches Feldrechenprogramm können die Strömungsverhältnisse berechnet und die Partikeltrajektorien unter Einfluss eines magnetischen Feldes ermittelt werden. Durch den Abgleich der, im Tierversuch, experimentell bestimmten Biodistribution und der berechneten Wirkstoffverteilung kann vor Beginn der Behandlung die Position des Magnetfeldes dem Tumor angepasst werden, um eine möglichst effektive Therapie zu erreichen.

# Anhang A

## Symbolverzeichnis

Einleitung

- $\vec{F}$  Kraft auf ein magnetisches Nanopartikel aufgrund eines externen Magnetfelds  
 $\vec{\mu}$  vektorielles magnetisches Moment eines Nanopartikels  
 $\vec{B}$  Flussdichte des externen magnetischen Feldes

Kapitel 2

- $M_S$  Sättigungsmagnetisierung von Magnetit  
 $B$  Betrag der magnetischen Flussdichte  
 $\mu$  magnetisches Moment eines Partikels  
 $kT$  thermische Energie  
 $M$  Magnetisierung  
 $\mu_0$  Permeabilität des Vakuums  
 $r_{ij}$  Abstand zwischen zwei Partikeln  
 $A$  Hamakerkonstante  
 $l$  normierte Längeneinheit  
 $\zeta$  Polymerdichte  
 $\delta_{polymer}$  Polymerlänge  
 $\Psi$  Zetapotenzial  
 $\kappa$  Debye-Hückel Länge  
 $a$  Partikelradius  
 $\epsilon_0$  Permittivität des Vakuums  
 $\epsilon_r$  Permittivität von Wasser

Kapitel 3.1

- $\rho$  Dichte der Flüssigkeit  
 $\eta$  Viskosität der Flüssigkeit  
 $p$  Druck

## Kapitel 3.2

$\dot{\gamma}$	Scherrate
$\eta_{\infty}$	Viskosität des Blutes bei hohen Scherraten
$\eta_0$	Viskosität des Blutes bei kleinen Scherraten
$K$	Konsistenzindex für nicht-newtonsches Verhalten
$n$	Exponent für die nicht-newtonschen Modelle
$R_c$	Radius der Kernströmung
$R$	Gefäßradius
$\tau_0$	Fließspannung des Blutes
$\mu$	Cassonkonstante
$\lambda$	Relaxationszeit
$\tilde{D}$	Schertensor
$\bar{\eta}$	mittlere Viskosität
$\dot{V}$	Volumenstrom
$d_0$	Durchmesser Stammrohr
$d_z$	Durchmesser Tochterrohr

## Kapitel 3.3

$\Delta p$	Druckunterschied zwischen Gefäßanfang und -ende
$l$	Gefäßlänge
$\bar{v}$	mittlere Strömungsgeschwindigkeit
$\vec{v}$	vektorielle Strömungsgeschwindigkeit
$l_e$	Einströmlänge
$b, c$	große u. kleine Halbachse eines elliptischen Querschnittes
$\dot{V}_K$	Volumenstrom bei kreisförmigen Querschnitten
$\dot{V}_E$	Volumenstrom bei elliptischen Querschnitten

## Kapitel 3.4

$P$	Pumpleistung des Herzen
$\alpha$	Bifurkationsindex
$\beta$	Flächenverhältniss von Gefäßsegmenten
$d_1$	Durchmesser Stammrohr
$d_2, d_3$	Durchmesser Tochterrohr
$\theta_1, \theta_2$	Aufzweigungswinkel an Bifurkationen
$D_{g1}, D_{g2}$	projizierte Gefäßdurchmesser
$P(A)$	Anteil Partikel in Gefäßsegment A
$P_n(A)$	Anteil Partikel in Gefäßsegment A nach dem n-ten Umlauf

## Kapitel 3.5

$p_{\phi}$	oszillierender Druckanteil
$v_{\phi}$	oszillierender Geschwindigkeitsanteil
$\omega$	Kreisfrequenz
$R$	Gefäßradius
$r$	Ortskoordinate, Zylinderkoordinaten
$J_0(x)$	Besselfunktion 1. Art
$c_0$	Wellenausbreitungsgeschwindigkeit der Pulsdruckwelle
$E$	Young Modulus (E-Modul)
$h$	Wandstärke des Gefäßes
$\sigma$	Poissonzahl

## Kapitel 4

$f$	Atemfrequenz
$V_{TV}$	Tidalvolumen
$Z$	Generation der Abzweigung
$d_a$	aerodynamischer Partikeldurchmesser
$\rho$	Partikeldichte
$d_p$	Partikeldurchmesser
$g$	Ortsfaktor
$\vec{j}$	Teilchenstromdichtevektor
$D$	Diffusionskonstante
$\rho_N$	Teilchen pro Volumeneinheit

## Kapitel 5.1

$\vec{F}_M$	magnetische Kraft
$\vec{F}_S$	Strömungskraft
$h$	Gefäßdurchmesser
$a$	Partikelradius
$u$	Strömungsgeschwindigkeit des Partikels
$\rho$	Partikeldichte
$X, Y, Z$	Ortskoordinaten
$\xi, \psi, \nu$	normierte Ortskoordinaten
$\hat{v}$	normierte Geschwindigkeit
$A_{123}$	Hamakerkonstante bei 3 beteiligten Stoffen
$z_0$	minimaler Haftabstand
$\sigma$	Kollisionsradius
$\gamma$	Oberflächenspannung
$\alpha$	Kontaktwinkel
$M$	Drehmoment
$h'$	Gefäßrauigkeit
$G(x)$	Gleichgewichtsfunktion
$\Omega$	Formkorrekturfaktor
$C_c$	Cunninghamsche Gleitkorrektur
$Kn$	Knudsenzahl
$\lambda$	freie Weglänge, Wellenlänge
$d_h$	hydrodynamischer Partikeldurchmesser
$N_A$	Avogadrokonstante
$M_{mol}$	molare Masse
$a_0, b_0$	Parameter für die Partikelgrößenverteilung
$r_{RBC}$	Radius der roten Blutkörperchen
$L$	Gefäßlänge
$r, \theta$	Ortskoordinaten, Zylinderkoordinaten
$A^*$	Druckgradient in einem Gefäß
$t$	Zeit

## Kapitel 5.2

$v_{NS}$	Strömungsgeschwindigkeit
$\alpha$	hydrodynamischer Beiwert
$\Delta s$	Diskretisierungsabstand
$N$	Länge des Datensatzes

## Kapitel 6

$F_{\max}$	Amplitude der Kraft
$a$	Partikelradius
$m$	Masse
$z, z', z''$	Ortskoordinate bzw. zeitliche Ableitungen der Ortskoordinate

## Kapitel 7

$\Delta T$	Temperaturerhöhung
$c_{Cu}$	Wärmekapazität von Kupfer
$\rho_{Cu}$	Dichte von Kupfer
$j$	elektrische Stromdichte
$\sigma_{Cu}$	spezifischer Widerstand von Kupfer
$I$	elektrischer Strom
$D_1, D_2, H_1, H_2, H_3$	Abmessungen der Polschuhe

## Kapitel 8

$T$	Pulsdauer
$L$	Spuleninduktivität
$C$	Ladepkapazität
$R$	ohmscher Verlustwiderstand
$I_L$	Spulenstrom
$\hat{I}_L$	Scheitelwert des Spulenstroms
$U_C$	Ladespannung
$\hat{U}_C$	Scheitelwert der Ladespannung

## Kapitel 9

$B_R$	Remanenz eines Permanentmagneten
$R$	Radius eines Zylindermagneten
$H$	Höhe eines Zylindermagneten
$m$	Masse eines Nanopartikels
$\nu$	Anzahl Magnetebenen
$\varphi_0$	Winkel zwischen den Achsen zweier Permanentmagnete

## Kapitel 10

$RT$	Retentionsmenge
$A, n$	optische Dichte vor und nach Feldeinwirkung
$V_A, V_n$	Suspensionsvolumen vor und nach Feldeinwirkung
$b_1$	Parameter der Kalibrierkurve

# Literaturverzeichnis

- [1] Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., Walter, P. "Molecular Biology of the Cell", 2002, Garland Science
- [2] Alexiou, C., Diehl, D., Henninger, P., Iro, H., Roeckelein, R., Schmitdt, W., Weber, H. "A high field gradient magnet for magnetic drug targeting", IEEE Transactions on Applied Superconductivity, 2006, vol. 16, pp. 1527-1530.
- [3] Alexiou, C., Bergemann, C., Schmid, R., Hulin, P., Schmidt, A., Jurgons, R., Arnold, W. and Parak, F.G. "Enrichment and biodistribution of a magnetically targeted drug carrier" European Cells and Materials, 2002, 3pp. 135-137.
- [4] Alexiou, Christoph, Arnold, Wolfgang, Hulin, Peter, Klein, Roswitha Judith, Renz, Helmut, Parak, Fritz Günther, Bergemann, Christian and Lübbe, Andreas Stephan. "Magnetic mitoxantrone nanoparticle detection by histology, X-ray and MRI after magnetic tumor targeting" Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 2001, (225), pp. 187-193.
- [5] Alexiou, Christoph, Arnold, Wolfgang, Klein, Roswitha J., Parak, Fritz G., Hulin, Peter, Bergemann, Christian, Erhardt, Wolfgang, Wagenpfeil, Stefan and Lübbe, Andreas S. "Locoregional cancer treatment with magnetic drug targeting" Cancer Research, 2000, 60pp. 6641-6648.
- [6] Alksne, J.F., Fingerhut, A. and Rand, R. "Magnetically controlled metallic thrombosis of intracranial aneurysms" Surgery, 1966, 60pp. 212-218.
- [7] Alton, E.W., Stern, M. and Farley, R. "Cationic lipid-mediated CFTR gene transfer to the lungs and nose of patients with cystic fibrosis: a double-blind placebo-controlled trial" Lancet, 1999, 353(9157), pp. 947-954.
- [8] Babincova, M., Altanerova, V., Lampert, M., Altaner, C., Machova, E., Sramka, M. and Babinec, P. "Site-specific in vivo targeting of magnetoliposomes using externally applied magnetic field" Z Naturforsch, 2000, 55(3-4), pp. 278-281.
- [9] Beckmann, K. "Ist die Oberflächenspannung des Blut-Serums eine Konstante Größe?", J. Molec. Med., 1925, 5(6), pp. 215-216
- [10] Bell, G.M., Levine, S., McCartney, L.N. "Approximate Methods of Determining the Couple-Layer Free Energy of Interaction between Two Charges Colloidal Spheres", Journal of Colloid and Interface Science, 1970, 33(3) pp. 335-359

- [11] Bergum, R., Zamir, M. "Flow in tubes of non-circular cross sections" In: Rahman M. (editor), *Ocean Waves Mechanics, Computational Fluid Dynamics and Mathematical Modelling*. Computational Mechanics Publications, Southampton, 1990
- [12] "Der Brockhaus multimedia 2007", Bibliographisches Institut & F.A. Brockhaus AG, 2007
- [13] Burton, A.C. "Physiology and biophysics of the circulation", 2nd Edition, Year book medical publishers, Chicago, 1972
- [14] Crowder T.M. , Rosati, J.A., Schroeter, J.D., Hickey, A.J., Martonen, T.B. "Fundamental Effects of Particle: Predictions of Stokes' Law and the Particular Relevance to Dry Powder Inhaler Formulation and Development", *Pharmaceutical Research*, 19(3), 2002
- [15] Femlab GmbH "Comsol Multiphysics 3.2", Handbuch zur Software Comsol Multiphysics Version 3.2
- [16] Davies, C.N. "Defenitive equations for the fluid resistance of speres", *Proc. Phys. Soc.*, 57, pp. 259-270, 1945
- [17] Densmore, C.L., Orson F.M.; Xu, and Xu, B. "Aerosol delivery of robust polyethyleneimine-DNA complexes for gene therapy and genetic immunization" *Molecular Therapy*, 2000, 1(2), pp. 180-188.
- [18] Franzreb, M. "Magnettechnologie in der Verfahrenstechnik wässriger Medien", Habilitationsschrift, TH Karlsruhe, 2004, ISSN 0947-8620
- [19] Gautam, A., Densmore, C.L., Xu, B. and Waldrep, J.C. "Enhanced gene expression in mouse lung after PEI-DNA aerosol delivery" *Mol Ther*, 2000, 2(4), pp. 63-70.
- [20] Gautam, A. and Densmore, C.L., Waldrep, J.C. "Inhibition of experimental lung metastasis by aerosol delivery of PEI-p53 complexes" *Mol Ther*, 2000, 2(4), pp. 318-323.
- [21] Gautam, A., Densmore C.L.; Golunski E.; Xu, Golunski E.; Xu, Xu, B. and Waldrep J.C., . "Transgene expression in mouse airway epithelium by aerosol gene therapy with PEI-DNA complexes" *Mol Ther*, 2001, 3(4), pp. 551-556.
- [22] Gautam, A., Densmore, C.L. and Waldrep, J.C. "Pulmonary cytokine responses associated with PEI-DNA aerosol gene therapy" *Gene Therapy*, 2001, 8(3), pp. 254-257.
- [23] Gautam, A., Waldrep, J.C. and Densmore, C.L. "Growth inhibition of established B16-F10 lung metastases by sequential aerosol delivery of p53 gene and 9-nitrocamptothecin" *Gene Therapy*, 2002, 9(5), pp. 353-357.
- [24] Gautam, A., Densmore, C.L., Melton, S., Golunski, E. and Waldrep, J.C. "Aerosol delivery of PEI-p53 complexes inhibits B16-F10 lung metastases through regulation of angiogenesis" *Cancer Gene Therapy*, 2002, 9(1), pp. 28-36.
- [25] Goldman, A.J., Cox, R.G., Brenner, H. "Slow viscous motion of a sphere parallel to a plane wall - II Couette flow", *Chem, Eng. Sci.*, 1966, 22, pp. 653-660

- [26] Goodwin, S., Peterson, C. Hoh, C., Bittner, C. "Targeting and retention of magnetic targeted carriers (MTCs) enhancing intra-arterial chemotherapy", *Journal of Magnetism and Magnetic Material*, 1999, 194, pp. 132-139
- [27] Grief, A.D., Richardson, G. "Mathematical modelling of magnetically targeted drug delivery", *Journal of Magnetism and Magnetic Material*, 2005, 293, pp. 455 - 463
- [28] Gupta, P.K. and Hung, C.T. "Comparative disposition of andriamycin delivered via magnetic albumin microspheres in presence and absence of magnetic fields in rats" *Life Science*, 1990, 46pp. 471-484.
- [29] Gupta, P.K. and Hung, C.T. "Magnetically controlled targeted chemotherapy" in Willmott N.; Daly J., eds., *Microspheres and regional cancer therapy*. Boca Raton, Florida: CRC Press, 1994, pp. 71-116.
- [30] Happel, J. and Brenner H "Low Reynolds Number Hydrodynamics" Sect. 7-2, Noordhoff Int., Leyden
- [31] H. Hertz, "Über die Berührung fester elastischer Körper". *J. f. reine u. angewandte Math.*, 1882, 92, pp. 156-171.
- [32] Hartung C. "Skriptum zur Vorlesung Biomechanik", Medizinische Hochschule Hannover, <http://www.ubicampus.mh-hannover.de/~bmt/impressum.html>
- [33] Hough, D.B., White, L.R. "The Calculation of Hamaker Constants from Lifshitz Theory with Applications to wetting phenomena", *Advances in Colloid and Interface Science*, 1980, 14, pp. 3-41
- [34] Huke, B.M. "Einfluss der Teilchen-Wechselwirkung auf die Magnetisierung in Ferrofluiden", Dissertation, 2002, Universität des Saarlandes
- [35] Hutchins, G.M., Miner, M.M. and Boitnot, J.K. "Vessel Caliber and Branch-Angle of Human Coronary Artery Branch-Points", *Circulation Research*, 1976, (38), pp. 572-576
- [36] Jackson, J.D. "Classical Electrodynamics", John Wiley & Sons, ISBN 0-471-436131-1, 1962
- [37] Jordan, A., Wust, P., Föhling, H., John, W., Hinz, A., Felix, R. "Inductive heating of ferrimagnetic particles and magnetic fluids: physical evaluation of their potential for hyperthermia", *Int. J. Hyperthermia*, 1993, 9, pp. 51-68
- [38] Jordan, A., Scholz, R., Wust, P., Föhling, H., Krause, J., Wlodarczk, W., Sander, B., Vogl, Th., Felix, R. "Effects of Magnetic Fluid Hyperthermia (MFH) on C3H mammary carcinoma in vivo", *Int. J. Hyperthermia*, 1997, pp. 587-605
- [39] Jordan, A., Scholz, R., Wust, P., Schirra, H., Schiestel, T., Schmidt, H., Felix, R. "Endocytosis of dextran and silan-coated magnetic nanoparticles and the effect of intracellular hyperthermia on human mammary carcinoma cells in vitro", *Journal of Magnetism and Magnetic Material*, 199, 194, pp. 185-186
- [40] Jordan, A. "Nanotechnologie - ein neues Konzept für Diagnostik und Therapie maligner Tumoren", *Onkologie*, 2001, 7, pp. 1073-1081

- [41] Kassab, G.S. "Scaling laws of vascular trees: of form and function", *Am J. Physiol Heart Circ Physiol*, 2005, 290, pp. H894-H903
- [42] Kasahara, N., Dozy, A.M. and Kan, Y.W. "Tissue-specific targeting of retroviral vectors through ligand-receptor interactions" *Science*, 1994, 266(5189), pp. 1373-1376.
- [43] Kaulitzky, J. "Untersuchungen zur Regeneration herkömmlicher und neuartiger Filtermaterialien zur Tiefenfiltration trübstoffbelasteter Wässer", Dissertation, 1998, Universität Duisburg
- [44] Köhler, D. and Fischer, F. "Theorie und Praxis der Inhalationsgeräte" München: Arcis Verlag GmbH, 2000.
- [45] Kötitz, R., Fannin, P.C., and Trahms, L. "Time domain study of Brownian and Néel relaxation in ferrofluids" *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 1995, (149), pp. 42-46.
- [46] Krämer, K. "Der Druckabfall in einem laminar durchströmten, regelmäßig verzweigten Rohrleitungssystem mit Anwendung auf den Blutkreislauf des Menschen" *Archiv für Kreislaufforschung*, 1966, (52), pp. 79-95.
- [47] Krotz, F., de Wit, C., Sohn, H.Y., Zahler, S., Gloe, T., Pohl, U. and Plank, C. "Magnetofection—a highly efficient tool for antisense oligonucleotide delivery in vitro and in vivo", 2003, *Mol Ther* 7(5 Pt 1): 700-10.
- [48] Lang, M. "Berechnung und Optimierung von passiven permanentmagnetischen Lagern für rotierende Maschinen", 2003, Dissertation an der Universität Berlin
- [49] Lewin, M., Carlesso, N., Tung, C.H., Tang, X.W., Cory, D. and Scadden, D.T., Weissleder, R. "Tat peptide-derivatized magnetic nanoparticles allow in vivo tracking and recovery of progenitor cells" *Nat Biotechnol*, 2000, 18(4), pp. 410-414.
- [50] Lawaczeck, R., Menzel, M., Pietsch, H. "Superparamagnetic iron oxide particles: contrast media for magnetic resonance imaging", *Applied Organometallic Chemistry*, 2004, 18, pp. 506-513
- [51] Lübbe, A.S., Bergemann, Ch., Riess, H., Schriever, F., Reichhardt, P., Possinger, K., Matthias, M., Dorken, B., Herrmann, F., Gurtler, R., Hohenberger, P., Haas, N., Sohr, R., Sander, B, Lemke, A.-J., Ohlendorf, D., Huhnt, W. and Huhn, D. "Clinical experiences with magnetic drug targeting: a phase I study with 4'-epidoxorubicin in 14 patients with advanced solid tumors" *Cancer Research*, 1996a, 56pp. 4686-4693.
- [52] Lübbe, A.S., Bergemann, Ch., Huhnt, W., Fricke, T., Riess, H. and Brock, J.W., Huhn, D. "Preclinical experiences with magnetic drug targeting: tolerance and efficacy" *Cancer Research*, 1996b, 56pp. 4694-4701.
- [53] Martonen, T.B. and Guan X. "Effects of Tumors on Inhaled Pharmacologic Drug", Humana Press Inc., 2001
- [54] Marxen, M., Henkelmann, R.M. "Branching tree model with fractal vascular resistance explains fractal perfusion heterogeneity", *Am J. Physiol Heart Circ Physiol*, 2003, 284, pp. H1848-H1857

- [55] McLachlan, G.L.R., Tate, S. "A novel large animal model for aerosol delivery of gene therapy vectors" *Mol Ther*, 2003, 7(5).
- [56] Michael, S.I., Hong, J.S., Curiel, D.T. and Engler, J.A. "Addition of a short peptide ligand to the andenovirus fiber protein" *Gene Therapy*, 1995, 2(9), pp. 660-668.
- [57] Möller, W., Takenaka, S., Buske, N., Felten, K. and Heyder, J. "Relaxation of ferromagnetic nanoparticles in macrophages: In vitro and in vivo studies" *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2005, (293), pp. 245-251.
- [58] Murray, C.D. "The physiological principle of minimum work. I. The vascular system and the cost of blood" *The Journal of General Physiology*, 1926, 12, pp. 207-214.
- [59] Murray, C.D. "The physiological principle of minimum work applied to the angle of branching of arteries" *The Journal of General Physiology*, 1926, 12, pp. 835-841.
- [60] Odenbach, S. "Ferrofluide - ihre Grundlagen und Anwendungen", *Physik in unserer Zeit*, 32. Jahrgang 2003 (3), pp. 122-127
- [61] Oldham, M.J., Phalen, R.F. "Dosimetry Implications of Upper Tracheobronchial Airway in Two Mouse Varieties", *The Anatomical Record*, 2002, 268, pp. 59-65
- [62] O'Neill, M.E. "A sphere in contact with a plane wall in a slow linear shear flow", *Chemical Engineering Science*, 1968, 23, pp. 1293-1298
- [63] Papel, S.S., U.S. Patent No. 3 215 572, 1965
- [64] Peeters, E.A.G., Oomens, C.W.J., Bouten, C.V.C., Bader, D.L., Baaijens, F.P.T., "Mechanical and failure properties of single attached cells under compression", *Journal of Biomechanics*, 2005, 38, pp. 1685-1693
- [65] Plank, C., Oberhauser, B., Mechtler, K., Koch, C. and Wagner, E. "The influence of endosome-disruptive peptides on gene transfer using synthetic virus like gene transfer systems" *Journal of Biological Chemistry*, 1994, 269(17), pp. 12918-12924.
- [66] Plank, C., Zatloukal, K., Cotten, M., Mechtler, K. and Wagner, E. "Gene Transfer into hepatocytes using asialoglycoprotein receptor mediated endocytosis of DNA complexes with an artificial tetra-antennary galactose ligand" *Bioconjugate Chemistry*, 1992, 3(6), pp. 533-539.
- [67] Purcell, E.M. "Berkeley Physik Kurs 3 - Elektrizität und Magnetismus", Vieweg Verlag, 1989, ISBN 3-528-38352-6
- [68] Raveendran, P., Amirtharajah, A. "Role of Short-Range Forces in Particle Detachment During Filter Backwashing", *Journal of Environmental Engineering*, 1995, 121, pp. 860-868
- [69] Rosensweig, R.E. "Ferrohydrodynamics", Cambridge Univ. Press, New York, USA (1985).
- [70] Rubin, G. "Widerstands- und Auftriebsbeiwerte von ruhenden, kugelförmigen Partikeln in stationären, wandnahen laminaren Grenzschichten", Dissertation Universität Karlsruhe, 1977

- [71] Rudolph, C., Lausier, J., Naundorf, S., Müller, R.H. and Rosenecker, J. "In vivo gene delivery to the lung using polyethylenimine and fractured polyamidoamine dendrimers" *J Gene Med*, 2000, 2(4), pp. 269-278.
- [72] Rudolph, C., Müller R.H., Rosenecker, J. "Jet nebulization of PEI/DNA polyplexes: physical stability and in vitro gene delivery efficiency" *J Gene Med*, 2002, 4(1), pp. 66-74.
- [73] Sato, T., Iijima, T., Seki, M., Inagaki, N. "Magnetic Properties of ultrafine ferrite particles", *Journal of Magnetism and Magnetic Materia*, 1987, 65, pp. 252-256
- [74] Schneck, D. J. "An Outline of Caridovascular Structure and Function" in Joseph D. Bronzino, eds., *The Biomedical Engineering Handbook*. Boca Raton: CRC Press LLC, 2000,.
- [75] Scherer, F., Anton, M., Schillinger, U., Henke, J., Bergemann, Ch., Krüger, A., Gänsbacher B., Plank, Ch. "Magnetofection: enhancing and targeting gene delivery by magnetic force in vitro and in vivo" *Gene Therapy*, 2002, 9pp. 102-109.
- [76] Schmidt, R.F., Thews, G., Lang, F. "Physiologie des Menschen", Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 2000, 28. Auflage
- [77] Schmoll, H.J., Höffken, K. and Possinger, K. "Kompendium internistische Onkologie", Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 1999.
- [78] Schulz, H. and Muhle, H. "Respiration" Academic Press, 2000, (331-340).
- [79] Sehn, P "Zum Einfluss von Polyelektrolyten auf die Partikelhaftung in wässrigen Systemen", Dissertation Universität Karlsruhe, 1984
- [80] Sharma, M.M, Chamoun, H., Sita Rama Sarma, D.S.H., Schechter, R.S. "Factors Controlling the Hydrodynamic Detachment of Particles from Surfaces", *Journal of Colloid and Interface Science*, 1992, 149(1), pp. 121-134
- [81] Sherman, T.F. "On Connecting Large Vessels to Small" *The Journal of Generaly Physiology*, 1981, 78, pp. 431-453
- [82] Shibeshi, S.S. and Collins, W.E. "The Rheology of Blood Flow in a Branched Arterial System", *Applied Rheology*, 2005, 15(6), pp. 398-405
- [83] Silbernagel, S., Despopoulos, A. "Taschenatlas der Physiologie", Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2001
- [84] Stöcker, H, "Taschenbuch der Physik", Harri Deutsch Verlag, Frankfurt am Main, 1998
- [85] Truskey, G.A., Yuan, F., Katz, D.F., "Transport Phenomena in Biological Systems", Pearson Prentice Hall Bioengineering, 2004, ISBN 0-13-042204-5
- [86] Uduehi, A.N., Stammberger, U., Kubisa, B., Gugger, M., Buehler, T.A. and Schmid, R.A. "Effects of linear polyethylenimine and polyethylenimine/DNA on lung functions after airway instillation to rat lungs" *Mol Ther*, 2001, 4(1), pp. 52-57.

- [87] Urankar, L. K. "Vector Potential and Magnetic Field of Current-Carrying Arc Segment in Analytical Form, Part I: Filament Aproximation", IEEE Trans. on Magnetics, 1980, Vol. 16, No. 5, pp.1283-1288
- [88] Urankar, L. K. "Vector Potential and Magnetic Field of Current-Carrying Arc Segment in Analytical Form, Part II: Thin Sheet Aproximation", 1982, IEEE Trans. on Magnetics, Vol. 18, No. 3, pp. 911-917
- [89] Urankar, L. K. "Vector Potential and Magnetic Field of Current-Carrying Arc Segment in Analytical Form, Part III: Exact Computation for Rectangular Cross Section", 1982, IEEE Trans. on Magnetics, Vol. 18, No. 6, pp. 1860-1867
- [90] Visser, J. "On Hamaker Constants: A comparison between Hamaker Constants and Lifshitz - van der Waals Constants", Advan. Colloid Interface Sci, 1972, 3, pp.331-363
- [91] Weibel, E.R. "Design of Airways and Blood Vessels Considered as Branching Trees", The Lung, 1991
- [92] Weissleder, R., Moore, A., Mahmood, U., Bhorade, R., Benveniste, H., Chiocca, E.A. and Basilion, J.P. "In vivo magnetic resonance imaging of transgene expression" Nat Med, 2000, 6(3), pp. 351-355.
- [93] Weitschieß, W., Kötiz, R., Trahms, L., Bunte, L. "Determination of relaxing or remanent nanoparticle magnetization provides a novel binding-specific technique for the evaluation of immunoassays", Pharm. Pharmacol., Lett., 1997, 7, pp. 5-8
- [94] Weyh, T. "Magnetstimulation neuronaler Systeme", Verlag Shaker, 1995, ISBN 3-8265-0730-4
- [95] Widder, K.J., Senyei, A.E. and Ranney, D.F. "Magnetically responsive microspheres and other carriers for the biophysical targeting of antitumor agents" in S. Gavattini, Goldin A.; Howking, F. Howking, I.J. Kopin and R.J. Schnitzer, eds., Advances in pharmacology and chemotherapy. New York: Academic Press, 1979, pp. 213-239.
- [96] Wolf, B., Kraus, M., Brischwein, M., Ehret, R., Baumann, W. Lehman, M. "Bio-functional hybrid structures - Cell-silicon-hybrids for application in biomedicine and bioinformatics", Bioelectrochemistry and Bioenergetics, 1998, 46, pp. 215-225
- [97] Wu, G.Y. and Wu, C.H. "Receptor-mediated in vitro gene transformation by a soluble DNA carrier system" Journal of Biological Chemistry, 1987, 262pp. 4429-4432.
- [98] Wunderbaldinger, P., Bogdanov, A. and Weissleder, R. "New approaches for imaging in gene therapy" Eur J Radiol, 2000, 34(3), pp. 156-165.
- [99] [www.gcarlson.com](http://www.gcarlson.com)
- [100] [www.wikipedia.de](http://www.wikipedia.de)
- [101] Zamir, M. "Nonsymmetrical Bifurcations in Arterial Branching", The Journal of Generaly Physiology, 1978, 72, pp. 837-845
- [102] Zamir, M., Medeiros, J.A., Cunningham, T.K. "Arterial Bifurcations in the Human Retina", The Journal of Generaly Physiology, 1979, 74, pp. 537-548

- [103] Zamir, M., Medeiros, J.A. "Arterial Branching in Man and Monkey", The Journal of General Physiology, 1982, 79, pp. 353-360
- [104] Zamir M., Wrigley, S.M., Langille, B.I. "Arterial Bifurcations in the Cardiovascular System of a Rat", The Journal of General Physiology, 1983, 81, pp. 325-335
- [105] Zamir, M. "On Fractal Properties of Arterial Trees", J. Theor. Biol., 1999, 197, pp. 517-526
- [106] Zamir M. "The Physics of Pulsatile Flow", Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 2000
- [107] Zantow, H. "Optimierung der Steuer- und Leistungselektronik eines repetitiven Magnetstimulators", Diplomarbeit TU München, 2001
- [108] Zhang, X, Kinnick, R.R., Fatemi, M., Greenleaf, J.F. "Noninvasive Method of Estimation of Complex Elastic Modulus of Arterial Vessels", IEEE Transactions on Ultrasonics, 2005, 52(4), pp. 642-652
- [109] Zürcher, L. "Simulation der Strömung in der menschlichen Aorta", Dissertation, TH Karlsruhe, 2003