

April 2007

PRESENSE MITTEILUNG

Unsichtbares sichtbar machen: **Magnetische Nanoteilchen in Medizin und Bioanalytik**

Magnetische Nanoteilchen werden in Medizin und Bioanalytik zunehmend wichtiger. Bereits etabliert sind sie als Kontrastmittel für die Kernspintomografie, sowie für den Nachweis und die Verarbeitung biochemischer Stoffe. Viel versprechend ist auch ihr Einsatz bei der Krebsbekämpfung, um Medikamente gezielt in Tumore einzubringen oder Krebszellen durch lokales Aufheizen zu zerstören, ohne gesundes Gewebe zu schädigen.



Der Magnetic Nanoparticle Analyzer erlaubt die Messung der Eigenschaften magnetischer Nanoteilchen und die Durchführung biochemischer Analysen mit Hilfe dieser magnetischen Nanoteilchen.

Der neu entwickelte **Magnetic Nanoparticle Analyzer** bietet Herstellern und Anwendern die bisher kommerziell noch nicht verfügbare Möglichkeit, Eigenschaften und Qualität magnetischer Nanopartikel für medizinische und bioanalytische Anwendungen reproduzierbar, genau und schnell mit einem einzigen Gerät zu vermessen. Diese Messtechnik ist eine notwendige Voraussetzung für die Qualitätskontrolle und -sicherung beim Einsatz magnetischer Nanoteilchen in Medizin und Bioanalytik.

Auf Basis der im Rahmen der Beteiligung am Sonderforschungsbereich (SFB) 578 erzielten Forschungsergebnisse ist ein neuartiges, auf unseren hochempfindlichen **Fluxgate-Magnetometern** basierendes Gerät entstanden. Es gestattet sowohl die einfache Durchführung von biochemischen Nachweisreaktionen als auch die umfassende und schnelle Charakterisierung der magnetischen Nanopartikel. Das eingesetzte Messverfahren baut auf der **Relaxation** der magnetischen Nanopartikel auf. Fortgeschrittene Auswertalgorithmen und die metrologische Ausgestaltung werden in einem von Dr. Frank Ludwig geleiteten BMBF-Verbundprojekt in Zusammenarbeit mit zwei Forschergruppen der PTB und der Fa. Magnicon GbR erarbeitet, um das Gerät kommerziell anbieten zu können. Das Gerät wird auf der Hannover-Messe 2007 auf dem Stand des Landes Niedersachsen erstmalig präsentiert.

Ansprechpartner

**Prof. Dr. Meinhard Schilling
Dr. Frank Ludwig**

Telefon +49(0)531 391-3866
Telefax +49(0)531 391-5768

E-Mail m.schilling@tu-braunschweig.de

Technische Universität Braunschweig
Fachbereich Elektrotechnik

**Institut für Elektrische Messtechnik
und Grundlagen der Elektrotechnik**

Hans-Sommer-Straße 66
D-38106 Braunschweig

Postfach 3329
D-38023 Braunschweig

<http://www.emg.ing.tu-bs.de>

HINTERGRUND INFORMATION

- Nano 01** Was sind magnetische Nanoteilchen ?
- Nano 02** Magnetrelaxation
- Nano 03** Schnelle Fluxgate-Magnetometer
- Nano 04** Magnetische Nanoteilchen als bioanalytische Marker
- emg** Das Institut für Elektrische Messtechnik und Grundlagen der Elektrotechnik

Ansprechpartner

**Prof. Dr. Meinhard Schilling
Dr. Frank Ludwig**

Telefon +49(0)531 391-3866
Telefax +49(0)531 391-5768

E-Mail m.schilling@tu-braunschweig.de

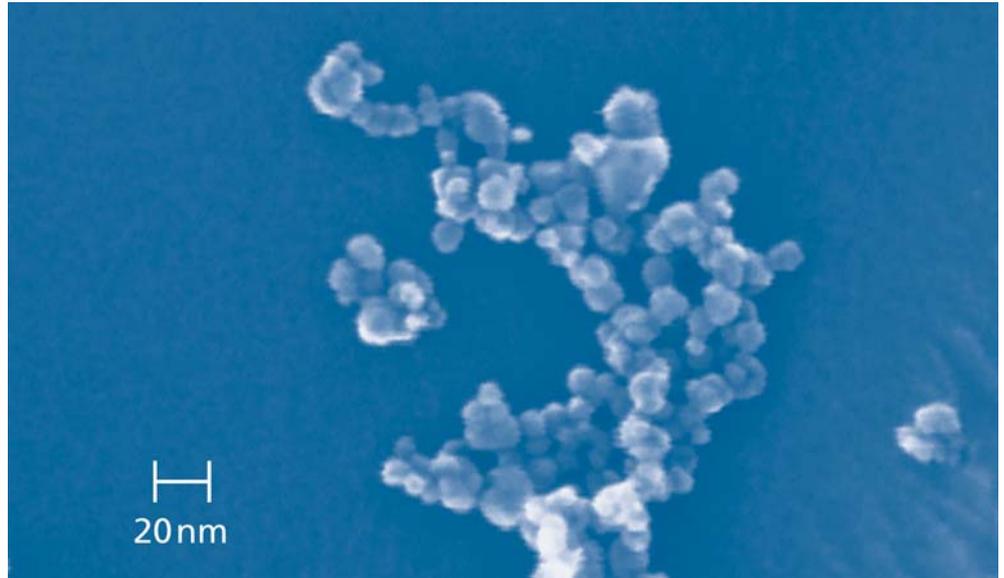
Technische Universität Braunschweig
Fachbereich Elektrotechnik

**Institut für Elektrische Messtechnik
und Grundlagen der Elektrotechnik**

Hans-Sommer-Straße 66
D-38106 Braunschweig

Postfach 3329
D-38023 Braunschweig

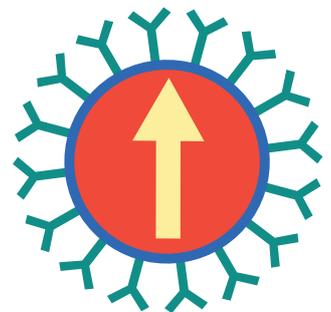
[http://: www.emg.ing.tu-bs.de](http://www.emg.ing.tu-bs.de)



Magnetische Nanoteilchen bestehen aus magnetischem Material und haben Durchmesser von weniger als 50nm. Erst zweitausend Nanoteilchen nebeneinander ergeben die Breite eines menschlichen Haares. Nanoteilchen sind etwa so groß wie große biochemische Moleküle (z.B. große Proteinkomplexe). Dadurch können sie an viele Stellen vordringen, die für größere Partikel unerreichbar sind.

Aufgrund der winzigen Ausmaße magnetischer Nanoteilchen, tragen alle ihre Atome in gleicher Richtung zum Magnetismus bei, sie sind daher **eindomänig**. Bei besonders kleinen Nanoteilchen mit einem Durchmesser unterhalb von etwa 20nm ist sogar ohne äußeres Magnetfeld kein anhaltender Magnetismus mehr messbar, da die magnetische Richtung der Atome sich nicht mehr an der kristallinen Struktur des Nanoteilchens orientieren kann. Diese Eigenschaft wird als **Superparamagnetismus** bezeichnet. Legt man jedoch ein externes Magnetfeld an, zeigen sie das aufgrund des Materials erwartete starke magnetische Verhalten.

Bei den angesprochenen spannenden Anwendungen in Medizin und Biochemie werden die Nanoteilchen in Lösung eingesetzt und müssen vor korrosiven Einflüssen geschützt werden. Deshalb werden die Nanoteilchen mit einer nichtmagnetischen Schutzschicht als Hülle (in der Grafik **blau** dargestellt) versehen. Diese Hülle verhindert die chemische Zersetzung, sorgt für einen Mindestabstand zwischen den Nanoteilchen und verhindert das Verklumpen, die sogenannte Aggregation der Nanoteilchen. Ebenso wie die nur wenige Atomlagen dicke Hülle, muss auch die exakte Größe der magnetischen Kerne in den Nanoteilchen (in der Grafik **rot**) präzise kontrolliert werden. Beides leistet der neue **Magnetic Nanoparticle Analyzer**.



Ansprechpartner

Prof. Dr. Meinhard Schilling
Dr. Frank Ludwig

Telefon +49(0)531 391-3866
Telefax +49(0)531 391-5768

E-Mail m.schilling@tu-braunschweig.de

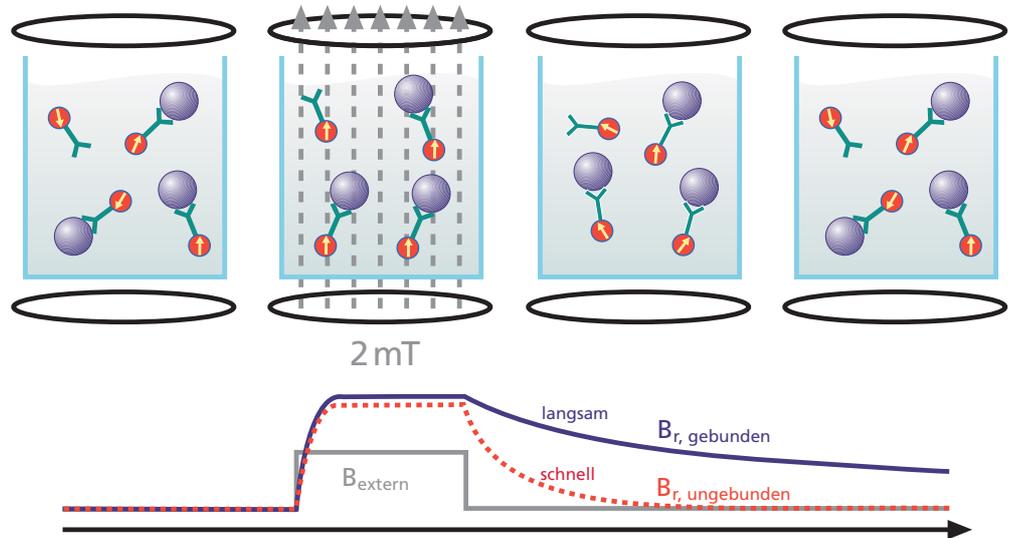
Technische Universität Braunschweig
Fachbereich Elektrotechnik

Institut für Elektrische Messtechnik
und Grundlagen der Elektrotechnik

Hans-Sommer-Straße 66
D-38106 Braunschweig

Postfach 3329
D-38023 Braunschweig

<http://www.emg.ing.tu-bs.de>



Das Messverfahren, auf dem der **Magnetic Nanoparticle Analyzer** basiert, ist die Magnetrelaxation von magnetischen Nanoteilchen. Der prinzipielle Ablauf der Messung ist im Bild unten dargestellt. Ohne ein externes Magnetfeld zeigen die superparamagnetischen Nanoteilchen kein messbares magnetisches Signal. Legt man ein externes Magnetfeld B_{extern} an, so richten sich die magnetischen Nanopartikel aus, und die Probe weist ein messbares magnetisches Signal auf. Schaltet man das Magnetfeld wieder ab, so klingt das magnetische Signal der Nanoteilchen wieder auf Null ab. Diese sogenannte **Relaxation** des magnetischen Signals hängt von der Größe der Nanoteilchen ab. Befindet sich das Nanoteilchen in einer Flüssigkeit, so kann es sich als Ganzes drehen. Dieser Vorgang wird als Brown-Relaxation bezeichnet. Große Nanoteilchen drehen sich langsam, kleine dagegen schnell. Bei der Magnetrelaxationsmessung tragen kleine Nanoteilchen daher schon sehr schnell nicht mehr zum Signal bei.

Da die Größe des Nanoteilchens davon abhängt, ob an seiner Hülle die gesuchten chemischen Stoffe gebunden haben, können diese Stoffe mit Hilfe der Magnetrelaxation nachgewiesen werden. Die Nanoteilchen fungieren dabei als **Marker**. Das Bild oben zeigt die Situation für einen sogenannten **Flüssigphasenimmunoassay**. Dabei relaxieren ungebundene magnetische Nanoteilchen schneller als solche, die mit den zu detektierenden biologischen Zielmolekülen eine Verbindung eingegangen sind. Aufgrund ihres unterschiedlichen Relaxationsverhaltens können gebundene und ungebundene Marker bei der Messung unterschieden werden, ohne die ungebundenen vorher auswaschen zu müssen (Ludwig, Technisches Messen **4**, 217 (2006)).

Neben der Messung von Flüssigphasenimmunoassays, kann auch das **Aggregationsverhalten** der magnetischen Marker in Lösung vor dem klinischen Einsatz quantifiziert werden. Weiterhin kann durch die größenabhängige Relaxationszeit die **Größenverteilung** der Nanoteilchen ermittelt und für die Qualitätssicherung in Medizin und Biochemie eingesetzt werden.

Ansprechpartner

Prof. Dr. Meinhard Schilling
Dr. Frank Ludwig

Telefon +49(0)531 391-3866
Telefax +49(0)531 391-5768

E-Mail m.schilling@tu-braunschweig.de

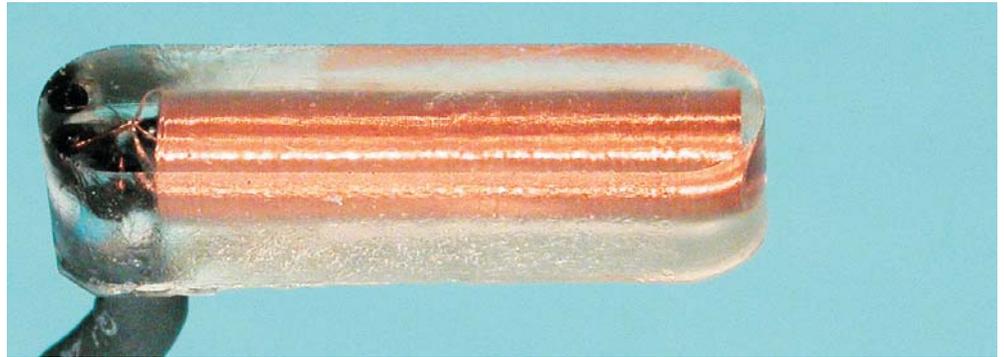
Technische Universität Braunschweig
Fachbereich Elektrotechnik

**Institut für Elektrische Messtechnik
und Grundlagen der Elektrotechnik**

Hans-Sommer-Straße 66
D-38106 Braunschweig

Postfach 3329
D-38023 Braunschweig

<http://www.emg.ing.tu-bs.de>



Fluxgate-Magnetometer sind Sensoren, mit denen Magnetfelder sehr einfach und genau gemessen werden können. Auch schnellen Änderungen von Magnetfeldern können diese Sensoren gut folgen. Die im **Magnetic Nanoparticle Analyzer** verwendeten Fluxgate-Magnetometer werden an unserem Institut hergestellt. Zusätzlich untersuchen wir auch, wie sich kleinere und noch rauschärmere Sensoren bauen lassen.

Im Magnetic Im **Magnetic Nanoparticle Analyzer** wird mit diesen Sensoren das Magnetfeld der magnetischen Nanoteilchen außerhalb ihres Gefäßes gemessen. Um Störungen durch Umgebungsmagnetfelder aus dem Stromnetz oder anderen Geräten zu beseitigen, setzen wir im **Magnetic Nanoparticle Analyzer** zwei Fluxgate-Magnetometer ein, deren Messsignale sich gegenseitig aufheben, wenn die Ursache des Störmagnetfeldes weit entfernt ist. Dann sehen beide Sensoren das gleiche Feld und die Differenz der Signale ist Null. Die Nanoteilchenprobe wird so positioniert, dass ihr Magnetfeld von beiden Sensoren mit unterschiedlichem Vorzeichen gemessen wird. Dadurch wird das Signal der Nanoteilchen in der Differenz der Ausgangssignale sogar verdoppelt (Ludwig et al., Review of Scientific Instruments **76**, 106102-1 (2005)).

Ansprechpartner

Prof. Dr. Meinhard Schilling
Dr. Frank Ludwig

Telefon +49(0)531 391-3866
Telefax +49(0)531 391-5768

E-Mail m.schilling@tu-braunschweig.de

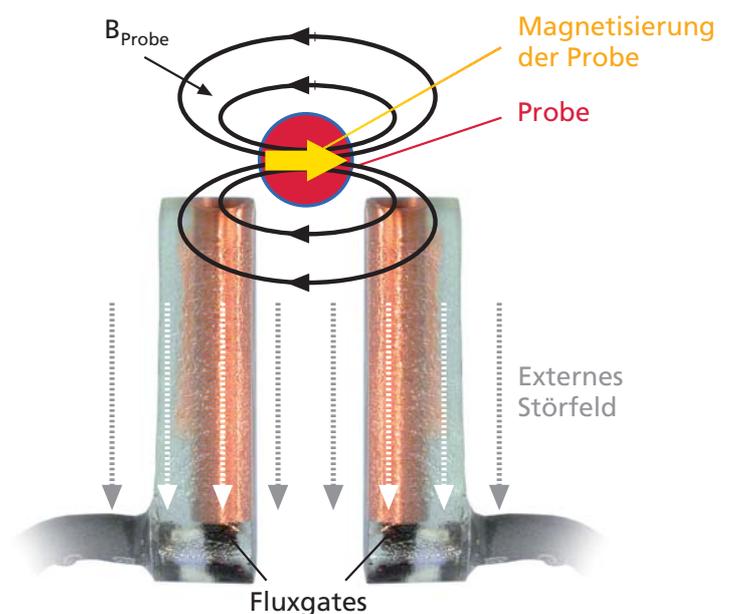
Technische Universität Braunschweig
Fachbereich Elektrotechnik

**Institut für Elektrische Messtechnik
und Grundlagen der Elektrotechnik**

Hans-Sommer-Straße 66
D-38106 Braunschweig

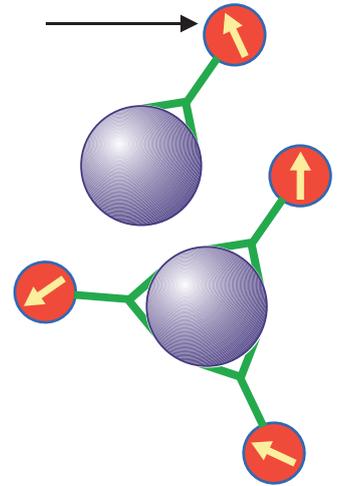
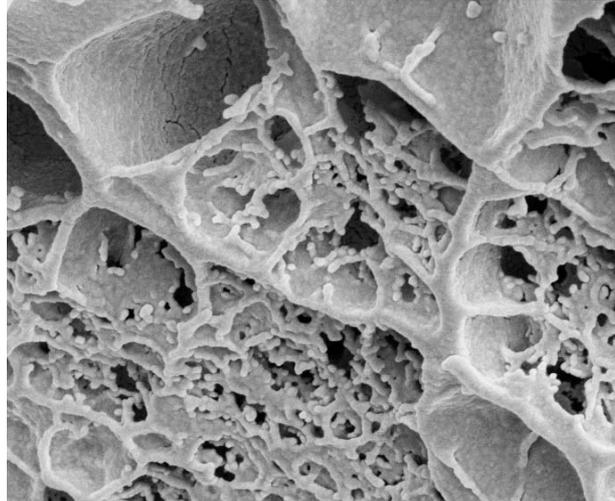
Postfach 3329
D-38023 Braunschweig

[http:// www.emg.ing.tu-bs.de](http://www.emg.ing.tu-bs.de)



Magnetische Nanoteilchen als bioanalytische Marker

HINTERGRUND INFORMATION



Magnetische Nanoteilchen (rot) markieren über Antikörper (grün) die gesuchten chemischen Substanzen (blau). Im linken Bild sind die Nanoteilchen an der Oberfläche der Poren einer Substanz angebunden, die als schwammartiges Gel für die Freisetzung von Medikamenten verwendet wird.

Eine sehr wichtige und häufige Fragestellung in der Biochemie und Molekularbiologie ist die Suche nach Molekülen nur einer spezifischen chemischen Substanz in einer Mischung aus zahllosen, verschiedenen Molekülen. Dies ist also die sprichwörtliche Suche nach der Nadel im Heuhaufen. Diese aussichtslos erscheinende Aufgabe wird mit magnetischen Nanoteilchen als Markern jedoch extrem erleichtert. Zuerst wird das magnetische Nanoteilchen mit Antikörpermolekülen so ausgerüstet, dass es spezifisch an die gesuchten Moleküle binden kann. Anschließend werden die antikörpermarkierten, magnetischen Nanoteilchen der Mischung hinzugefügt und machen sich selbstständig auf die Suche nach den Zielmolekülen, die sie nach kurzer Zeit gebunden haben. Wird nun von aussen ein geeignetes magnetisches Feld angelegt, lassen sich alle magnetischen Nanoteilchen inklusive der gebundenen Zielmoleküle einsammeln. Oft genügt es zu messen, wie viele magnetische Nanoteilchen als Marker an die gesuchten Moleküle gebunden haben, um festzustellen, wie viele der gesuchten Moleküle vorhanden sind. Diese Messung wird durch unseren neuen **Magnetic Nanoparticle Analyzer** für magnetische Nanoteilchen wesentlich vereinfacht.

Eine weitere nützliche Eigenschaft magnetischer Nanoteilchen ist, dass sie in einem magnetischen Gradientenfeld bewegt werden können. Dies wird bei der lokalen Bereitstellung von Medikamenten im Körper genutzt, dem sogenannten **magnetic drug targeting**. Dabei bringen magnetische Felder von außerhalb des Körpers die Nanoteilchen mitsamt der angehefteten Medikamente an den beabsichtigten Wirkungsort. So kann, beispielsweise bei der Chemotherapie gegen Krebs, die benötigte Dosis entscheidend gesenkt werden.

Ansprechpartner

Prof. Dr. Meinhard Schilling
Dr. Frank Ludwig

Telefon +49(0)531 391-3866
Telefax +49(0)531 391-5768

E-Mail m.schilling@tu-braunschweig.de

Technische Universität Braunschweig
Fachbereich Elektrotechnik

Institut für Elektrische Messtechnik
und Grundlagen der Elektrotechnik

Hans-Sommer-Straße 66
D-38106 Braunschweig

Postfach 3329
D-38023 Braunschweig

[http:// www.emg.ing.tu-bs.de](http://www.emg.ing.tu-bs.de)

Das Institut für Elektrische Messtechnik und Grundlagen der Elektrotechnik

HINTERGRUND
INFORMATION



Im Haushalt und im Auto, ebenso wie in der Industrie und Wirtschaft: Überall werden elektrische Sensoren eingesetzt, um Geräte zu bedienen und zu steuern. Das Institut für Elektrische Messtechnik und Grundlagen der Elektrotechnik der TU Braunschweig unter der Leitung von Prof. Dr. rer. nat. Meinhard Schilling untersucht, wie Sensoren kleiner, präziser und zuverlässiger produziert und in neuen Messverfahren eingesetzt werden können. Dazu werden Sensoren in einem modernen Reinraum mittels nanotechnischer Verfahren hergestellt und mit analoger und digitaler Elektronik versehen. So entstehen Systeme für neue Messaufgaben für die Magnetfeldsensorik, biochemisch/medizinische Messtechnik und die Höchstfrequenz-Messtechnik bis in den Bereich über 1000 GHz. Auf diesen Gebieten bestehen enge Kooperationen mit zahlreichen internationalen Unternehmen und Forschungseinrichtungen.

Die **magnetischen Sensoren und Systeme** werden in der magnetischen Abschirmkammer getestet. Dort ist auch ein SQUID-Magnetometersystem für biomagnetische Messungen am Herzen und Gehirn aufgebaut.

Für die Entwicklung und den Test von **biochemischer Sensorik** an einer Fermentationsanlage wird ein S1-Labor genutzt, das den sicheren Umgang mit Mikroorganismen erlaubt.

Für Messungen der **Höchstfrequenztechnik** steht ein Mikrowellenlabor mit Ferninfrarot-Lasersystem zur Verfügung, in dem auch das neue Terahertz-Mikroskop aufgebaut ist.

Ansprechpartner

Prof. Dr. Meinhard Schilling
Dr. Frank Ludwig

Telefon +49(0)531 391-3866
Telefax +49(0)531 391-5768

E-Mail m.schilling@tu-braunschweig.de

Technische Universität Braunschweig
Fachbereich Elektrotechnik

**Institut für Elektrische Messtechnik
und Grundlagen der Elektrotechnik**

Hans-Sommer-Straße 66
D-38106 Braunschweig

Postfach 3329
D-38023 Braunschweig

<http://www.emg.ing.tu-bs.de>

Prof. Dr. Meinhard Schilling

*Leiter des Instituts für
Elektrische Messtechnik und
Grundlagen der Elektrotechnik
der Technischen Universität Braunschweig*

