

Einleitung

Der Fokus dieser Dissertation liegt auf der Steuerung und Modellierung magnetischer Nanopartikel in der Krebstherapie. Die Partikel werden durch einen Hintergrundfluss bewegt und sollen mittels eines extern angelegten Magnetfelds in eine gewünschte Abzweigung hin zum Tumor gesteuert werden. Dieses hochaktuelle Thema wird zunächst anhand aktueller Krebsstatistiken motiviert und in einen evolutionären Kontext gestellt. Anschließend folgt eine kurze Zusammenfassung der adressierten Fragestellungen und der Struktur der Arbeit.

1.1 Motivation

Trotz der immensen Fortschritte in der Krebsforschung zählt Krebs nach wie vor zu den häufigsten Todesursachen, insbesondere in den westlichen Industrienationen [18, 19]. Wie in Abb. 1.1 zu sehen ist, war Krebs in Deutschland bereits im Jahr 2020 die zweithäufigste Todesursache. Gleichzeitig kommen Zhao et al. [20] zu dem Schluss, dass die Zahl an Neuerkrankungen vor allem bei jungen Menschen in den nächsten Jahren weiter signifikant ansteigen wird. So geht das deutsche Zentrum für Krebsregisterdaten inzwischen davon aus, dass in Deutschland 43 % der Frauen und 51 % der Männer in ihrem Leben an Krebs erkranken [21]. Dies macht die Forschung an neuen und effizienteren Behandlungsmethoden zu einem gewichtigen und hoch aktuellen Thema.

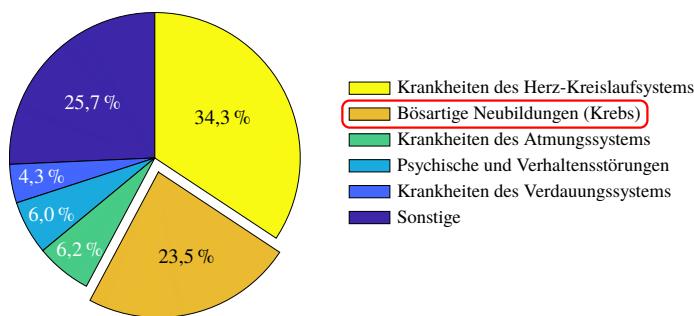


Abbildung 1.1: Übersicht der Todesursachen in Deutschland im Jahr 2020 (Daten aus [22]).

Die etabliertesten und nach wie vor am meisten verbreiteten Behandlungsmethoden gegen Krebs sind die Chemotherapie, die Strahlentherapie und die operative Entfernung des Tumors

(Chirurgie) [23, 24]. Je nach Art und Position des Tumors werden diese Behandlungsformen in der Regel miteinander kombiniert, um optimale Heilungschancen zu erzielen, beispielsweise um Krebsgewebe das durch eine Operation nicht vollständig entfernt werden konnte, final zu zerstören [19]. Die **operative Entfernung** des Tumors ist grundsätzlich die effektivste Behandlungsmethode [19, 24]. Allerdings kann das Krebsgewebe nur dann vollständig chirurgisch entfernt werden, wenn der Tumor gut zugänglich ist (z. B. Erkrankungen der Haut, des Verdauungstraktes oder der Brust) und dieser zudem noch nicht gestreut hat [19]. Außerdem muss die Patientin oder der Patient die notwendige gesundheitliche Verfassung für eine Vollnarkose besitzen. Diese wiederum kann bei der Chemotherapie und Strahlentherapie vermieden werden [19].

Bei der **Strahlentherapie** werden die Tumorzellen im Wesentlichen im sogenannten Bestrahlungsfeld mittels ionisierender Strahlung zerstört [24]. Diese Therapieform eignet sich ebenfalls insbesondere für gut erreichbare Tumore, wie z. B. auf der Haut oder in der Prostata [19]. Die Strahlentherapie kann entweder von außen durch direkte Bestrahlung oder von innen durch die Injektion von radioaktivem Material durchgeführt werden [19]. Unabhängig davon ist die Dosis und eine gute Ausrichtung des Bestrahlungsfelds essentiell, da nicht nur Krebszellen sondern auch gesundes Gewebe zerstört wird [19]. Damit ist sowohl beim chirurgischen Eingriff als auch bei der Strahlentherapie die Zugänglichkeit zum Tumor der entscheidende limitierende Faktor. Beide Behandlungsmöglichkeiten zählen zu den Lokaltherapien, welche in der Fachsprache als **topische Therapien** bezeichnet werden [23].

Den topischen Behandlungsmethoden gegenüber stehen die sogenannten **systemischen Therapien**, bei welchen sich die Medikamente unspezifisch im gesamten Körper verteilen und wirken [19, 23]. Zu diesen systemischen Therapien zählt die klassische **Chemotherapie**. Hier werden der Patientin oder dem Patienten spezielle Medikamente, die sogenannten Chemotherapeutika, verabreicht, welche die sich schnell teilenden Krebszellen zerstören [19]. Allerdings greifen Chemotherapeutika auch alle anderen sich teilenden Zellen an [19, 23], was zu den bekannten teils heftigen Nebenwirkungen wie Abgeschlagenheit, genereller Schwäche, Haarausfall, unspezifischen (Kopf-) Schmerzen, Übelkeit, Wundinfektionen oder trockenen und wunden Schleimhäuten führt [25, 26]. Dies kann dazu führen, dass die Medikamentendosis zur Gewährleistung der Lebensqualität aufgrund der zu erwartenden Nebenwirkungen reduziert wird und nicht die volle Dosis, welche zur Bekämpfung des Tumors notwendig wäre, verabreicht werden kann [27]. Aus diesem Grund ist ein bedeutender Bestandteil der aktuellen Forschung, die Nebenwirkungen für die Patientin bzw. den Patienten zu reduzieren um unter anderem die Heilungschancen durch eine Chemotherapie zu erhöhen. Dies kann durch eine lokal wirkende (topische) Therapie erfolgen, wie zum Beispiel mittels Salben zur Anwendung bei Hautkrebs [28, 29]. Leider ist eine so gezielte lokale Verabreichung bisher nicht bei allen Krebsarten möglich, sodass topische Chemotherapien einen großen Bestandteil der aktuellen Krebsforschung darstellen.

1.2 Entwicklung neuer Therapieformen: Drug Delivery Systeme (DDS)

Um die Effizienz einer Chemotherapie zu erhöhen, muss die Medikamentenmenge im Tumor erhöht und im gesunden Gewebe reduziert werden [30]. Eine Möglichkeit stellen hierbei sogenannte „Drug Delivery Systems“ (deutsch: Medikamentenlieferungssysteme (DDS)) [31–34] dar, die auch unter dem Namen „Drug Targeting“ [35–37] oder „Targeted Drug Delivery“ [38–40] zu finden sind. Im Zuge dieser Verfahren werden Medikamente mittels spezieller Träger direkt

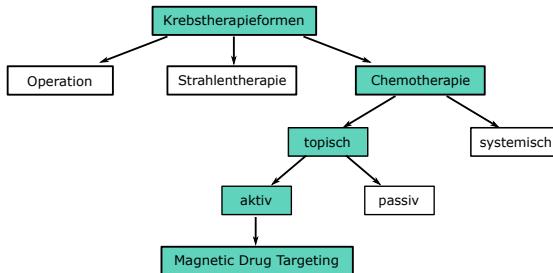


Abbildung 1.2: Eingruppierung von Magnetic Drug Targeting in die Krebstherapieformen (nach [23]).

in die Tumorregion transportiert. DDS ermöglichen im idealen Fall neben einer Steigerung der Behandlungseffizienz auch eine Reduktion der Nebenwirkungen, da die Chemotherapeutika primär im Tumor selbst wirken [30]. In Konsequenz kann auch die Akzeptanz der Behandlung bei Patientinnen und Patienten gesteigert werden.

Die Wahl der Träger ist ein viel adressiertes Forschungsthema. Die interessierte Leserin oder der interessierte Leser kann nähere Informationen in den folgenden Überblickspublikationen unter anderem zur Verwendung von Hydrogelen [41, 42], Nanoträgern [43, 44] und Nanopartikeln [45, 46] als Träger finden. Einen Überblick über Träger inklusive deren Kombination mit Medikamenten und bereits zur Applikation gebrachte Forschung liefern Pillai et al. [35]. Außerdem werden der aktuelle Status von DDS sowie die aktuellen Herausforderungen und zukünftigen Entwicklungspotentiale in den folgenden Überblickspublikationen diskutiert [31, 33, 38]. Einen Überblick über weitere Anwendungsbereiche von DDS außerhalb von Krebstherapien liefern Mansour et al. [47] und Yeh et al. [48].

Die vorliegenden Dissertationsschrift inklusive der bereits publizierten Arbeiten fokussiert sich auf das sogenannte „Magnetic Drug Targeting“ Verfahren. Hierbei handelt es sich um eine spezielle Art von DDS [30, 49]. Im Folgenden soll das „Magnetic Drug Targeting“ zunächst in die Krebstherapieformen eingruppiert (vgl. Abb. 1.2) und anschließend erläutert werden.

1.2.1 Passive und aktive Drug Targeting Verfahren

Topische, also lokal wirkende DDS können in aktive und passive Verfahren unterteilt werden [50, 51]. Bei **passiven Verfahren** wird die Oberfläche der Träger derart modifiziert, dass diese ausschließlich an Krebszellen andocken können [52]. Das Medikament kann somit direkt an die Krebszellen abgegeben werden, ohne gesunde Zellen zu schädigen. Bei den **aktiven Verfahren** wird der Medikamententransport zudem durch eine aktive Steuerung der Träger unterstützt [50, 51]. Hierbei werden beispielsweise medikamentenbeladene Mikroroboter durch die Blutbahn in die Tumorregion gelenkt [53, 54]. Dies hat im idealen Fall zur Folge, dass sich die Wirkstoffe nicht mehr im gesamten Körper verteilen, sondern ausschließlich lokal in der Tumorregion wirken [30]. Prinzipiell können aktive und passive Verfahren auch miteinander kombiniert werden [55]. Während die ersten passiven Verfahren bereits klinisch zugelassen sind und Anwendung finden [55, 56], sind aktive Verfahren nach bestem Wissen der Autorin bisher ausschließlich Bestandteil der Forschung. Eine gute Zusammenfassung zu aktiven und passiven Drug Targeting Verfahren findet der interessierte Leser oder die interessierte Leserin in den Übersichtspublikationen von

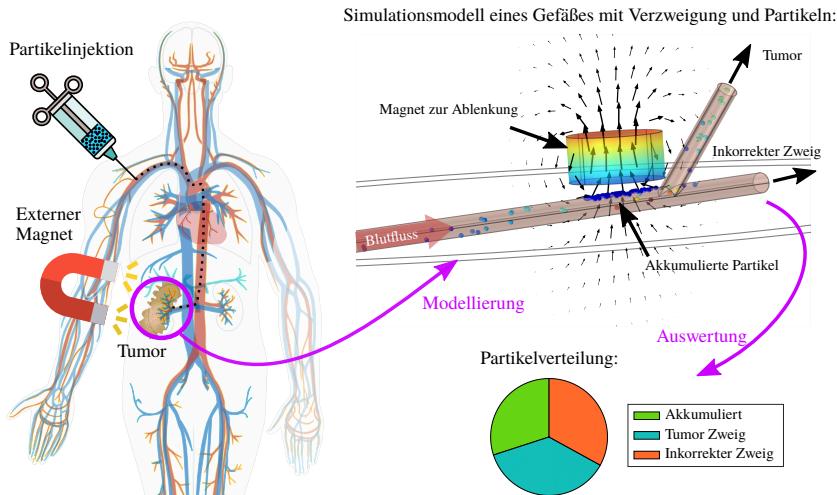


Abbildung 1.3: Schematisches Prinzip des MDT mit einem Simulationsmodell eines Gefäßes und Partikeln sowie die dazugehörige Auswertung: Zur Verabreichung des Krebsmedikaments werden die mit dem Medikament beladenen magnetischen Nanopartikel in das kardiovaskuläre System injiziert und mithilfe externer Magnetfelder in den Tumor gelenkt. In Simulationsmodellen werden in der Regel ein Gefäß mit einer Verzweigung, die Partikel und ein Magnet zur Ablenkung der Partikel modelliert. Die Partikel werden durch den Blutfluss transportiert. In dieser Abbildung ist die Geschwindigkeit der Partikel durch deren Farbe dargestellt; dabei steht Rot für die maximale Geschwindigkeit und Blau für eine Geschwindigkeit von 0 m/s (eigene Darstellung, adaptiert und erweitert nach [2]).

Attia et al. [55] und Rosenblum et al. [57].

Die vorliegende Arbeit fokussiert sich auf aktive Verfahren und hierbei insbesondere auf die (magnetische) Steuerung. Die Steuerung in den aktiven Verfahren erfolgt für gewöhnlich mittels optischer, elektrischer oder magnetischer Felder [54, 58–60]. Es werden aber auch akustische Verfahren mittels Ultraschall (US) oder chemische Varianten diskutiert [61]. Einen umfassenden Überblick über die Funktionsweise der optischen, elektrischen und magnetischen Steuerung von Mikrorobotern liefern beispielsweise Chen et al. [59] und Hou et al. [54].

1.2.2 Magnetic Drug Targeting (MDT)

Eine Sonderform der aktiven Verfahren stellt das sogenannte „Magnetic Drug Targeting“ (deutsch: magnetischer Wirkstofftransport (MDT)) dar [30, 49]. Die entsprechende Eingruppierung von MDT in die Krebstherapieformen ist in Abb. 1.2 dargestellt.

Bei MDT werden magnetische Nanopartikel als Träger für das Krebsmedikament verwendet. Diese werden idealerweise in eine den Tumor versorgende Arterie injiziert und können anschließend auf Grund ihrer magnetischen Eigenschaften durch ein extern angelegtes Magnetfeld in die Tumorregion gesteuert und dort gehalten werden [62]. Dies ermöglicht die gewünschte lokale Krebstherapie [30], bei der die Effizienz der Therapie erhöht wird, da die mit Medi-

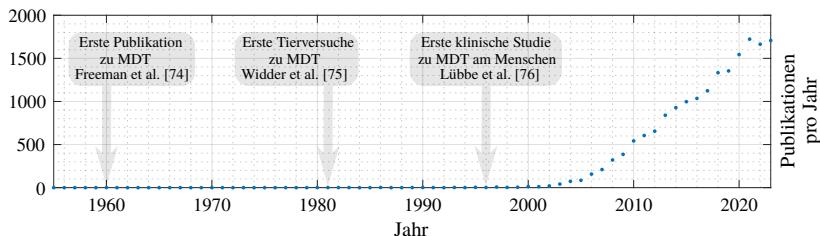


Abbildung 1.4: Anzahl an in Scopus gelisteter Veröffentlichungen, welche sich zugleich den Schlagworten „Magnetic Nanoparticles“ und „Drug Delivery“ zuordnen lassen (inspiriert von [23]).

kamenten beladenen Nanopartikel in der Zielregion konzentriert werden und dort durch ein Magnetfeld verbleiben [63]. Gleichzeitig ist eine geringere Gesamtdosis ausreichend [64] und die Nebenwirkungen auf gesundes Gewebe reduzieren sich, was bereits in diversen Tierversuchen erfolgreich gezeigt werden konnte [65–70]. Ein ausführlicherer Überblick über aktuelle MDT Behandlungsmethoden und klinische Studien ist in Abschnitt 2.2 zu finden. Die Beschaffenheit der magnetischen Nanopartikel wird in Abschnitt 2.1 thematisiert und der Stand der Technik zur Partikelsteuerung ist in Abschnitt 2.3 zu finden. Eine schematische Darstellung eines MDT Szenarios ist in Abb. 1.3 zu sehen. Die Medikamentenfreigabe in der Tumorregion erfolgt entweder passiv im Laufe der Zeit oder kann durch eine aktive Anregung, beispielsweise mittels eines magnetischen Wechselfelds [71, 72] oder mittels US [73], unterstützt werden.

Die Idee, magnetische Nanopartikel als Träger für ein Medikament zu verwenden und diese durch das kardiovaskuläre System an einen Therapieort zu steuern, wurde bereits 1960 von Freeman et al. [74] vorgeschlagen. Zur Veröffentlichung der ersten MDT Tierversuche an Ratten kam es allerdings erst im Jahr 1981 durch Widder et al. [75]. Hier konnte bereits ein großer Behandlungserfolg verzeichnet werden: Im Gegensatz zu den Kontrollgruppen entstanden bei den Ratten, die mittels MDT behandelt wurden, keine Metastasen und die Tumogröße konnte signifikant reduziert werden. Jedoch waren die hier verwendeten Partikel mit 1 µm Durchmesser verhältnismäßig groß, sodass das Risiko einer Embolie (Verstopfung von Blutgefäßen) bestand, sowie einer Zerstörung der Partikel durch das Immunsystem. Außerdem waren die magnetischen Eigenschaften der Partikel noch unzureichend gering. Erst Anfang der 1990er Jahren gelang es, die Größe der Partikel auf ca. 100 nm zu reduzieren [76]. Im Rahmen dessen starteten die ersten klinischen Studien mit Menschen, die erstmals 1996 von Lübbe et al. [76] veröffentlicht wurden. Hierbei wurden oberflächennahe Tumore durch direktes Auflegen eines Permanentmagneten auf die Haut behandelt. In der Studie zeigte sich zwar eine hohe Verträglichkeit der injizierten Partikel und geringe Nebenwirkungen, allerdings konnten nur bei ca. der Hälfte der Patientinnen und Patienten die Wirkstoffe in der Tumorregion nachgewiesen werden. Daraus folgerten Lübbe et al. [76], dass komplexere und effektivere magnetische Steuerungssysteme notwendig sind.

Die Entwicklung der MDT-Forschung der letzten Jahrzehnte mit den entsprechenden Meilensteinen ist in Abb. 1.4 dargestellt. Lange Zeit standen primär pharmazeutische Fragestellungen hinsichtlich der Entwicklung von medikamentenbeladenen Partikeln im Vordergrund, welche sicherlich essentiell für eine erfolgreiche MDT-Behandlung sind [23]. Mit fortschreitendem Erfolg in der Partikelsynthese rückten jedoch die ingenieurtechnischen Fragestellungen zum Design geeigneter magnetischer Steuerungssysteme immer mehr in den Vordergrund, sodass die Zahl an Publikationen zum Thema MDT in den letzten zwei Jahrzehnten stark angestiegen ist.

(vgl. Abb. 1.4). Diese Dissertation beschäftigt sich mit den ingenieurtechnischen Fragestellungen in MDT hinsichtlich einer Optimierung der Partikelsteuerung inklusive deren numerischer Modellierung. Eine umfangreiche Analyse zum Stand der Technik zu MDT und insbesondere zur Steuerung und der Modellierung magnetischer Nanopartikel in einem MDT-Szenario ist in Kapitel 2 zu finden.

1.3 Herausforderungen und offene Fragestellungen in der Partikelsteuerung

Im Vergleich zur herkömmlichen Chemotherapie steigert das „Magnetic Drug Targeting“ Verfahren die Effizienz der Behandlung während gleichzeitig die Nebenwirkungen für die Patientinnen und Patienten reduziert werden. Dies erhöht sowohl die Heilungschancen als auch die Akzeptanz der Therapie für Patientinnen und Patienten signifikant. Doch obwohl die Idee, magnetische Nanopartikel als Träger für Medikamente zu verwenden, bereits 1960 vorgeschlagen wurde [74], gibt es noch viele offene Forschungsfragen bevor MDT als Krebstherapie in den klinischen Einsatz kommen kann. Eine ausführliche Analyse zum aktuellen Stand der Technik mit den jeweiligen Forschungsfragen ist in Kapitel 2 zu finden.

Der Erfolg einer MDT-Behandlung hängt maßgeblich davon ab, wie viele Nanopartikel den Tumor erreichen und dort gebunden werden. Die hierfür benötigte magnetische Steuerung ist eines der noch offenen Forschungsthemen und der Hauptbestandteil der vorliegenden Dissertation. Zu diesem Zweck wird die magnetische Steuerung durch das komplexe kardiovaskuläre System auf ein vereinfachtes symmetrisches Szenario heruntergebrochen und analysiert. Hierbei werden im Rahmen der Arbeit die folgenden Probleme und Herausforderungen identifiziert und adressiert:

- die magnetischen Nanopartikel müssen auch in tieferen Körperregionen in die gewünschte Abzweigung gesteuert werden, während gleichzeitig deren Akkumulation, d. h. das Anhaften der Partikel an der Gefäßwand, verhindert werden muss;
- für eine effiziente Steuerung sind sowohl anziehende als auch abstoßende magnetische Kräfte erforderlich;
- zum Design eines Steuerungssystems sowie zur Planung einer MDT-Therapie ist eine zuverlässige numerische Modellierung der Partikelsteuerung essentiell.

1.4 Aufbau der Arbeit

Die vorliegende kumulative Dissertation befasst sich mit denen in Abschnitt 1.3 identifizierten Herausforderungen zur Steuerung und Modellierung von magnetischen Nanopartikeln in der Krebstherapie. Hierfür werden in Kapitel 2 zunächst der Stand der Technik der aktuellen Forschungen zu MDT zusammengefasst, die notwendigen Grundlagen gelegt und die Herausforderungen zur Steuerung und Modellierungen von magnetischen Nanopartikeln diskutiert. Anschließend werden in Kapitel 3 die aus dem Stand der Technik abgeleiteten Zielsetzungen für die Verbesserungen des Stands der Technik erläutert. Kapitel 4 fasst die hierfür verwendeten Methoden und angewandten Forschungsstrategien zusammen und in Kapitel 5 werden die Hauptergebnisse zusammengefasst und diskutiert. Abschließend folgt in Kapitel 6 eine Zusammenfassung der primären Beiträge zur Verbesserungen des Stands der Technik sowie ein Ausblick.

Stand der Technik zu Magnetic Drug Targeting (MDT)

In der Forschung zu MDT stand lange Zeit die Entwicklung geeigneter Partikel im Vordergrund. Diese müssen dabei mit Medikamenten beladenen werden können und gleichzeitig starke magnetische Eigenschaften besitzen. Dies kann auch anhand der in Scopus gelisteten Forschungskategorien in Abb. 2.1 für die Jahre 1960 bis 2023 nachvollzogen werden. So macht die Partikelsynthese mit den Forschungskategorien (Bio-) Chemie und Materialwissenschaften über die Hälfte aller Veröffentlichungen aus. Den zweiten Forschungsbereich mit ca. 20 % aller Veröffentlichungen stellen klinische Studien dar, die in Abb. 2.1 grün dargestellt sind. Ingenieurtechnische Fragestellungen hingegen stellen den bisher kleinsten Forschungsbereich dar.

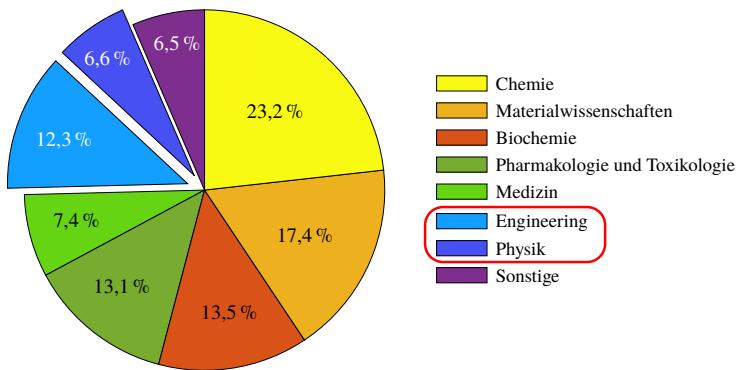


Abbildung 2.1: Überblick der Forschungskategorien aller für die Jahre 1960 bis 2023 in Scopus gelisteten Publikationen, welche sich zugleich den Schlagwörtern „Magnetic Nanoparticles“ und „Drug Delivery“ zuordnen lassen.

Doch durch die großen Fortschritte vor allem im Bereich der Partikelsynthese sind die ingenieurtechnischen Untersuchungen in den letzten Jahren vermehrt in den Fokus der Forschung gerückt. In diesen Bereich ist auch die vorliegende Dissertation eingegliedert. Die ingenieurtechnischen Fragestellungen beschäftigen sich mitunter mit der Optimierung der Partikelsteuerung inklusive deren numerischer Modellierung, sowie der Bildgebung der Partikel während der Behandlung. Einen Überblick über die Forschungsthemen mit Fokus auf den ingenieurtechnischen Fragestellungen liefert Abb. 2.2.

Anhand der Forschungskategorien in Abb. 2.1 und Abb. 2.2 zeigt sich die insgesamt hohe

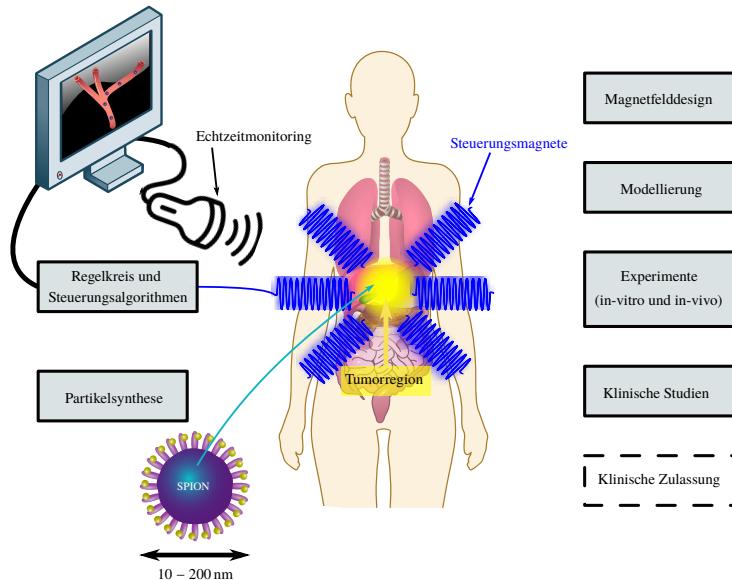


Abbildung 2.2: Überblick der Entwicklungs- und Forschungsthemen zur erfolgreichen Durchführung einer MDT-Therapie (inspiriert von [77]).

Interdisziplinarität bei der Entwicklung von MDT-Therapien und deren Durchführung. Im Folgenden wird der Stand der Technik inklusive der Herausforderungen und Rahmenbedingungen der Entwicklung magnetischer Nanopartikel, den klinischen Studien, der Steuerung magnetischer Nanopartikel, sowie deren Modellierung aufbereitet. Der Fokus des Stands der Technik liegt dabei auf den ingenieurtechnischen Fragestellungen bzgl. der Partikelsteuerung und -modellierung.

2.1 Entwicklung magnetischer Nanopartikel

Der größte Forschungsbereich im Themenfeld MDT beschäftigt sich mit der Entwicklung magnetischer Nanopartikel (siehe Abb. 2.1). Die Verfügbarkeit von medikamentbeladenen und gleichzeitig magnetischen Nanopartikeln ist essentiell für weiterführende Forschung an MDT. Der Stand der Technik zur Entwicklung magnetischer Nanopartikel für MDT sowie die Herausforderungen und Rahmenbedingungen in der Partikelherstellung werden im Folgenden analysiert. Des Weiteren erfolgt in Unterkapitel 2.1.3 die Klassifizierung magnetischer Materialien, wobei die wichtigsten physikalischen Grundlagen zu magnetischen Nanopartikeln aufbereitet werden.

2.1.1 Herausforderungen und Rahmenbedingungen

Um die Partikel später im klinischen Umfeld verwenden zu können, müssen diese zahlreiche Anforderungen erfüllen. Diese sind dabei auch je nach Tumorart und -position unterschiedlich.

Unter anderem wird Folgendes gefordert:

- starke magnetische Eigenschaften, sodass die zur Anziehung notwendigen magnetischen Kräfte technisch realisiert werden können;
- hohe Biokompatibilität, welche vor allem durch die Oberflächeneigenschaften der Partikel bestimmt wird [78, 79];
- Stabilität der Partikel im Blut und menschlichen Gewebe, um eine Verstopfung von Gefäßen (Embolie) zu vermeiden;
- geringe Partikeldurchmesser von unter 200 nm, damit die Partikel nicht vom körpereigenem Immunsystem zerstört werden [80] und ebenfalls eine Verstopfung von Gefäßen vermieden wird (die kleinsten Blutgefäße im menschlichen Körper haben einen Durchmesser von ca. 5 μm [76]);
- Fähigkeit der Partikel zum Eindringen in das Tumorgewebe und im Falle eines Gehirntumors zum Überwinden der Blut-Hirn-Schranke (für nähere Informationen siehe [81–83]);
- biologische Abbaubarkeit im Körper mit minimaler Toxizität der Abbauprodukte;
- gute Aufnahmefähigkeit der Arzneistoffe, sowie die Möglichkeit einer vorhersehbaren oder kontrollierbaren Freigabe der Wirkstoffe am Zielort;
- kostengünstige sowie skalierbare Herstellbarkeit der Partikel;
- lange Haltbarkeit der Partikel, sowie unkomplizierte Lagerung und Transport.

2.1.2 Stand der Technik

Im aktuellen Stand der Technik werden verschiedene metallische und nichtmetallische Partikel aus unterschiedlichen Materialien diskutiert [84–86], unter anderem aus Gold und Silber (siehe [87]). Aktuell jedoch werden Nanopartikel aus ferromagnetischen Materialien, wie Magnetit (Fe_3O_4) oder Maghemit ($\gamma - \text{Fe}_2\text{O}_3$) [88] aufgrund ihrer starken magnetischen Eigenschaften ohne Remanenz als am erfolgversprechendsten gesehen [89, 90]. Diese speziellen Partikel, die in der Fachliteratur als superparamagnetische Eisenoxidnanopartikel (SPIONs) bezeichnet werden, sind in der Regel sphärisch, um ein großes Verhältnis der Oberfläche zum Volumen der Partikel zu erzielen [78]. Dies trägt zum einen zur Biokompatibilität bei und ist zum anderen essentiell für eine hohe Aufnahmefähigkeit an Arzneistoffen [91, 92]. Der Begriff Superparamagnetismus wird im folgenden Abschnitt 2.1.3 detailliert beschrieben. Weitere Informationen zu SPIONs finden sich wiederum in Abschnitt 2.1.4.

In den Übersichtspublikationen [62, 78, 88, 89, 93, 94] lassen sich zahlreiche Informationen unter anderem zu Anwendungsfeldern, Herstellung, Materialien und Struktur von magnetischen Nanopartikeln finden. Neben der Krebstherapie finden magnetische Nanopartikel in weiteren medizinischen Bereichen Anwendung, wie z. B. als Kontrastmittel in der Magnetresonanztomographie (MRT) [95], der Bekämpfung von Arteriosklerose [96], aber auch als Entzündungshemmer [97] sowie zur Behandlung [98] oder Rehabilitation [99] eines Schlaganfalls. Einen umfassenden Überblick über potentielle Anwendungsbereiche von magnetischen Nanopartikeln ist unter anderem in den Überblicksveröffentlichungen [90, 100–103] zu finden.

Neben kugelförmigen Partikeln werden außerdem weitere Strukturen diskutiert. Diese imitieren bspw. rote Blutkörperchen, um die Biokompatibilität zu erhöhen [104] oder haben eine Helixstruktur, um effizient über ein rotierendes Magnetfeld angetrieben zu werden [105, 106]. Einen guten Überblick über die aktuell diskutierten magnetischen Strukturen liefern Liu et al. [106] und Jang et al. [107]. Die vorliegende Dissertationsschrift fokussiert sich auf sphärische superparamagnetische Eisenoxidnanopartikel in der medizinischen Krebstherapie.

2.1.3 Klassifizierung magnetischer Materialien

Magnetische Materialien können anhand ihres Verhaltens bei einem Anlegen eines externen Magnetfelds in diamagnetische, paramagnetische und ferromagnetische Materialien unterteilt werden [108]. Die verwendeten Partikel (SPIONs) hingegen weisen superparamagnetische Eigenschaften auf. Superparamagnetische Materialien bestehen aus ferromagnetischen Materialien, weisen allerdings paramagnetisches Verhalten auf [88]. Visuell sind die verschiedenen Verhaltensweisen der Materialien unter Einfluss eines angelegten Magnetfelds in Abb. 2.3 dargestellt und werden im Folgenden weiter ausgeführt.

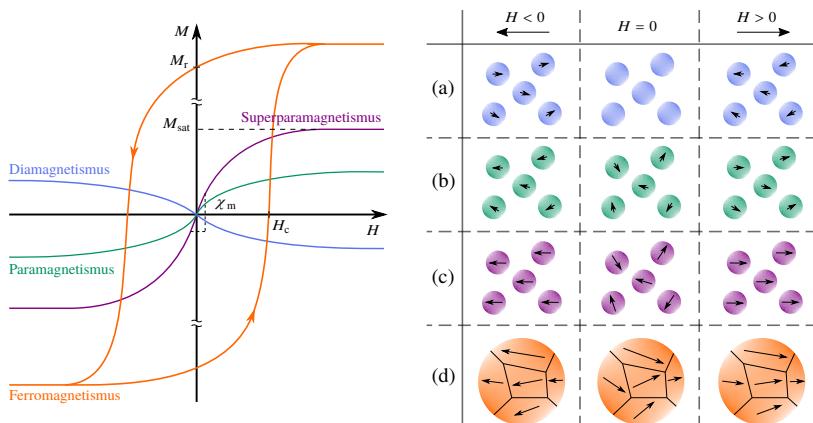


Abbildung 2.3: Qualitativer Vergleich der Magnetisierungskurven für verschiedene Materialien: (a) Diamagnetismus (blau), (b) Paramagnetismus (grün), (c) Superparamagnetismus (lila), (d) Ferromagnetismus (orange) (eigene Interpretation, inspiriert von [109–111]).

Das Verhalten eines Materials als Konsequenz auf das Anlegen einer magnetischen Feldstärke \vec{H} , wird über die Magnetisierung \vec{M} oder die magnetische Suszeptibilität χ_m , wie folgt, beschrieben [112]

$$\vec{M} = \chi_m \vec{H}. \quad (2.1)$$

Die Magnetisierung ist ein Vektorfeld und als ein Maß für die lokale Dichte magnetischer Dipolmomente \vec{m} innerhalb eines Volumenelements dV zu interpretieren [112] mit dem folgenden formalen Zusammenhang:

$$\vec{m} = \iiint \vec{M} dV \quad (2.2)$$