
WECHSELWIRKUNG ZWISCHEN
ULTRASCHALL & PROTON-SPIN
IN WÄSSRIGER LÖSUNG

Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.)

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von

Christian Joachim Höhl

aus

Wuppertal-Elberfeld

Bonn 2010

Angefertigt mit Genehmigung der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. K. Maier
2. Gutachter: Prof. Dr. K. Lehnertz

Tag der Promotion: 15. Dezember 2010
Erscheinungsjahr: 2011

Abstract

Die Suche nach einem Einfluss von Ultraschall auf das Kernspinsystem in weicher Materie ist eine spannende Aufgabe. Nachdem in den 50er Jahren gezeigt werden konnte, dass in homogenen Flüssigkeiten die hohe Moleküldynamik eine effektive Kopplung zwischen Ultraschall und Spinsystem verhindert, wurden Messungen dazu weitgehend eingestellt. Einige theoretische Arbeiten deuten mittlerweile darauf hin, dass es Wechselwirkungsmechanismen gibt, die trotzdem eine Kopplung ermöglichen, wenn komplexe Moleküle oder kolloidal gelöste Partikel mit magnetischen Eigenschaften in der Flüssigkeit vorhanden sind. Doch im Vergleich zu typischen Experimenten an Festkörpern, wird in Flüssigkeiten nur eine schwache Beeinflussung des Spinsystems erwartet. Experimente dazu liefern bislang widersprüchliche Ergebnisse. In dieser Arbeit wird untersucht, warum keine eindeutigen experimentellen Daten vorliegen und gezeigt, dass bei Messungen an Flüssigkeiten eine Reihe von Einflüssen auftreten, die in Konkurrenz zur Ultraschall induzierten Relaxation oder Sättigung des Kernspinsystems stehen. Es werden Lösungen vorgeschlagen, wie man in einer empfindlichen NMR-Messapparatur den Ultraschalleinfluss bestimmen kann und wie man Resonanzexperimente am Magnetresonanztomographen durchführen kann. Erste Messungen mit den vorgestellten Aufbauten werden präsentiert und es wird nachgewiesen, dass magnetische Nanopartikel Ultraschall an das Proton-Kernspinsystem koppeln können.

Inhaltsverzeichnis

Einführung	1
1 Relaxation eines Kernspinensembles im Magnetfeld	3
1.1 Proton-Kernspinensemble im Magnetfeld	3
1.2 Thermisch induzierte Relaxation	4
1.3 Akustisch induzierte Relaxation	10
1.4 Messung von Relaxation	14
2 NMR und Ultraschall	19
2.1 Single-Coil-Spektrometer	19
2.2 Ultraschallemitter im Spektrometer	23
2.3 Elektromagnetisches Übersprechen	24
2.4 Ultraschall induzierte Bewegung	26
3 Optimierung des NMR-Aufbaus	29
3.1 Torusspule als Empfangsantenne	29
3.2 Abschirmung	30
3.3 Interferenzantenne	30
3.4 Kurzschlusschaltung der NMR-Antenne	31
4 Nachweis Ultraschall induzierter Relaxation	35
4.1 Durchführung	35
4.2 Validierung des Messaufbaus	37
4.3 Piezokeramische Partikel	38
4.4 Asymmetrische magnetische Nanopartikel	40
4.5 Diskussion	43

5	Aufbau zur Messung am Magnetresonanztomographen	45
5.1	Ultraschallemitter	46
5.2	Frequenzvervielfachung	49
5.3	Betrieb im Tomographen	49
5.4	Diskussion	53
6	Zusammenfassung	55
7	Diskussion	57
	Literaturverzeichnis	59

Einführung

Kernspinresonanz (*Nuclear Magnetic Resonance*, NMR) hat sich von ihrer Entdeckung 1938 ([Rab38]) bis heute zu einer einfach durchführbaren, vielseitigen Methode zur zerstörungsfreien Probenanalyse entwickelt.

Als NMR-Sonden dienen Atomkerne mit magnetischem Moment, insbesondere Protonen. Der Vorteil der NMR gegenüber vielen anderen Methoden ist ihre unmittelbare Verknüpfung der Magnetisierung als makroskopische Messgröße mit den mikroskopischen, quantenmechanischen Eigenschaften der Probe. Diese Verknüpfung erlaubt einen einzigartigen Einblick in die unmittelbare Umgebung der NMR-Sonden. NMR liefert Struktur- und Funktionsinformationen über organische Verbindungen [Mit09, Kow06], bildet in der Magnetresonanztomographie unterschiedliche Gewebetypen [Lau73] ab und erlaubt das Schreiben und Auslesen von Quantencomputern [Van01].

Die Wechselwirkungsrate der Atomkerne hängt nicht nur von den Wechselwirkungspartnern ab, sondern wird wesentlich von der mikroskopischen Bewegungsdynamik der Probe bestimmt [Abr61]. Die unterschiedlichen Einflüsse sind anhand des NMR-Signals selten zu differenzieren. Bereits 1952 entstand daher die Idee, die mikroskopische Bewegungsdynamik durch Schallwellen der entsprechenden Frequenz gezielt zu modifizieren [Kas52]. Aus der Beeinflussung der Wechselwirkungsrate, verursacht von der periodischen Bewegung der NMR-Sonden, wollte man auf die lokalen elektrischen und magnetischen Felder rückschließen (*Nuclear Magnetic Acoustic Resonance*, NMAR).

In Festkörpern konnte man so sehr erfolgreich Einsicht in die elektrische und magnetische Struktur von Ionenkristallen, Metallen und magnetischen Materialien gewinnen [Bol93, Sun83]. Aber in Flüssigkeiten und weicher Materie zerstören sehr kurze Korrelationszeiten für Rotation und Translation in der Regel deterministische Bewegungen auf der Zeitskala einer resonanten Ultraschallwelle [Kes62, Bow64].

Nach dem großen Erfolg der NMAR an Festkörpern wird weiterhin nach Wechselwirkungsmechanismen zwischen Ultraschallwelle und Kernspinsystem einer Flüssigkeit gesucht¹. Besondere Aufmerksamkeit wird der Suche nach einem Wechselwirkungsmechanismus mit dem magnetischen Moment der Protonen geschenkt. Protonen kommen in organischen Proben in großer Zahl vor und haben ein hohes magnetisches Moment, so dass sie ein großes Messsignal liefern können. Ein Erfolg verspricht nicht nur Einsicht in die messtechnisch schwer zugängliche mikroskopische Dynamik von Flüssigkeiten [Hey10], sondern stellt auch einen

¹[Vuo08, Hom90, Ale80, Iol73, Bow66]

interessanten Kontrastmechanismus in der Magnetresonanztomographie in Aussicht.

Obwohl einige Ideen existieren, wie man zumindest in Spezialfällen die Wechselwirkungsrate der Protonen in Flüssigkeiten durch resonanten Ultraschall modifizieren kann², erweist sich das Messverfahren in den wenigen veröffentlichten Messungen als schwierig und fehleranfällig³. Insbesondere dem Einfluss resonanten Übersprechens kann oftmals nicht mit der benötigten Sorgfalt begegnet werden.

In dieser Arbeit werden die messtechnischen Besonderheiten von NMAR in Flüssigkeiten erarbeitet. Es wird ein Aufbau vorgestellt, der es erlaubt Ultraschall induzierte Wechselwirkungen zuverlässig zu messen. Anschließend werden wässrige Lösungen aus Microbubbles, magnetischen Nanopartikeln und piezokeramischen Partikeln auf ihre Eigenschaft hin untersucht, Ultraschall resonant an das Proton-Kernspinsystem der Lösung zu koppeln.

Mit dem entwickelten Aufbau kann eine Kopplung zwischen Wasser und Ultraschallwelle in Anwesenheit asymmetrisch präparierter magnetischer Nanopartikel [Elm10] nachgewiesen werden. Magnetische Nanopartikel sind bereits ein etabliertes Kontrastmittel in der Magnetresonanztomographie [Na09, Jun95] und zum Schluss der Arbeit wird ein Aufbau präsentiert, der es erlaubt Messungen mit Ultraschall auf der NMR-Frequenz in solchen Tomographen durchzuführen.

²[Elm10, Men10, Iol73, Bow66]

³[Men10, Kas95, Hom90, Ant76]

1 Relaxation eines Kernspinensembles im Magnetfeld

Wie die Magnetisierung eines Kernspinensembles auf ihr thermodynamisches Gleichgewicht zustrebt – relaxiert – verrät interessante Details über die Wechselwirkungen der kernmagnetischen Momente miteinander und mit ihrer Umgebung. Heute kennt man vielfältige intrinsische und induzierte Relaxationsmechanismen, die man durch geschickte Wahl von Probe, Messaufbau und Messparameter separat untersuchen kann.

In diesem Kapitel sollen zunächst kurz die Eigenschaften des Proton-Kernspinensembles einer wässrigen Probe im Magnetfeld vorgestellt und anschließend der Einfluss von Ultraschall auf dessen Relaxationsverhalten diskutiert werden.

1.1 Proton-Kernspinensemble im Magnetfeld

Gleichgewicht

Als Kernspinensemble wird hier die Menge aller Protonen der wässrigen Probe bezeichnet. Befindet sich diese Probe in einem zeitlich konstanten äußeren Magnetfeld, polarisiert das Kernspinensemble bis es im thermodynamischen Gleichgewicht mit dem Gitter, seiner Umgebung, steht. Im Gleichgewichtszustand bestimmt die Temperatur des Gitters die Besetzung der Zeemanniveaus im Kernspinensemble. Mit dem kernmagnetischen Moment μ eines Protons gilt für die Besetzungszahlverteilung der beiden Energieniveaus

$$\frac{N_+}{N_-} = \exp\left(-\frac{\mu B}{k_B T}\right) \quad (1.1)$$

N_+ bezeichnet die Anzahl der Protonen, die man bei einer Messung im energetisch höheren Zustand mit $E = \mu B$ findet, und N_- die entsprechende Anzahl im niedrigeren Zustand. k_B bezeichnet die Boltzmannkonstante und $B = |\vec{B}|$ den Betrag der magnetischen Flussdichte, von nun an Magnetfeld genannt. Das magnetische Moment m in Magnetfeld-Richtung des Kernspinensembles bestimmt sich aus der Besetzungszahldifferenz $n = N_- - N_+$ zu $m = n\mu$, wobei n in einem Magnetfeld von 1 T bei Raumtemperatur einige ppm der Gesamtteilchenzahl beträgt.

Bewegungsgleichungen der Magnetisierung

Das Magnetfeld kann auf den Magnetisierungsvektor $\vec{M} = \Sigma\vec{\mu}/V$ des Kernspinensembles im Volumen V ein Drehmoment ausüben. Es gilt

$$\dot{\vec{M}} = \gamma(\vec{M} \times \vec{B}) \quad (1.2)$$

mit dem gyromagnetischen Verhältnis $\gamma \approx 42 \text{ MHz/T}$ für Protonen. Liegt der Magnetisierungsvektor des Kernspinensembles nicht parallel zum magnetischen Feld, präzediert er mit der Winkelgeschwindigkeit $\vec{\omega}_L = 2\pi\gamma\vec{B}$ der Protonen um die magnetische Feldachse. $\omega_L = |\vec{\omega}_L|$ nennt man Larmorfrequenz. Die rotierende Gesamtmagnetisierung erzeugt in ihrer Umgebung ein Wechselfeld, das mit einer geeigneten Antenne empfangen werden kann.

1.2 Thermisch induzierte Relaxation

Das Kernspinsystem strebt stets seinem thermodynamischen Gleichgewicht zu, es relaxiert. Es existieren zwei fundamental unterschiedliche Relaxationsprozesse, die man durch ihren Einfluss auf die Gesamtmagnetisierung unterscheidet. Bei der *Längsrelaxation* findet ein Energieaustausch mit der Umgebung statt bis die Temperatur des Spinsystems (nach Gl. 1.1) mit der des Gitters übereinstimmt (Spin-Gitter-Relaxation). Dabei ändert sich der Magnetisierungsvektor des Kernspinsystems in Richtung des äußeren Feldes \vec{B}_0 , welches per Definition in z -Richtung anliegt ($\vec{B}_0 = B_0 \cdot \vec{e}_z$, Abb. 1.1). Wenn Magnetisierung quer zum äußeren Feld (xy -Ebene) vorhanden ist, findet *Querrelaxation* (Spin-Spin-Relaxation) statt. Die phasenkohärent präzedierenden kernmagnetischen Momente verlieren dabei durch Wechselwirkungen miteinander und mit dem Gitter ihre definierte Phasenbeziehung zueinander und die Magnetisierung quer zum äußeren Feld nimmt ab.

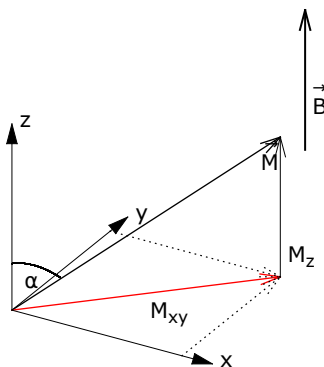


Abbildung 1.1 – Wahl des Koordinatensystems. Das Magnetfeld zeigt entlang der z -Achse und der Magnetisierungsvektor \vec{M} zerlegt sich in die Komponenten $M_z = M \cos(\alpha)$ und $M_{xy} = M \sin(\alpha)$.

Längsrelaxation - T_1

Beim Proton-Kernspinnensemble gilt für den Zusammenhang zwischen Wechselwirkungsrate $W = W_{\uparrow} + W_{\downarrow}$ und Besetzungszahlen der Zustände N_+ und N_-

$$\dot{N}_+ = W_{\uparrow}N_- - W_{\downarrow}N_+, \quad (1.3)$$

$$\dot{N}_- = W_{\downarrow}N_+ - W_{\uparrow}N_-, \quad (1.4)$$

wobei W_{\uparrow} für die Übergangswahrscheinlichkeit vom energetisch niedrigeren zum höheren Zeemanniveau steht, und W_{\downarrow} entsprechend für den entgegengesetzten Übergang.

Mit der Besetzungszahldifferenz n und der Differenz $\Delta W = W_{\downarrow} - W_{\uparrow}$ folgt die Differenzialgleichung

$$\dot{n}(t) = \left(N \frac{\Delta W}{W} - n\right) \cdot W. \quad (1.5)$$

Nach Multiplikation mit $\frac{\mu}{V}$ und mit den Abkürzungen

$$M_{z,\text{inf}} = \frac{N\mu}{V} \frac{\Delta W}{W} \text{ und} \quad (1.6)$$

$$T_1 = \frac{1}{R_1} = \frac{1}{W} \quad (1.7)$$

ergibt sich daraus die Blochgleichung für Längsrelaxation

$$\dot{M}_z(t) = \frac{M_{z,\text{inf}} - M_z(t)}{T_1}. \quad (1.8)$$

R_1 nennt man longitudinale Relaxationsrate, T_1 longitudinale Relaxationszeit und $M_{z,\text{inf}}$ bezeichnet die Gleichgewichtsmagnetisierung in z -Richtung.

Bei gegebener Startmagnetisierung $M_z(t=0) = M_{z,0}$ gilt die Lösung

$$M_z(t) = M_{z,\text{inf}} - (M_{z,\text{inf}} - M_{z,0}) \exp(-t/T_1). \quad (1.9)$$

Man erkennt an Gl. 1.6, dass die Gleichgewichtsmagnetisierung $M_{z,\text{inf}}$ durch die Asymmetrie zwischen Übergangswahrscheinlichkeiten $W_{\downarrow\uparrow}$ und $W_{\uparrow\downarrow}$ erzeugt wird. In einem typischen NMR-Experiment bei Raumtemperatur werden die Übergangsraten durch Wechselwirkungen mit dem Gitter bestimmt und das Kernspinsystem ins thermische Gleichgewicht mit dem Gitter überführt. Spontane Emission der Energie, Wechselwirkungen mit dem Photonengas oder mit der NMR-Antenne tragen vernachlässigbar zur Relaxation bei [Abr61].

Querrelaxation - T_2

Den Verlust der Quermagnetisierung kann man analog zu dem der Längsmagnetisierung beschreiben:

$$dM_{xy}/dt = -M_{xy}/T_2, \quad (1.10)$$

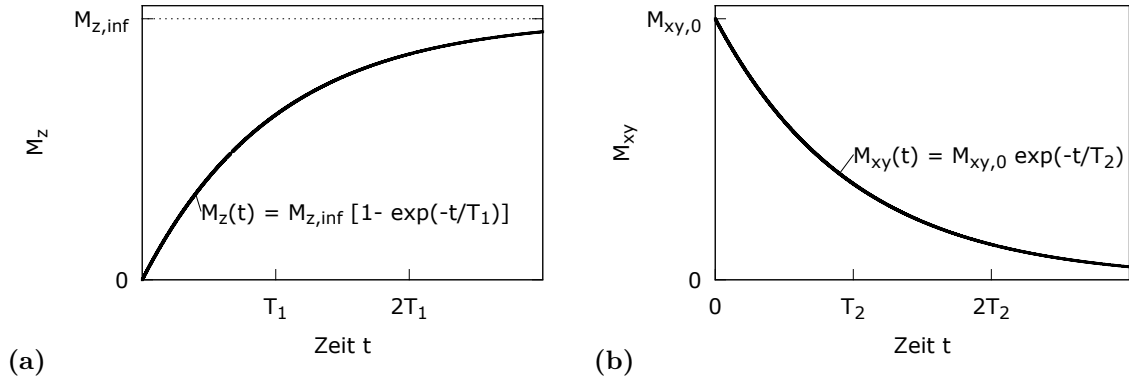


Abbildung 1.2 – (a) Verlauf der Längsmagnetisierung nach deren vollständigen Zerstörung. (b) Verlauf der Quermagnetisierung bei Startwert $M_{xy,0} \neq 0$.

mit der Querrelaxationszeit T_2 . Bei einer Startmagnetisierung $M_{xy}(t=0) = M_{xy,0}$ folgt

$$M_{xy}(t) = M_{xy,0} \exp(-t/T_2). \quad (1.11)$$

Die Amplitude der Quermagnetisierung nimmt exponentiell mit T_2 ab (Abb. 1.2b).

Feldinhomogenitäten - T_2^*

In vielen NMR-Experimenten ist Phasengleichheit nur kurze Zeit gegeben und die Quermagnetisierung verschwindet schneller als mit T_2 . Das liegt daran, dass nicht alle kernmagnetischen Momente demselben Magnetfeld ausgesetzt sind und unterschiedlich schnell präzedieren. Die Unterschiede im Magnetfeld können von lokal unterschiedlichen elektronischen Konfigurationen, benachbarten Atomkernen mit magnetischem Moment, paramagnetischen Ionen oder von Feldgradienten des angelegten magnetischen Feldes stammen.

T_2^* ist proportional zur maximalen Magnetfeldvariation ΔB_z im Probenvolumen.

$$T_2^{*-1} \propto \gamma \Delta B_z \quad (1.12)$$

Hier wird T_2^* aus dem Inversen der Halbwertsbreite der Magnetfeldverteilung bestimmt. Der durch Feldgradienten verursachte Verlust der Quermagnetisierung ist reversibel (siehe Kap. 1.4) und nicht mit einer Relaxation des Kernspinensembles verbunden.

Bewegungsgleichungen mit Relaxation

Die Bewegungsgleichungen unter Berücksichtigung von Relaxation lauten:

$$\dot{\vec{M}} = \gamma(\vec{M} \times \vec{B}) - \begin{pmatrix} M_x/T_2 \\ M_y/T_2 \\ (M_{z,\text{inf}} - M_z)/T_1 \end{pmatrix}. \quad (1.13)$$

Feldinhomogenitäten fließen durch Integration über das Probenvolumen bei ortsabhängigem Feld $\vec{B}(\vec{r})$ in die Gleichung ein.

Gitterdynamik als Relaxationsquelle – Korrelationszeit

Protonen relaxieren hauptsächlich durch magnetische Dipol-Dipol-Wechselwirkung. In Wassermolekülen steht dazu das zweite Proton im Molekül zur Verfügung, sowie eventuell über Wasserstoffbrückenbindung in die Molekülstruktur integrierte Protonen. Aufgrund des geringeren Abstandes zueinander sollen nur die beiden kovalent gebundenen Protonen betrachtet und intermolekulare Wechselwirkungen vernachlässigt werden. Ändert sich die Relativposition der beiden benachbarten Protonen zueinander, ändert sich damit auch das jeweils am Ort des anderen erzeugte magnetische Feld. Die beiden Protonen können dadurch entweder Energie miteinander austauschen – was zu einem T_2 -Beitrag führt – oder Energie mit Freiheitsgraden des Moleküls austauschen – ein T_1 -Prozess, der die Temperatur des Spinsystems an die des Gitters anpasst.

Energietransfer tritt auf, wenn die durch Relativbewegung erzeugten Magnetfeldänderungen spektrale Anteile mit der Larmorfrequenz der Protonen aufweisen. Die Larmorfrequenz liegt selbst bei hochauflösenden Spektrometern mit $\omega_L/(2\pi) \approx 0,5 \times 10^9$ Hz weit unterhalb der Molekülschwingungsbanden im Terrahertz-Bereich, so dass Schwingungsanregungen nicht zum Energieaustausch zur Verfügung stehen. Das durch Translation und Rotation erzeugte Frequenzspektrum kann man mit Hilfe der Autokorrelationsfunktionen $G_{\text{trans}}(\tau_{\text{trans}})$ und $G_{\text{rot}}(\tau_{\text{rot}})$ bestimmen. τ nennt man dann Korrelationszeit. Da nur die Rotation der Moleküle die intramolekulare Relativposition der Kerne beeinflusst, spielt für Relaxation in Wasser nur $\tau_{c,\text{rot}}$ eine Rolle. Physikalisch kann man $\tau_{c,\text{rot}}$ auch als mittlere Zeitspanne interpretieren, nach der sich die Orientierung eines Moleküls um ein rad geändert hat. Für rotationssymmetrische Moleküle [Kow06] gilt

$$G(\tau_c) \propto \exp(-|t|/\tau_c) \quad (1.14)$$

mit dem Normierungsfaktor $G(0)$. Die Fouriertransformierte der Autokorrelationsfunktion gibt die spektrale Dichtefunktion $J(\omega)$ der erzeugten Magnetfeldfluktuationen mit Frequenz ω an:

$$J(\omega) \propto \frac{2\tau_c}{1 + \omega^2\tau_c^2}. \quad (1.15)$$

τ_c gibt die Breite der spektralen Verteilung der stochastischen Bewegung in der Flüssigkeit wieder (Abb. 1.3a). Die spektrale Dichtefunktion hat bei gegebenen $\omega = \omega_L$ bezüglich der Korrelationszeit ein Maximum bei $\tau_c = \omega_L^{-1}$ (Abb. 1.3b). Je besser die Korrelationszeit an die Larmorfrequenz angepasst ist, desto effektiver der Relaxationsvorgang.

Die Korrelationszeiten $\tau_{c,\text{trans}}$ und $\tau_{c,\text{rot}}$ eines Moleküls in der Flüssigkeit oder eines Partikels in der Lösung können mit dem hydrodynamischen Durchmesser d_h und der Viskosität η der Flüssigkeit berechnet werden. Es gilt

$$\tau_{c,\text{rot}} = \frac{\pi\eta d_h^3 f_{\text{rot}}}{6k_B T} \quad (1.16)$$

und

$$\tau_{c,\text{trans}} = \frac{3\pi\eta d_h^3 f_{\text{trans}}}{4k_B T}, \quad (1.17)$$

mit Mikroviskositätsfaktor f , Boltzmannkonstante k_B und Temperatur T . Für sphärische Moleküle in einer homogenen Flüssigkeit ist $f_{\text{rot}} = 1/6$ und $f_{\text{trans}} = 1/2$. Für Wassermoleküle ($d_h \approx 0,3$ nm) errechnet sich bei $T = 300$ K unter der Näherung sphärischer Moleküle und isotroper Wechselwirkung:

$$\tau_{c,\text{rot}} \approx 1 \text{ ps} \quad (1.18)$$

$$\tau_{c,\text{trans}} \approx 10 \text{ ps}. \quad (1.19)$$

Die kurzen Korrelationszeiten führen in Wasser zu einem breiten Frequenzspektrum der Feldänderungen, so dass Feldänderungen im Bereich der Larmorfrequenz des Kernspinensembles selten auftreten (Abb. 1.3a).

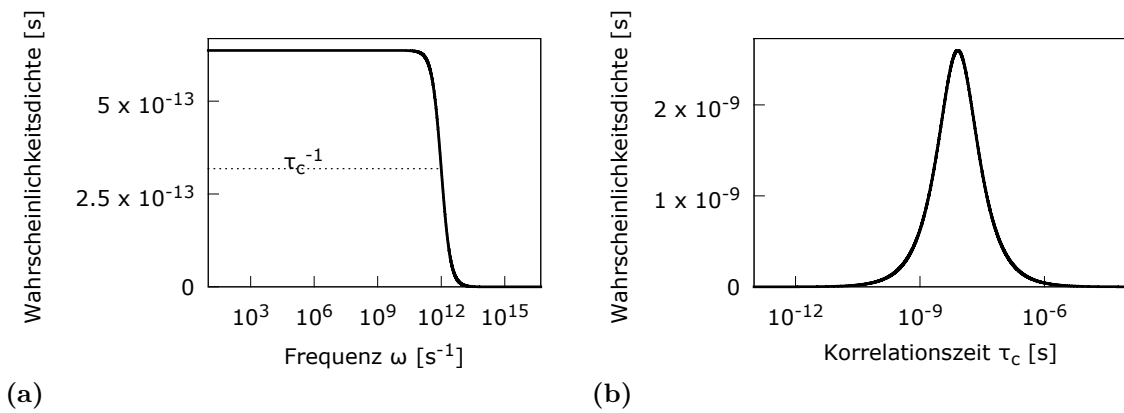


Abbildung 1.3 – (a) Wahrscheinlichkeitsverteilung für Feldfluktuationen mit Kreisfrequenz ω in Wasser (logarithmierte x -Achse, $\tau_c = 10^{-12}$ s). (b) Wahrscheinlichkeitsdichte für Feldfluktuationen mit Larmorfrequenz ($\frac{\omega_L}{2\pi} = 20 \times 10^6 \text{ s}^{-1}$) für verschiedene Korrelationszeiten.

Relaxation an paramagnetischen Ionen

Neben der oben vorgestellten „intrinsischen“ Relaxation durch gegenseitige Beeinflussung der Protonen kann Relaxation auch an paramagnetischen Ionen stattfinden, die in der Flüssigkeit gelöst sind. In einem solchen Fall dient das starke magnetische Moment eines ungepaarten Elektrons als Relaxationspartner, wobei es durch eigene, sehr effiziente Relaxationsmechanismen Energie mit dem Gitter austauschen kann [Fuk81]. Typische paramagnetische Zusätze zum Kürzen der T_1 -Zeit sind gelöstes Kupfersulfat [$\text{Cu}^{2+} + \text{SO}_4^{2-}$], bei dem das Kupferion ein ungepaartes Elektron trägt, und komplex stabilisiertes Gadolinium (Gd^{3+}), das als Kontrastmittel in der Magnetresonanztomographie eingesetzt wird.

Relaxation an magnetischen Nanopartikeln

In der Arbeit werden als „paramagnetische“ Relaxationsquelle die aus der Magnetresonanztomographie als Kontrastmittel bekannten magnetischen Nanopartikel (magnetic nanoparticles, MNP) verwendet. Das makroskopische magnetische Moment der MNP stammt von

eindomänigen ferro- oder ferrimagnetischen Partikeln. Diese sind durch eine Hülle von 10 nm bis 1 μm Durchmesser gegen Agglomeration geschützt und können so im Lösungsmittel stabilisiert werden. Lösungen vieler solcher Partikel nennt man superparamagnetisch, da die Lösung im Magnetfeld eine geschlossene Hysteresekurve, also die einer paramagnetischen Probe, aufweist.

Das große Streufeld der MNP führt in ihrer Umgebung zu erheblichen Änderungen des Magnetfeldes, so dass die daraus entstehenden Feldinhomogenitäten durch Messung der T_2^* -Zeit nachgewiesen werden können. Da T_2^* -Zeiten deutlich schneller bestimmt werden als T_1 -Zeiten, werden MNP bislang hauptsächlich als T_2^* -Kontrastmittel eingesetzt.

In den hier vorgestellten Experimenten werden MNP mit 50 nm Durchmesser eingesetzt. Die Hülle besteht aus Dextran und enthält an der Oberfläche einige Streptavidin-Moleküle, die als Andockstellen für biologische Makromoleküle dienen. Für die magnetischen Eigenschaften sind etwa 4 Körner aus Eisenoxid ($\varnothing \approx 8 \text{ nm}$) verantwortlich (Abb. 1.4).

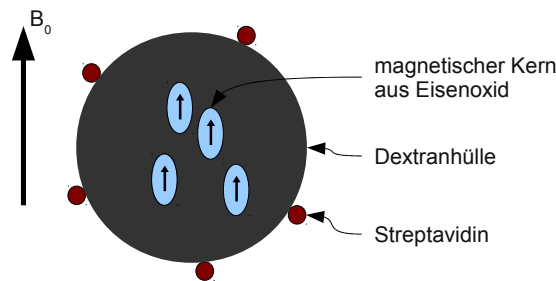


Abbildung 1.4 – Skizze der hier eingesetzten magnetischen Nanopartikel. Nicht maßstabsgetreu.

Neben dem makroskopischen magnetischen Moment weisen MNP im Vergleich zu anderen Relaxationsquellen eine deutlich verlängerte Korrelationszeit auf. Das macht sie für Anwendungen mit Ultraschall interessant [Vuo08]. Für Partikel mit 50 nm Durchmesser gilt (ohne äußeres Magnetfeld)

$$\tau_{c,\text{rot}} \approx 10 \mu\text{s} \quad (1.20)$$

$$\tau_{c,\text{trans}} \approx 100 \mu\text{s}. \quad (1.21)$$

Weitere Relaxationsmechanismen

Neben den hier diskutierten dipolaren Wechselwirkungen zwischen den magnetischen Momenten existieren weitere Wechselwirkungsmechanismen, die zu Relaxation führen können. Hier seien die skalare Wechselwirkung zwischen Dipolmomenten und Wechselwirkungen von elektrischen Quadrupolmomenten mit elektrischen Feldgradienten erwähnt. Erstere spielt bei Protonen in Wasser nur eine untergeordnete Rolle, und Quadrupolmomente treten erst bei Kernen mit Spin größer $\frac{1}{2}$ auf.

Da in Wasser die Dipol-Dipol-Wechselwirkung zwischen den Protonen die Hauptrelaxationsquelle darstellt, soll nun betrachtet werden, wie diese durch resonanten Ultraschall beeinflusst werden kann.

1.3 Akustisch induzierte Relaxation

Die Wechselwirkungsrate der kernmagnetischen Momente miteinander und mit dem Gitter kann durch Ultraschall beeinflusst werden. Man unterscheidet zwischen nicht-resonanten Einflüssen, bei denen die Korrelationszeiten durch Druck- und Temperaturänderungen in der Ultraschallwelle beeinflusst werden [Vuo08, Hom90, Ale80], und resonanten Einflüssen, bei denen die Wechselwirkungsmechanismen des Kernspinsystems mit Ultraschallfrequenz moduliert werden (*Acoustic Paramagnetic Resonance in Liquids*, APRL) [Kas95, Iol78, Ant76, Bow66, Kes62].

Nach einer kurzen Diskussion von APRL an einem Proton-Spinsystem werden einige mögliche Wechselwirkungsmechanismen vorgestellt, die im experimentellen Teil der Arbeit untersucht werden.

Ultraschall

Ultraschall bezeichnet hier longitudinale Kompressionswellen mit Frequenzen im Megahertz-Bereich. Die Schallwellen werden durch ihre Ausbreitungsgeschwindigkeit c , Frequenz $\nu = \omega/(2\pi)$ und Intensität I charakterisiert. Ist die Schallkennimpedanz Z eines Mediums bekannt ($Z = \rho c$ mit Dichte ρ), kann man weitere wichtige Größen bestimmen, um den Einfluss von Ultraschall auf das Medium abzuschätzen. Es gilt

- Wellenlänge $\lambda = c/\nu$,
- Schallwechseldruck $p = \sqrt{IZ}$,
- Auslenkung des Mediums $\xi = p/(Z\omega)$, und
- Schallstrahlungsdruck $P = I/c$.

In den hier vorgestellten Experimenten wird eine 20 MHz-Schallwelle ($I \approx 10 \text{ W/cm}^2$) eingesetzt. In Wasser ($c = 1480 \text{ m/s}$, $Z = 1,48 \times 10^6 \text{ kg/(m}^2\text{s)}$) beträgt die Wellenlänge $\lambda \approx 75 \text{ }\mu\text{m}$. Es werden Schallwechseldrücke von etwa $p \approx 0,4 \text{ MPa}$ erreicht. Die maximale Auslenkung beträgt etwa 2 nm .

Einfluss auf die Relaxationszeit

Berücksichtigt man durch Ultraschall angeregte Übergänge ($\frac{1}{2}W^{\text{US}} = W_{\uparrow}^{\text{US}} = W_{\downarrow}^{\text{US}}$), folgt aus Gl. 1.3 und 1.4:

$$\dot{N}_+ = (W_{\uparrow} + \frac{1}{2}W^{\text{US}})N_- - (W_{\downarrow} + \frac{1}{2}W^{\text{US}})N_+ \quad (1.22)$$

$$\dot{N}_- = (W_{\downarrow} + \frac{1}{2}W^{\text{US}})N_+ - (W_{\uparrow} + \frac{1}{2}W^{\text{US}})N_- \quad (1.23)$$

Wählt man $R_1^{\text{US}} = W^{\text{US}}$ und schreibt $T_1^{\text{US}} = \frac{1}{R_1 + R_1^{\text{US}}}$, so gilt nach den Gleichungen 1.6 und 1.7

$$\frac{M_{z,\text{inf}}^{\text{US}}}{M_{z,\text{inf}}} = \frac{T_1^{\text{US}}}{T_1} = 1 - \frac{R_1^{\text{US}}}{R_1 + R_1^{\text{US}}}. \quad (1.24)$$

Ultraschall führt zu einer Verkürzung der Relaxationszeit und im gleichen Maße zu einem Herabsetzen der Sättigungsmagnetisierung der Probe. Dies geschieht in Abhängigkeit von der Ultraschallamplitude und von der Kopplungsstärke zwischen Ultraschall und Kernspinsystem.

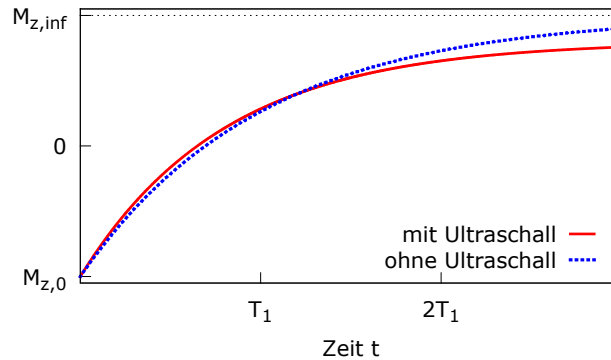


Abbildung 1.5 – Berechnet: Relaxation ohne Ultraschalleinfluss (gestrichelte Linie) und mit Ultraschalleinfluss (durchgezogene Linie). Die Sättigungsmagnetisierung und T_1 sind je um 20 % herabgesetzt.

Bei biologisch verträglichen Ultraschallintensitäten von etwa 100 W/cm^2 erreicht man Schallwechseldrücke von bis zu $\Delta p \approx 10 \text{ MPa}$. Aus der Kompressibilität $\kappa = 4,6 \times 10^{-10} \text{ /Pa}$ von Wasser erhält man eine relative Volumenänderung 5×10^{-4} und als obere Grenze für die intramolekulare Abstandsänderung $d \approx 0,5 \text{ pm}$.

Eine obere Grenze für den zu erwartenden resonanten Einfluss von Ultraschall auf die longitudinale Relaxationszeit kann man nun wie folgt abschätzen [Bol93]: Das magnetische Feld des einen Dipols μ am Ort des Protons im Abstand a ist etwa $\frac{\mu}{a^3}$. Bei einer periodischen Relativbewegung mit Amplitude d ergibt sich ein Wechselfeld am Ort des Kerns von

$$B_1^{\text{US}} \approx \frac{\mu_0 \mu d}{a^3 a}. \quad (1.25)$$

Die Übergangswahrscheinlichkeit W^{US} bestimmt sich aus $\frac{\gamma^2 B_1^2}{\Delta\omega}$, mit dem gyromagnetischen Verhältnis γ und der Linienbreite $\Delta\omega$, so dass gilt:

$$W^{\text{US}} \approx \frac{\gamma^2 \mu_0^2 \mu^2 d^2}{a^8 \Delta\omega}. \quad (1.26)$$

In Wasser wird die Linienbreite nicht durch Dauer und Flanken des Ultraschallpulses bestimmt, sondern durch die Bewegung der Moleküle in der Flüssigkeit. In Wasser überwiegt der Einfluss der Molekülrotation, und nach [Kes62] gilt für die Linienbreite (mit $\tau_c \ll \omega_{\text{US}}$)

$$\Delta\omega_{\text{US}} \approx \tau_c^{-1}. \quad (1.27)$$

Man erhält

$$R_1^{\text{US}} \approx 10^{-11} \text{ s}^{-1}. \quad (1.28)$$

Der resonante Beitrag von Ultraschall zur Relaxationsrate in destilliertem Wasser ist somit unbedeutend. Da die Dipol-Dipol-Wechselwirkung richtungsabhängig ist, kann sie nicht effizient resonant angeregt werden, solange die schnelle Rotation der Moleküle nicht behindert wird (vgl. Gl. 1.27).

Relaxation an makroskopischen Partikeln

In der Literatur finden sich Überlegungen, wie man trotz der hohen Moleküldynamik Ultraschall an das Kernspinsystem koppeln kann. Dabei kann man unter nicht-resonanten Einflüssen und resonanten Einflüssen unterscheiden. Ein eindeutiger experimenteller, möglicherweise sogar quantitativer, Nachweis findet sich jedoch für letzteres nur in einem Fall. Mit der im Rahmen dieser Arbeit entwickelten experimentellen Methode sollen folgende Ansätze für resonante Ultraschall induzierte Relaxation untersucht werden:

Symmetrische magnetische Nanopartikel

Der erste auf magnetischen Nanopartikeln basierende Ansatz wurde in [Höh07] vorgestellt. Das hohe magnetische Moment der MNP führt zu einer hohen Wechselwirkungsrate mit den Protonen, und die geringe Dynamik der MNP ist für die kurze Ultraschallperiodendauer eine MHz-Welle vernachlässigbar. Der Ultraschall induzierte Einfluss der MNP beruht auf periodischer Abstandsänderung zwischen MNP und Wassermolekülen. In den hier vorgestellten Experimenten ist $\xi \approx 2 \text{ nm}$, das MNP wird nur um $d_{\text{MNP}} \approx d_W \frac{\rho_W}{\rho_{\text{MNP}}} \approx 1,3 \text{ nm}$ (Dichte $\rho_{\text{MNP}} \approx 1,6 \text{ g/cm}^3$) ausgelenkt, so dass eine Relativbewegung von $\approx 0,7 \text{ nm}$ auftritt. Rotation der Moleküle führt nur zu einer Abstandsänderung von maximal dem Durchmesser des Wassermoleküls ($\approx 0,3 \text{ nm}$) und verliert bei höheren Ultraschallamplituden an Bedeutung. Doch mit dem Diffusionskoeffizienten $D_{\text{trans}} = 2r^2/\tau_{c,\text{trans}}$ ergibt sich während der Periodendauer der 20 MHz-Welle eine Diffusionsstrecke von $s_{\text{diff}} = \sqrt{12D_{\text{trans}}\nu^{-1}} \approx 30 \text{ nm}$, so dass das Ultraschall induzierte Wechselfeld stark moduliert wird. Es wird untersucht, ob in Anwesenheit der MNP eine Erhöhung der Relaxationsrate bei Anwendung resonanten Ultraschalls auftritt.

Asymmetrische magnetische Nanopartikel

Elmiladi hat in seiner Dissertation eine Modifikation der MNP vorgestellt, die trotz der hohen Translationsdynamik der Wassermoleküle eine intensive, schmalbandige Kopplung zwischen Ultraschall und Kernspinsystem erlaubt [Elm10]. Dazu werden 50 nm große MNP (vgl. Abb. 1.4) einseitig an ihrem magnetischen Pol mit einem etwa 10 nm großen Antikörper verbunden. Da Antikörper und MNP in einer Ultraschallwelle senkrecht zu ihrer Verbindungsachse unterschiedlich beschleunigt werden, wirkt eine Kraft an der Verbindungsstelle zwischen Antikörper und MNP.

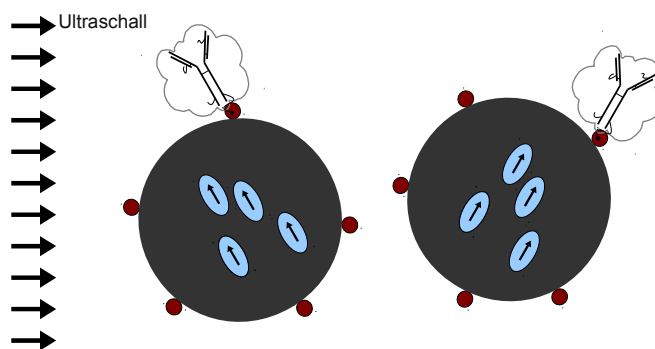


Abbildung 1.6 – Skizze: Kippbewegung der magnetischen Antikörper in der Ultraschallwelle.

Diese Kraft kann zu einer Deformation und Kippbewegung des MNP führen (Abb. 1.6). Eine Deformation beeinflusst die räumliche Anordnung und Ausrichtung der magnetischen Kerne des MNP, so dass sich sein gesamtmagnetisches Moment ändert. Bei einer Kippbewegung folgt das magnetische Moment der Ausrichtung des MNP. In beiden Fällen ändert das MNP sein magnetisches Moment periodisch mit Ultraschallfrequenz und wirkt als langreichweitige Quelle für Wechselfelder. Dadurch kann eine schmalbandige Kopplung zwischen Ultraschall und Protonen in der Flüssigkeit zustande kommen. In einer solchen Probe konnte nach Inversion der Magnetisierung beobachtet werden, dass Protonen schneller ihre Längsmagnetisierung verlieren, wenn Ultraschall auf ihrer Larmorfrequenz anliegt. Das Verhältnis zwischen Magnetisierung entlang der $-z$ -Achse mit Ultraschall und ohne ist in Abb. 1.7b abgebildet.

Es liegt ein deutlicher, schmalbandiger Magnetisierungsverlust um etwa 30 % auf der Ultraschallresonanz vor. In der Nähe der Resonanz beobachtet man einen Bereich mit scheinbarem Magnetisierungsgewinn.

Unter besonderer Beachtung der messtechnischen Schwierigkeiten wird der gesamte Magnetisierungsverlauf unter Einfluss resonanten Ultraschalls vermessen und mit den bisherigen Ergebnissen in Relation gesetzt.

Piezokeramische Partikel

Es soll untersucht werden, ob der Zusatz piezokeramischer Partikel aus Bleizirkonattitanat (PZT) eine schmalbandige Ultraschall induzierte Relaxation der wässrigen Lösung bewirkt.

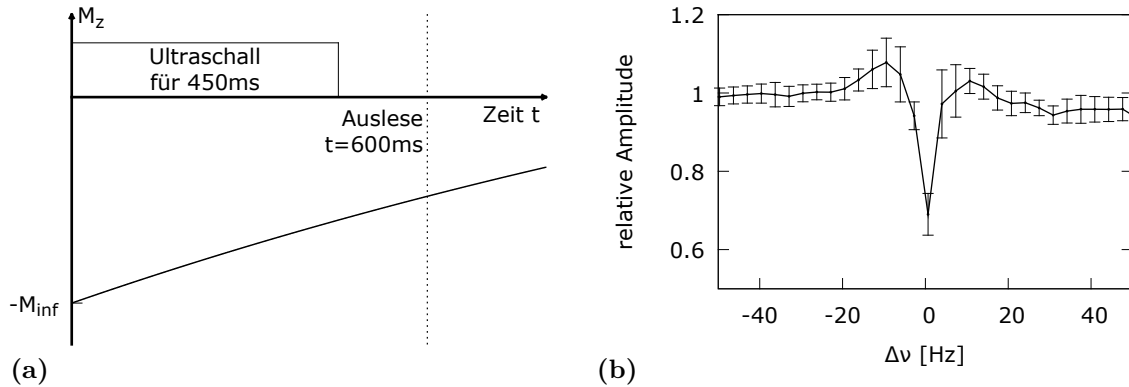


Abbildung 1.7 – (a) Skizze des Messverfahrens. (b) Verhältnis der Magnetisierung mit Ultraschall zu der ohne Ultraschall 600 ms nach dem Inversionspuls. Auf der horizontalen Achse ist die Differenz zwischen Larmorfrequenz und Ultraschallfrequenz aufgetragen. Darstellung abgeleitet aus Daten wie in [Elm10] angegeben. Fehlerbalken bestimmen sich aus Varianz von 5 Messungen (Ultraschalldauer $T_{US} = 450$ ms, Nulldurchgang der Magnetisierung ohne Ultraschall bei $t_0 \approx 950$ ms, MNP mit $\varnothing = 50$ nm wie oben vorgestellt.)

Die PZT-Partikel haben eine Größe von (10 – 30) nm und liegen als eindomänige Partikel vor [Men10]. Nach Gl. 1.16 liegen die Korrelationszeiten in der Größenordnung der Ultraschallperiodendauer einer 20 MHz Welle. PZT-Partikel tragen kein makroskopisches magnetisches Moment, so dass sie nicht mit dem magnetischen Moment der Protonen wechselwirken können. Die periodische Druckänderung in der Ultraschallwelle führt jedoch durch den piezoelektrischen Effekt zu einer Ladungstrennung innerhalb der Partikel.

Die durch Verschiebungsströme verursachten, periodisch wechselnden magnetischen Felder können als Relaxationsquelle für Protonen dienen.

1.4 Messung von Relaxation

In dieser Arbeit wurde gepulste NMR Spektroskopie genutzt, um Relaxationszeiten zu messen. Ein konstantes Magnetfeld $\vec{B}_0 = B_z \vec{e}_z$ polarisiert das Kernspinensemble und mit einer geeigneten Antenne kann ein Wechselfeld $\vec{B}_1 \perp \vec{B}_0$ am Ort der Probe erzeugt oder empfangen werden.

Drehung des Kernspinensembles

Zur Bestimmung des Magnetisierungsverhaltens wird die Magnetisierung zunächst gezielt aus ihrem Gleichgewichtszustand ausgelenkt. Dazu wird ein Drehmoment auf die Magnetisierung \vec{M} des Kernspinensembles ausgeübt, indem es für die Zeit t_{HF} einem Wechselfeld $\vec{B}_1 = B_1 \sin(\omega_L t) \vec{e}_x$ (HF-Puls) ausgesetzt wird. Für den Drehwinkel α gilt $\alpha = \gamma B_1 t$.

In den hier vorgestellten Experimenten liegt über das Volumen der Probe eine Magnet-

feldverteilung von B_0 und B_1 vor. Die HF-Pulse werden so kurz gewählt, dass Relaxation vernachlässigt werden kann ($t_{\text{HF}} \ll T_1, T_2^*$), und dass $B_1(\omega)$ über die Larmorfrequenzverteilung $\Delta\omega_L$ in der Probe konstant ist ($\frac{dB_1(\omega)}{d\omega}|_{\omega=\omega_L} \Delta\omega_L \ll B_1$). Liegt vor einem HF-Puls eine Magnetisierung $M_0 \vec{e}_z$ vor, so gilt nach dem HF-Puls:

$$\begin{aligned} M_{xy} &= \frac{M_0}{V} \int_V dV \sin(\gamma B_1(\vec{r}) t_{\text{HF}}) = \frac{M_0}{V} \int_V dV \sin(\alpha(t_{\text{HF}}, \vec{r})) \sim M_0 \sin(\alpha(t_{\text{HF}})) \\ M_z &= \frac{M_0}{V} \int_V dV \cos(\gamma B_1(\vec{r}) t_{\text{HF}}) = \frac{M_0}{V} \int_V dV \cos(\alpha(t_{\text{HF}}, \vec{r})) \sim M_0 \cos(\alpha(t_{\text{HF}})) \end{aligned} \quad (1.29)$$

bei Integration über das Probenvolumen V , dem Ortsvektor $\vec{r} = (x, y, z)$, dem Volumenelement $dV = dx dy dz$ und einem mittleren Drehwinkel $\bar{\alpha}$.

Die Quermagnetisierung wird für $\bar{\alpha} = \frac{2n+1}{2}\pi$ mit $n \in \mathbb{N}$, also z.B. 90° - und 270° -Pulsen, maximal. Die Längsmagnetisierung entsprechend für $\bar{\alpha} = \frac{2n}{\pi}$, z.B. einem 180° - oder 360° -Puls. Je homogener das B_1 -Feld, desto ausgeprägter die Maxima.

Freier Induktionszerfall

Als Messsignal dient stets der Freie Induktionszerfall (free induction decay, FID) oder dessen Echo. Zeigt der Magnetisierungsvektor des Spinensembles nicht exakt in Richtung des B_0 -Feldes, so präzediert er mit der Larmorfrequenz um die Feldachse. Diese in der xy -Ebene rotierende Magnetisierung erzeugt ein Wechselfeld, das durch die NMR-Antenne empfangen werden kann, und im Idealfall mit T_2 abnimmt. Die Abnahme der Quermagnetisierung wird hier durch die Magnetfeldinhomogenitäten in $B_0(\vec{r})$ bestimmt und verläuft schneller als mit T_2 .

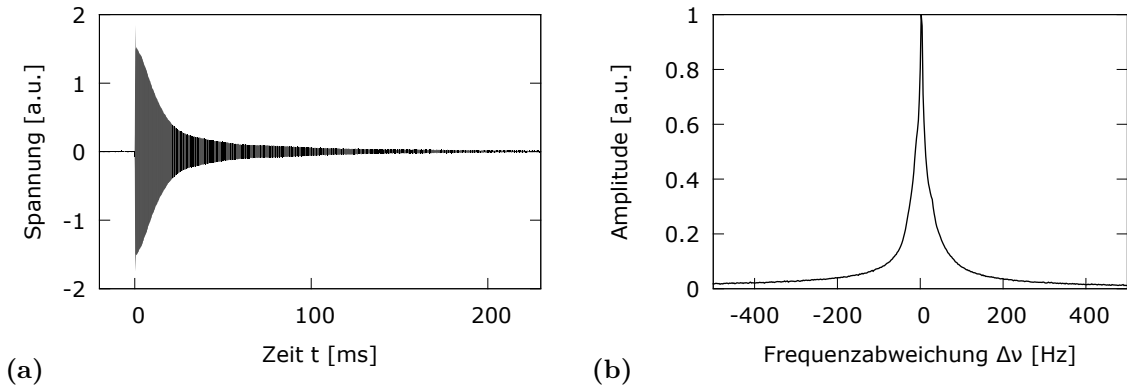


Abbildung 1.8 – (a) Messung: Free Induction Decay nach einem 90° -Puls zum Zeitpunkt $t = 0$. (b) Frequenzverteilung des FID um seine Maximalfrequenz bei 18,5 MHz.

Die rotierende Magnetisierung induziert in der NMR-Antenne eine Spannung $U(t)$, deren Amplitude proportional zum rotierenden Magnetisierungsvektor und der Empfindlichkeit der Antenne ist.

Zur Auswertung eines FIDs wird das Zeitsignal durch Fouriertransformation in seine spektralen Komponenten zerlegt. Die Amplituden des fouriertransformierten FID (mit Frequenzauflösung $\Delta\omega$) sind ein Maß für die Summe aller kernmagnetischen Momente mit

$\omega_L = \omega \pm \Delta\omega/2$, gewichtet mit der Empfindlichkeit der Spule über das Probenvolumen. Für eine NMR-Spule mit ausreichend homogenem Feld sind die spektralen Anteile des FID ein direktes Maß für die B_0 -Verteilung über das Probenvolumen.

Die T_2^* -Zeit ist hier als das Inverse der Halbwertsbreite $\Delta\nu_{\text{fwhm}}$ des fouriertransformierten FID definiert:

$$T_2^* = \frac{1}{\Delta\nu_{\text{fwhm}}}. \quad (1.30)$$

T_1 -Messung

Die Längsrelaxation der Probe kann man mit Hilfe einer Inversion-Recovery-Sequenz beobachten. Eine Inversion-Recovery-Sequenz besteht aus einem 180° -Puls, dem nach der Inversionszeit T_I ein 90° -Puls folgt. Der 180° -Puls klappt die z -Komponente der Kernspinmagnetisierung in die negative z -Richtung. Die Magnetisierung relaxiert mit der Zeitkonstante T_1 entlang der z -Achse und wird durch den 90° -Auslesepuls in die xy -Ebene gedreht. Die Amplitude des 90° -FID ist proportional zur Magnetisierung in z -Richtung zum Zeitpunkt des Auslesepulses. Wiederholt man die Messung mit unterschiedlichem T_I , kann man den Magnetisierungsverlauf rekonstruieren (Abb. 1.9).

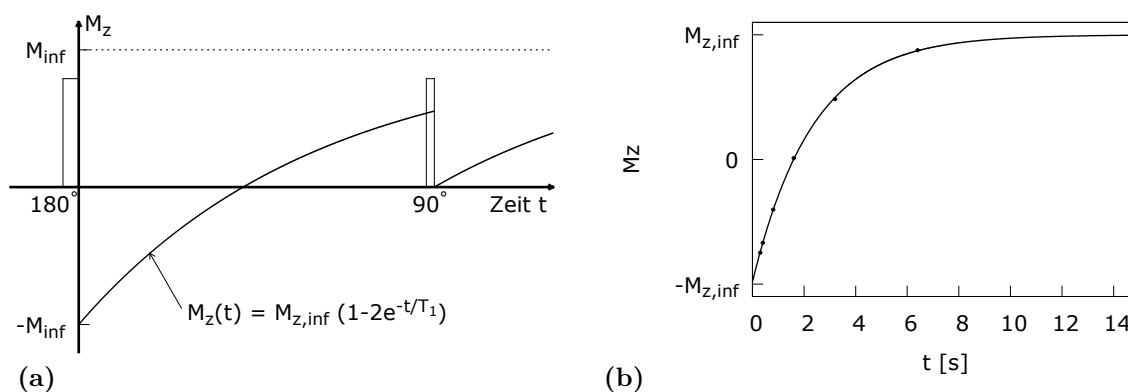


Abbildung 1.9 – (a) Skizze der Inversion Recovery Sequenz: Der führende 180° -Puls invertiert die Magnetisierung und anschließend relaxiert diese entgegen ihrem Gleichgewichtswert $M_{z,\text{inf}}$. Der 90° -Puls dient als Auslesepuls. (b) Gemessener Verlauf der Längsmagnetisierung in Wasser und angepasste Exponentialfunktion (Gl 1.9).

T_2 -Messung

Querrelaxation kann man mit Hilfe der Spin-Echo-Sequenz beobachten. Die Spin-Echo-Sequenz besteht aus einem 90° -Puls, dem nach der halben Echozeit T_E ein 180° -Puls folgt. Ein perfekter 180° -Puls spiegelt die Magnetisierungsvektorverteilung innerhalb der xy -Ebene an einer Achse, die durch Amplitude und Länge des HF-Pulses festgelegt ist.

Anschließend rephasieren die aufgrund von Feldgradienten dephasierten kernmagnetischen Momente, bis sie sich nach der Zeitdauer T_E wieder zu einem gesamt magnetischen Moment aufaddieren, dessen Amplitude sich aus der T_2 -Zeit ergibt. Dieses kann wie der FID mit der NMR-Antenne als sogenanntes Echo nachgewiesen werden (Abb. 1.10).

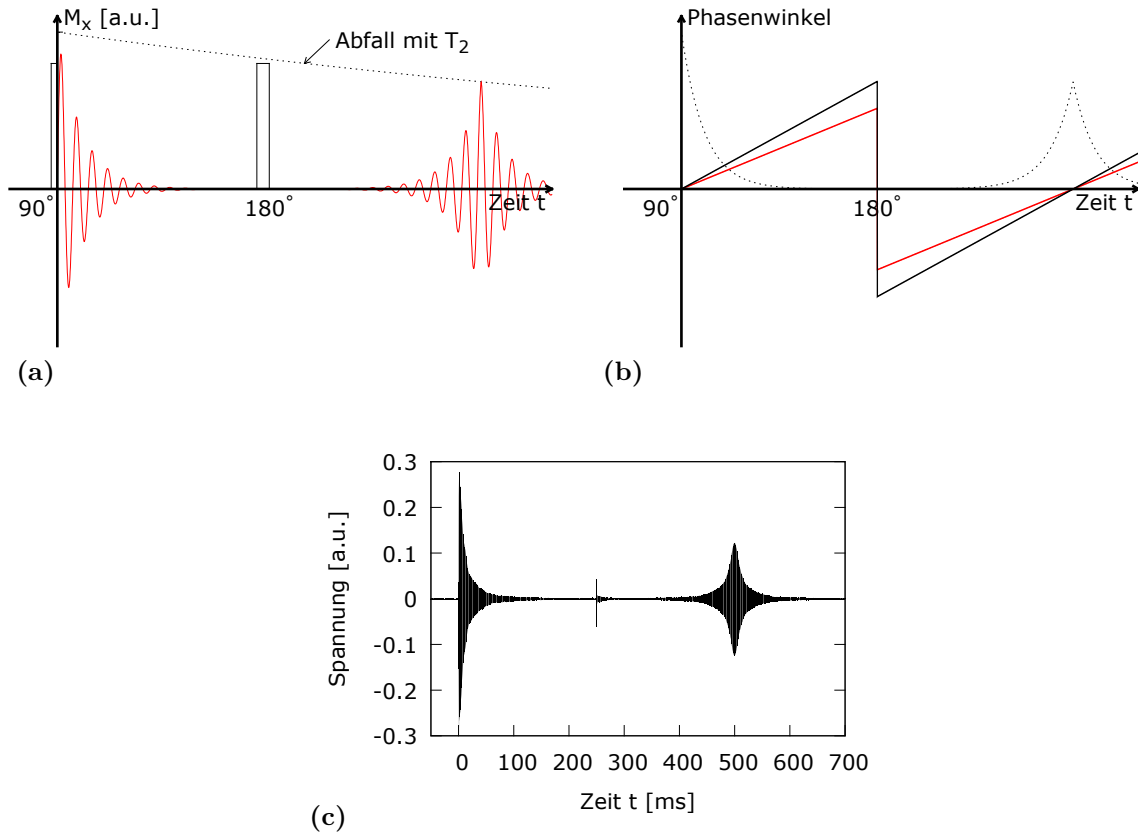


Abbildung 1.10 – Spin-Echo-Sequenz: Der führende 90° -Puls dreht die Magnetisierung in die xy -Ebene, wo sie mit T_2^* zerfällt. (a) Skizze des Magnetisierungsverlaufes in Querrichtung. (b) Phasenverlauf der schnellsten (schwarz) und langsamsten (hell) magnetischen Momente, gestrichelt der Magnetisierungsverlauf in Querrichtung. (c) Messung: 90° -Puls bei $t = 0$.

Anstieg und Abfall des Echos verläuft wie der FID mit T_2^* . Die Maximalamplitude $M_{E,\max}$ des Echos bestimmt sich aus der nicht-reversiblen Dephasierung durch T_2 -Prozesse, $M_{E,\max} \propto \exp\left(\frac{-T_E}{T_2}\right)$.

2 NMR und Ultraschall

Messungen über den Ultraschalleinfluss auf die T_1 -Zeit in flüssiger oder weicher Materie sind selten und werden oft nur mit großem Fehler angegeben. Besonders wenn resonanter Ultraschall eingesetzt wird, treten messtechnische Schwierigkeiten auf, die das Ergebnis maßgeblich beeinflussen können und oft nicht mit der nötigen Sorgfalt berücksichtigt werden.

Dieses Kapitel widmet sich den Eigenheiten der Ultraschallanwendung auf Flüssigkeiten während Relaxationsphasen im NMR-Doppelpulsexperiment. Die unterschiedlichen Einflüsse von Ultraschall auf den Messvorgang werden anhand des eingesetzten Versuchsaufbaus vorgestellt und klassifiziert. Insbesondere wird das Schwingungsverhalten einzelner Komponenten analysiert, um auszuschließen, dass sie das Messergebnis unerwünscht beeinflussen.

2.1 Single-Coil-Spektrometer

Für die Messungen kommt ein Aufbau ähnlich einem typischem Single-Coil-Spektrometer zum Einsatz. Es wird dieselbe Spule zum Senden der HF-Pulse und zum Empfangen der NMR-Signale genutzt. Zum Trennen der μV -NMR-Signale von den Leistungssignalen aus dem Sendezweig kommen ein $\lambda/4$ -Kabel und anti-parallele Diodenpaare zum Einsatz (s. Abb. 2.2). Für die digitale Datenaufnahme (16 bit A/D-Wandler) wird das NMR-Signal auf einige kHz heruntergemischt und mittels Tiefpass werden Rauschkomponenten jenseits der Nyquistfrequenz entfernt.

Magnetfeld

Es wird ein supraleitender Magnet verwendet (Innenlochbohrung $\varnothing = 75$ mm), dessen Feldhomogenität durch passives shimmen optimiert werden kann. Die Experimente werden bei einem Magnetfeld von ca $0,45$ T ≈ 19 MHz durchgeführt. Am supraleitenden Kurzschluss (Q-Switch) treten stets Ohm'sche Verluste auf und das Magnetfeld nimmt um etwa $0,056$ Hz/s ab. Zwischen einzelnen Messungen können zusätzlich Sprünge von einigen Hertz (wenige 10^{-7} T) im Magnetfeld beobachtet. Deren Ursprung kann im Relaxieren des Flussliniengitters im supraleitenden Magneten, in kleinen Bewegungen der Shimbleche oder in Änderungen des Hintergrundmagnetfeldes durch supraleitende Magneten im Nachbarlabor zu finden sein. Anders als NMR-Experimente zur Strukturanalyse, bei der Frequenzverschie-

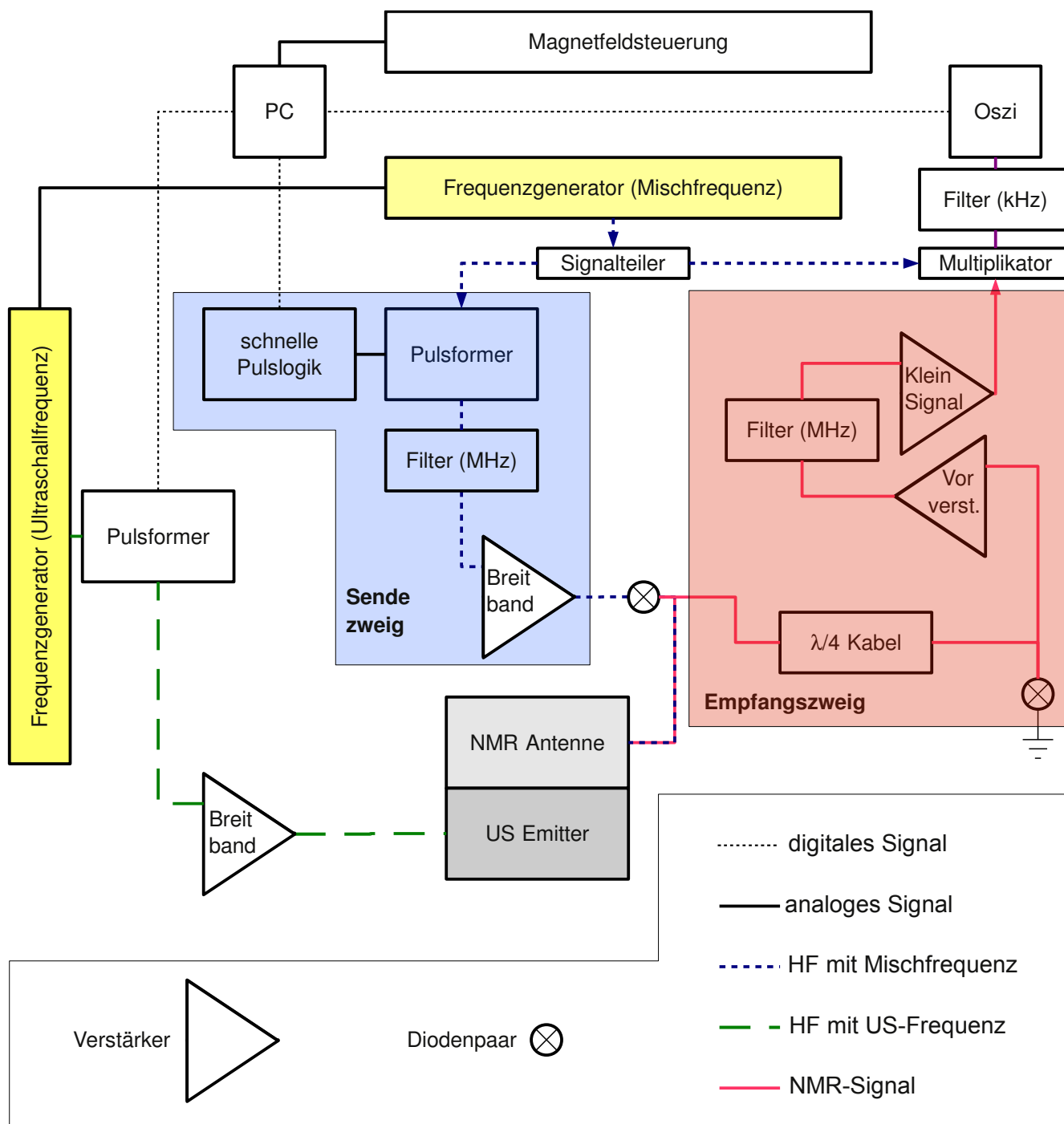


Abbildung 2.1 – Aufbau der NMR-Anlage

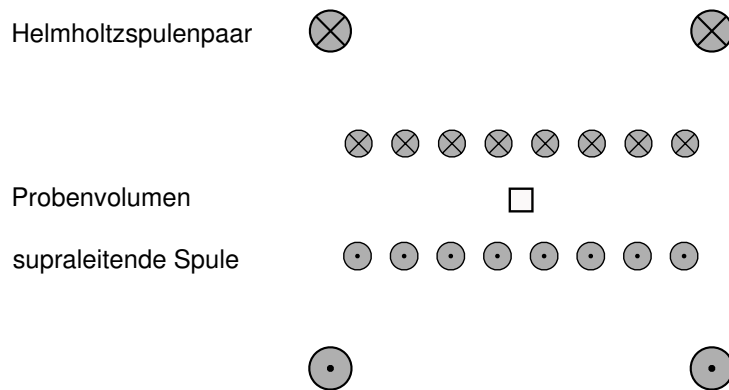


Abbildung 2.2 – Erzeugung des Magnetfeldes, nicht maßstäbliche Darstellung.

bungen gegenüber einem gleichzeitig vermessenen Standard betrachtet werden, verlangt die Vermessung eines resonanten Ultraschalleffektes eine Abstimmung des Magnetfeldes mit Ultraschallfrequenz. Der Arbeitsbereich des Ultraschallemiters ist durch seine mechanische Resonanz vorgegeben. Die Genauigkeit, mit der das Magnetfeld darauf abgestimmt werden muss, folgt aus der Linienbreite des Ultraschalleinflusses. Da ein schmalbandiger Ultraschalleinfluss untersucht werden soll, darf die Abweichung nur wenige Hertz betragen.

Um die gewünschte Genauigkeit zu erhalten, ist ein Helmholtzspulenpaar ($\varnothing = 2$ m) installiert, mit welchem man ein Kompensationsfeld zum natürlichen Drift des Magneten anlegen kann. Die Stabilisierung des Magnetfeldes findet durch einen Steuermechanismus statt, der von einem zeitlich konstanten Drift des Magnetfeldes am Ort der Probe ausgeht, kombiniert mit einem langsamen Regelkreis zum Ausgleich leichter Abweichungen vom konstanten Drift und zur Kompensation der einzelnen, plötzlichen Sprünge im Magnetfeld. Dazu wird nach jeder Messung die beobachtete Larmorfrequenz dem angelegten Kompensationsstrom gegenübergestellt und daraus eine Prognose für den benötigten Kompensationsstrom bei der nächsten Messung abgeleitet (Abb. 2.3).

NMR-Antenne

Als Basis für die NMR-Antenne dient ein Schwingkreis aus einem Solenoiden (5 Windungen, 9 mm Durchmesser, 1,2 cm Länge) und ein parallel geschalteter Kondensator, dessen Resonanzfrequenz je nach Abstimmung zwischen 18,5 MHz und 22,5 MHz beträgt. Die Güte liegt bei 120.

Die hohe Güte der Resonanz erlaubt ein gutes Signal-zu-Rausch Verhältnis beim Empfang kleiner Signale auf der Resonanzfrequenz der Spule. Sie führt jedoch auch zu einem Ausschwingen der Spule nach dem Ende der HF-Pulse, welches ein eventuell nachfolgendes NMR-Signal überlagert. Dieses Phänomen nennt man „electromagnetic leakage“. Die Zeitkonstante für das Ausschwingen des Schwingkreises ergibt sich bei 50Ω Last vom Vorverstärker zu einigen 10^{-5} s. Wegen der Erholungszeiten des Vorverstärkers werden in den hier vorgestellten Experimenten die ersten Millisekunden jedes FID verworfen, so dass das Ausschwingen des Schwingkreises nicht das aufgenommene Signal beeinflusst.

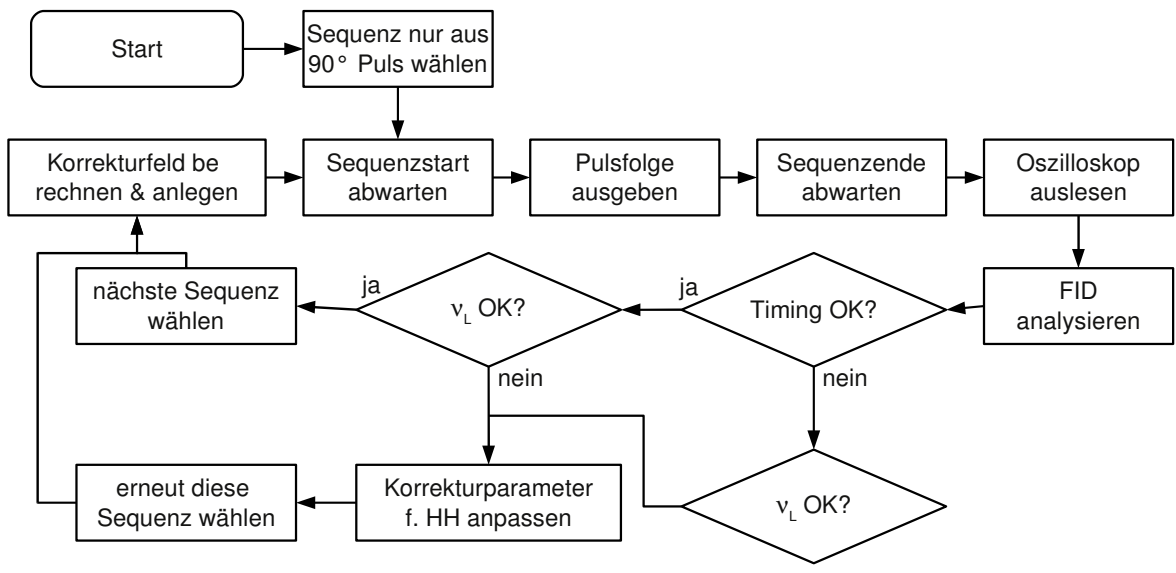


Abbildung 2.3 – Algorithmus Magnetfeldstabilisierung

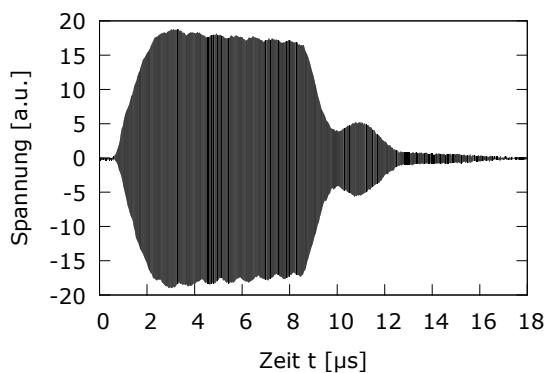


Abbildung 2.4 – Ein 8 μs-HF-Puls und anschließendes Ausschwingen des Schwingkreises unter 50 Ω Last.

2.2 Ultraschallemitter im Spektrometer

Installation

Der Ultraschallemitter soll sich möglichst weit entfernt und abgeschirmt vom NMR-Schwingkreis befinden, um nicht als elektromagnetische Störquelle zu fungieren. Er ist, einige Zentimeter von der NMR-Spule entfernt, in ein Aluminiumgehäuse eingebettet und der Schall wird durch einen Quarzglasstab an den Ort der Probe geleitet.

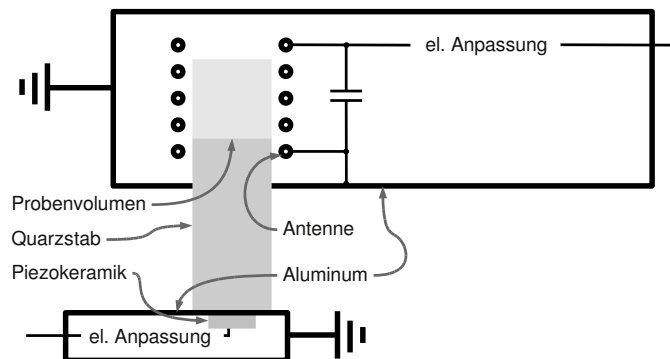


Abbildung 2.5 – Installation des Ultraschallemitters.

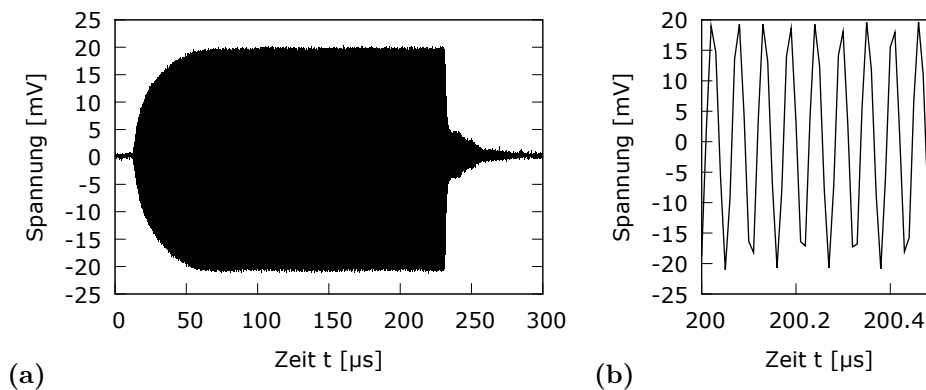


Abbildung 2.6 – Hydrophone signal bei Aufnahme des Schalldruckes. (a) Komplettes Signal inklusive Ausschwingverhalten des Emitters. (b) Ausschnitt des Signals.

Ringing

Die in der Literatur am häufigsten erwähnte Störung ist (akustisches) Ringing [Ger87]. Ringing kommt durch die Umwandlung von elektromagnetischen HF-Pulsen in Ultraschallpulse und umgekehrt zustande, wenn Materialien Ladungstrennung zulassen und sich in einem starken Magnetfeld befinden (Alpher-Rubin-Effekt [Alp54]).

Ringling tritt typischerweise wenige μs nach einem HF-Puls auf, wenn sich während des HF-Pulses eine Ultraschallwelle in einem elektrischen Leiter geformt hat, dieser nach dem HF-Puls nachschwingt und so wieder ein HF-Feld erzeugt, das mit einem NMR-Signal verwechselt werden könnte. In den hier vorgestellten Experimenten sind metallische Komponenten so weit von der Probe entfernt, dass Ringling nicht auftritt.

Verstärkersättigung

Elektromagnetisches Übersprechen von der Ultraschallansteuerung auf die NMR-Empfangshardware kann größere Signale induzieren als ein NMR-Signal selbst. Da die Übersprecher exakt auf der NMR-Frequenz liegen, können sie nicht gefiltert werden und führen zu einer Sättigung der Verstärker. Nach Ende eines Ultraschall- oder HF-Pulses wird ein eventuell auftretendes Signal erst nach einer Erholzeit von 2 ms ausgewertet, um Signalverzerrung durch übersteuerte Verstärker zu vermeiden.

2.3 Elektromagnetisches Übersprechen

Beim Betrieb des Ultraschallmitters auf der NMR-Resonanzfrequenz muss man elektromagnetischen Übersprechern besondere Sorgfalt widmen. Da sowohl die NMR-Empfangsantenne wie auch Verstärker und Filter auf exakt diese Frequenz optimiert sind, werden Übersprecher im System deutlich verstärkt und können zudem nicht vom NMR-Signal getrennt werden.

Beginnt der Empfangsschwingkreis zu schwingen, erzeugt er ein kohärentes Feld mit Larmorfrequenz der Protonen. Das führt, wie jeder HF-Puls, zu einer Drehung des Kernspinensembles. Diese Drehung kann leicht mit erhöhter Relaxation verwechselt werden, wie an einer Beispielmessung gezeigt wird (Abb. 2.8).

Im Unterschied zur Relaxation ändert sich der Gesamtbetrag der Magnetisierung bei einer Drehung nicht. Sollten elektromagnetische Übersprecher den Gesamtmagnetisierungsvektor drehen, müsste daher nach einem US-Puls fehlende Magnetisierung in z -Richtung in der xy -Ebene als Quermagnetisierung auftreten und ein FID zu empfangen sein. Dieses Verfahren ist besonders empfindlich, da in die xy -Ebene gedrehte Magnetisierung mit dem *Sinus* des Drehwinkels zunimmt, der Verlust in der z -Richtung jedoch nur mit dem *Kosinus* des Drehwinkels auftritt.

An dem Spektrometer wurde das Signal an der NMR-Antenne nach einem Ultraschallpuls aufgezeichnet und tatsächlich ein FID beobachtet (Abb. 2.7a).

Das Signal nach dem Ultraschallpuls in Abb. 2.7 ist deutlich zu lang, als dass es von Ausschwingvorgängen der NMR-Antenne (Abb. 2.4) oder des Ultraschallmitters (Abb. 2.6) stammen kann. Zur weiteren Analyse wurde der Ultraschallmitter durch eine Antenne ersetzt, um sicherzustellen, allein den Einfluss eines elektromagnetischen Übersprechers zu vermessen.

Um nachzuweisen, dass das Signal tatsächlich vom Kernspinensemble stammt, wird die

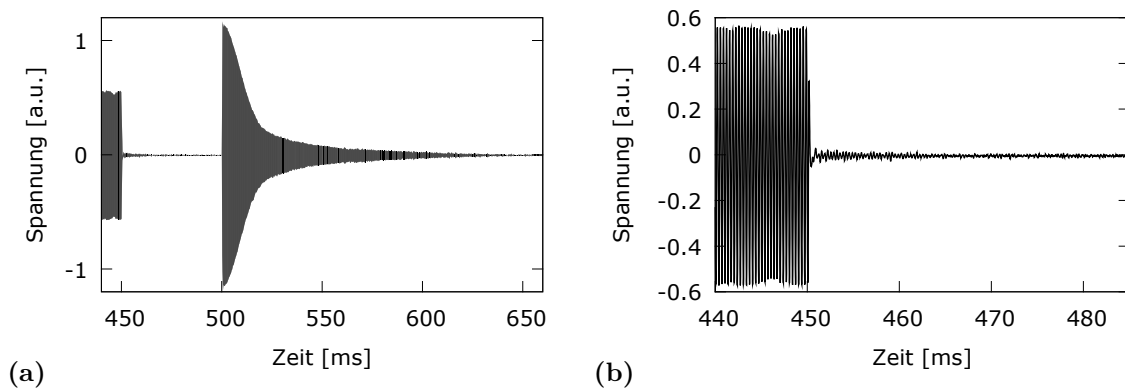


Abbildung 2.7 – a) Ende eines Ultraschallpulses von 450 ms Länge und nachfolgender 90° -FID. Das Signal des Übersprechers wurde vor den Verstärkern mit einer Interferenzantenne reduziert (vgl. Kap. 3.3), um Sättigungseffekte des Verstärkers auszuschließen. b) Vergrößerung des Bereiches nach Ende des Ultraschallpulses. Man erkennt ein periodisches Signal, dessen Amplitude langsam abnimmt.

Frequenz des Übersprechers variiert und die Amplitude des Signals nach dem Übersprecher betrachtet. In Abb. 2.8 sind die spektralen Komponenten des Signals zu sehen, wenn der Übersprecher exakt auf der Larmorfrequenz der Protonen liegt und wenn er 30 Hz darunter liegt. Zum Vergleich ist die Larmorfrequenzverteilung der Probe abgebildet, wie sie durch einen 90° -FID bestimmt wurde.

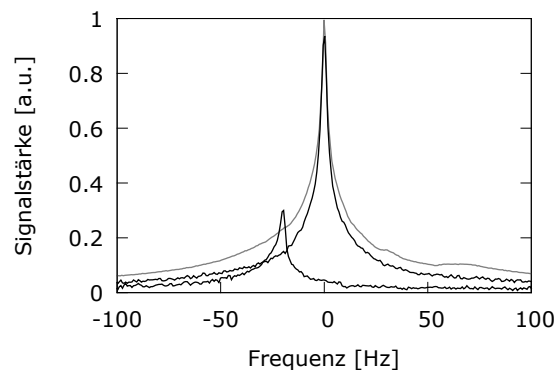


Abbildung 2.8 – Spektrale Komponenten des Signals nach Übersprecher (durchgezogen) und Amplitude des 90° -FID (gestrichelt) bei zwei verschiedenen Ultraschallfrequenzen (auf Resonanz und -30 Hz verstellt). Die Maximalamplitude des ultraschallinduzierten FIDs orientiert sich an der B_0 -Verteilung.

Die Linienbreite des dem Übersprecher folgenden Signals ist deutlich geringer als die der Larmorfrequenzverteilung. Die maximale Amplitude nimmt etwa mit der Larmorfrequenzverteilung ab.

Dass sich die Frequenz des Signals mit der Frequenz des simulierten Übersprechers ändert, zeigt, dass der Ursprung tatsächlich nicht von einem ausschwingenden Resonator stammen kann. Ein solcher würde stets mit seiner Eigenfrequenz ausschlagen. Die geringere Linienbreite kann auf die geringere spektrale Breite des Übersprechers gegenüber einem 90° -Puls zurückgeführt werden, wenn sich das Signal als FID einer Teildrehung des Kernspinensems

bles erweist. Diese Vermutung wird vom Verlauf der Maximalamplitude (wie in Abb. 2.8 dargestellt) untermauert.

In Abb. 2.9a sind die spektralen Komponenten eines 90° -FID zu sehen, nachdem zuvor für 100 ms ein starker Übersprecher mit Larmorfrequenz simuliert wurde. Der Einbruch der Magnetisierung auf der Störfrequenz ist deutlich zu erkennen. Trägt man deren Amplitude für verschiedene Pulsdauern des simulierten Übersprechers gegen die Pulsdauer auf, so erhält man Abb. 2.9b. Es ist deutlich zu erkennen, wie mit längerer Pulsdauer die Magnetisierung auf der Störfrequenz stärker beeinflusst wird. Daraus folgt, dass das Signal nach dem Ultraschallpuls in Abb. 2.7a tatsächlich ein Übersprecher geschuldeter FID ist.

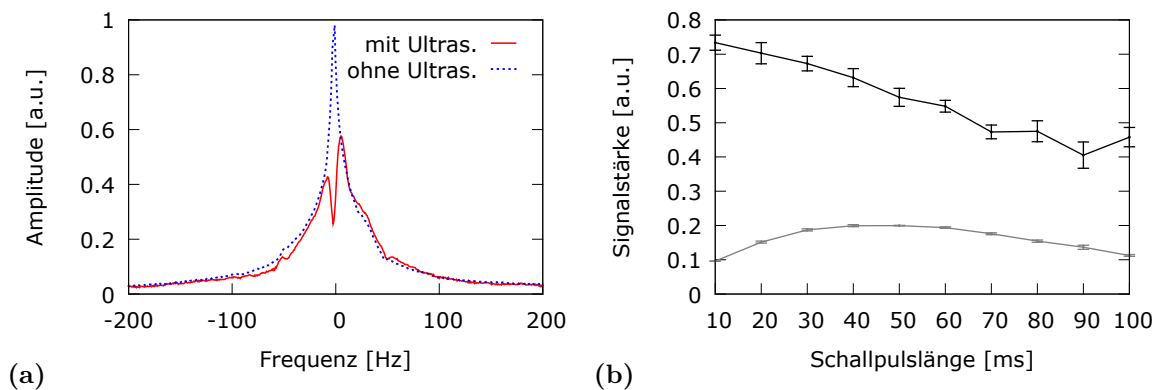


Abbildung 2.9 – Einfluss des elektromagnetischen Übersprechers. (a) Deutlicher Einfluss des Übersprechers auf nachfolgenden 90° -FID. (b) Einfluss unterschiedlich langer Übersprecher. Signal nach Übersprecher (grau) und Amplitude des 90° -FID bei Ultraschallfrequenz (schwarz). Fehlerbalken: Varianz von 5 Messungen.

Die elektromagnetischen Übersprecher können die Magnetisierung in einer Inversion-Recovery-Sequenz tatsächlich so beeinflussen, dass man das Ergebnis als erhöhte Relaxation interpretieren kann. In Abb. 2.10 wurde die Längsrelaxation mit und ohne Einfluss resonanten Ultraschalls vermessen. Die Werte für beide Kurven entstammen je einem unabhängigen least-square-fit. Die Sättigungsmagnetisierung senkt sich durch den Übersprecher um $(17 \pm 2) \%$ und die T_1 -Zeit erscheint um $(15 \pm 3) \%$ reduziert.

2.4 Ultraschall induzierte Bewegung

Eine 20 MHz-Ultraschallwelle wird in Wasser stark gedämpft (Abb. 5.2). Mit der Abnahme des Schallstrahlungsdruck wirkt eine Kraft, die in weicher Materie zu Deformation und in flüssigen Medien zur Durchmischung der Probe führt. Der Effekt wird in der Magnetresonanztomographie genutzt, um die viskoelastischen Eigenschaften der Gewebetypen zu bestimmen [Rad09]. Auch bei NMR-Messungen in Flüssigkeiten schlägt sich die Durchmischung der Probe im Messsignal nieder:

1. Durchmischung der Probe im äußeren Magnetfeld gleicht langreichweitige Feldin-

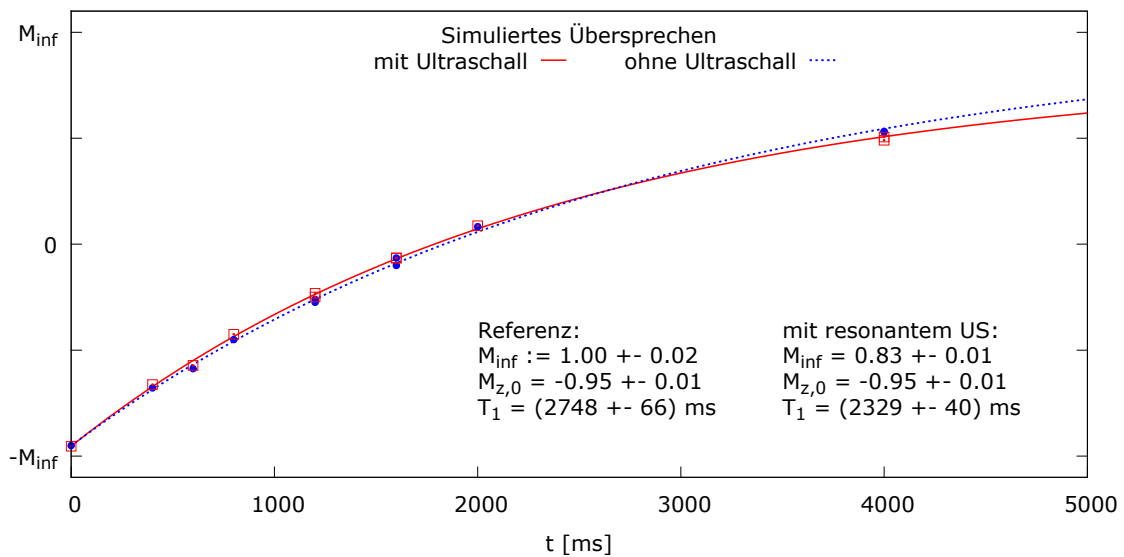


Abbildung 2.10 – T_1 -Kurve mit simuliertem Übersprecher während der Zeit zwischen 180° - und 90° -Puls (durchgezogene Linie) und ohne (gestrichelte Linie).

mogenitäten des B_0 -Feldes aus (vgl. Abb. 2.12a). Das führt zu einem Magnetisierungsgewinn im Maximum der spektralen Verteilung des FIDs.

2. Durchmischung während eines Doppelpulsexperimentes führt in Inversion-Recovery-Experimenten zu einer scheinbaren Relaxation des Kernspinensembles.

B_0 -Inhomogenitäten

Ein Ausgleichen externer Feldgradienten durch Bewegung verringert die Linienbreite des aufgenommenen FIDs und seine Amplitude nimmt zu (vgl. Abb. 2.11). Sucht man einen schmalbandigen resonanten Einfluss von Ultraschall auf die Relaxationszeiten, so wertet man nur den Frequenzbereich mit Maximalamplitude aus, auf den die Ultraschallfrequenz abgestimmt ist. Wird die Linienbreite verringert, scheint dort ein Magnetisierungsgewinn aufzutreten. In einer Inversion-Recovery-Sequenz führt das bei Messungen vor dem Nulldurchgang der Magnetisierung zu einer scheinbar geringeren Relaxationsrate (mit Ultraschall mehr Magnetisierung in $-z$ -Richtung), bei Messungen nach dem Nulldurchgang entsprechend zu einer scheinbar beschleunigten Relaxation.

B_1 -Homogenität

Eine geringe B_1 -Homogenität führt bei Durchmischung der Probe im Allgemeinen zu einer scheinbaren Relaxation zum Gleichgewicht. Eine solche Situation liegt in NMR-Spektrometern oft vor. Abb. 2.12a zeigt die Messkonfiguration in typischen NMR-Spektrometern, bei denen es im Wesentlichen auf ein möglichst gutes Signal-zu-Rausch Verhältnis eines einzelnen

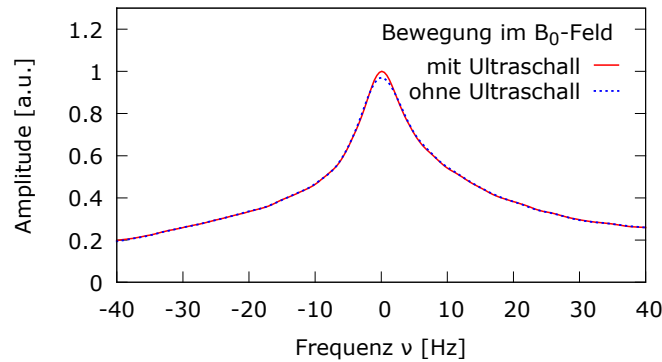


Abbildung 2.11 – Fourierspektren zweier 90° -FIDs. Ultraschall wurde für 100 ms bis zum Beginn des FIDs angelegt (durchgezogene Kurve). Die gestrichelte Kurve zeigt das Spektrum eines FIDs ohne Ultraschall. Beide Kurven umschließen die gleiche Fläche.

FIDs ankommt. Dies erreicht man durch große Messvolumina und hohe Füllfaktoren der NMR-Antenne.

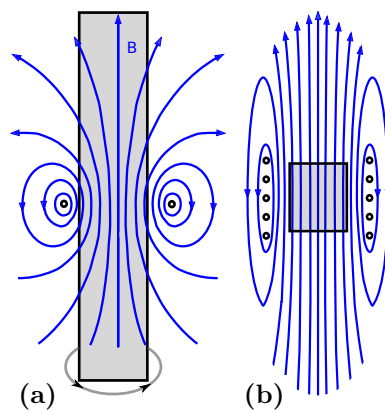


Abbildung 2.12 – (a) Konfiguration in einigen NMR-Spektrometern: Das NMR-Probenvolumen wird so groß wie möglich gewählt, um einen guten Füllfaktor der NMR-Antenne und so ein gutes Signal-zu-Rausch Verhältnis zu erreichen. Rotation (spinning) der Probe um die Spulenachse gleicht Feldinhomogenitäten im B_0 -Feld aus. (b) Für die Messungen in dieser Arbeit verwendete Konfiguration. Das Probenvolumen ist klein im Vergleich zum Spulenvolumen.

Das Probenvolumen in den äußeren Bereichen wird im schwächeren B_1 -Feld weniger weit gedreht als Probenvolumen im Zentrum der Spule. Durchmischt Ultraschall nach einem Inversionspuls Probenvolumen aus dem Zentrum der NMR-Spule mit Probenvolumen aus den äußeren Bereichen, so befindet sich zu viel Magnetisierung beim darauf folgenden Auslesepuls im empfindlichen Bereich der NMR-Spule und es liegt ein scheinbarer Magnetisierungsgewinn vor.

In den hier vorgestellten Experimenten kommt ein Solenoid zum Einsatz, der am Probenort ein möglichst homogenes Magnetfeld erzeugt (Abb. 2.12b).

3 Optimierung des NMR-Aufbaus

In Kapitel 2 wurden Durchmischung der Probe im inhomogenen B_0 - und B_1 -Feld und elektromagnetische Übersprecher als wesentliche Störungen für Messungen mit Ultraschall ausgemacht. Erwärmung der Probe durch absorbierte Ultraschallenergie kann die Relaxationszeiten zusätzlich beeinflussen (Gl. 1.16 und Abb. 1.3b).

Nicht-resonante Einflüsse von Ultraschall, wie Durchmischung und Erwärmung, können durch Referenzmessungen mit unterschiedlicher Ultraschallfrequenz von resonanten Einflüssen getrennt werden. Die Wirkung elektromagnetischer Übersprecher jedoch ist von der resonanten Ultraschalls messtechnisch kaum zu unterscheiden. Im vorherigen Kapitel wurde ein zuverlässiger Indikator für elektromagnetisches Übersprechen vorgestellt. In diesem Kapitel sollen verschiedene Techniken diskutiert werden, wie man dem elektromagnetischen Übersprecher begegnen kann. Es wurden untersucht:

- Einsatz einer Torusspule
- Abschirmung des Emitters und der Antenne
- Erzeugung von Interferenzsignalen für destruktive Interferenz am Probenort
- Temporärer Kurzschluss der Empfangsspule

3.1 Torusspule als Empfangsantenne

Eine ideale Torusspule umschließt ihre Feldlinien gänzlich und ist somit nur sensitiv auf Sender innerhalb des eingeschlossenen Volumens. In diesem wird die NMR-Probe platziert. Da die Feldlinien des Torus diesen nicht verlassen, ist er außerdem unempfindlich gegenüber metallischen Bauteilen in seiner Umgebung. Eine Torusspule empfängt optimalerweise selbst keine Störsignale, sie kann durch von Kabeln eingefangenen Signalen jedoch noch immer zum Schwingen angeregt werden.

Für einen guten Einschluss der Feldlinien sind viele Windungen in der Torusspule notwendig, so dass der Torus einen geringeren Füllfaktor, eine höhere Induktivität und dadurch eine geringere Güte im Vergleich zum Solenoiden hat (im Parallelschwingkreis). Durch die gebogene Form ist es außerdem schwierig, ein homogenes B_1 -Feld zu erzeugen.

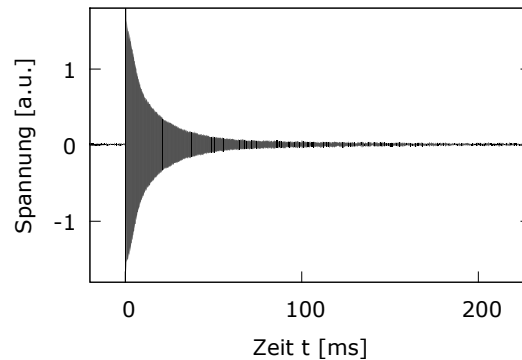


Abbildung 3.1 – Aufnahme des FIDs nach einem 90° -Puls in der Torusspule.

Eine Kombination aus Abschirmung und Torusspule hat den Einfluss des elektromagnetischen Übersprechens deutlich reduziert. Da jedoch Übersprecher durch Kabelzuführungen auftreten, hat sich der Torus gegenüber anderen Möglichkeiten, dem Übersprecher zu begegnen, hier nicht bewährt.

3.2 Abschirmung

Vermeidung der elektromagnetischen Übersprecher durch Abschirmung: Eine Abschirmung kann sowohl um den Störsender (US-Emitter) als auch um den Empfänger (NMR-Antenne) angebracht werden, ist leicht aus nicht-magnetischem Material zu bauen, verursacht selbst kein Störsignal und schirmt empfängerseitig alle Störquellen gleichermaßen ab.

Eine komplette Abschirmung stellt sich hier im Detail jedoch als sehr aufwändig heraus, gilt es doch nicht nur Sender und Empfänger, sondern auch alle Kabelzuführungen und Signal verarbeitende Elektronik zu umfassen. Außerdem ist zu beachten, dass die Abschirmung, wenn sie nahe an der NMR-Empfangsantenne angebracht ist, die Eigenschaften des NMR-Empfangsschwingkreises ändert und dessen Güte, B_1 -Homogenität und Resonanzfrequenz beeinflusst, oder dass durch den *Alpher-Rubin*-Effekt Ringing auftreten kann (vgl. Kap. 2.2).

In dem hier vorgestellten Aufbau befinden sich Ultraschallemitter und NMR-Antenne je in einer geerdeten Aluminiumdose, die einen Abstand von 1,2 cm von der NMR-Spule hat. Das $\lambda/4$ -Kabel zum Trennen des Sende- und Empfangszweiges befindet sich mit Vor- und Nachverstärkern in einer geerdeten Abschirmung aus Messing. Das leistungsführende Kabel zum US-Emitter ist in einem separat geerdeten Kupferrohr untergebracht.

3.3 Interferenzantenne

Das Signal der Interferenzantenne soll in der NMR-Antenne eine Wechsellspannung induzieren, die ein Anschwingen der Antenne durch elektromagnetische Übersprecher verhindert.

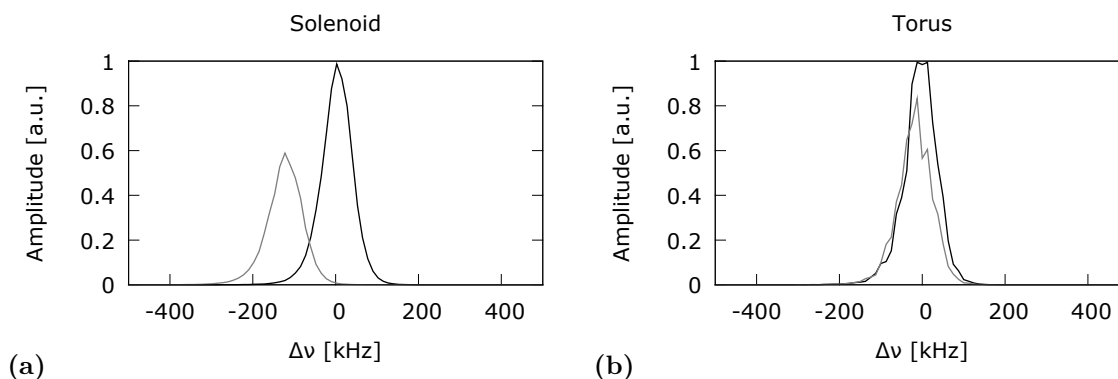


Abbildung 3.2 – Resonanzverlauf von NMR-Antennen mit und ohne Abschirmung. Einfluss der Abschirmung in grau. (a) Beim Einsatz eines Solenoiden beeinflusst die Abschirmung deutlich die Resonanzbedingung. (b) Die Abschirmung beeinflusst den Torus deutlich weniger.

Als Antenne kann z.B. eine Leiterschleife in der Nähe der NMR-Antenne dienen oder eine Stabantenne in größerem Abstand installiert werden. Das zu sendende Antennensignal kann leicht aus dem den Emitter treibenden Signal abgeleitet werden, indem man einen Teil davon abzweigt und damit, in Phase und Amplitude angepasst, die Antenne ansteuert.

In Abb. 3.3a ist ein FID nach Anwendung eines Ultraschallpulses zu sehen. Der FID kann mit Hilfe der Interferenzantenne verkleinert werden. Minimiert man das durch Übersprecher detektierte Signal, vergrößert sich jedoch der Einfluss der Übersprecher auf das Kernspinnensembel (Abb. 3.3b). Dies bedeutet, dass während der Übersprecher das detektierte Signal nicht proportional zum Feld an der NMR-Antenne ist, und beweist, dass elektromagnetisches Übersprechen nicht nur von der Antenne eingefangen wird. Um den FID nach dem Ultraschallpuls zu minimieren, muss zur Stabilisierung des Magnetfeldes stets ein 90° -Puls aufgezeichnet und ausgewertet werden. Dadurch ist dieses Verfahren sehr langwierig.

Die Methode, ein Anschwingen der NMR-Antenne durch destruktive Interferenz am Probenort zu verhindern, erweist sich als wenig stabil. Kleine Änderungen im Übersprecher oder Interferenzsignal zerstören das Gleichgewicht an der NMR-Antenne und lassen sie anschwingen.

3.4 Kurzschlusschaltung der NMR-Antenne

Ein Kurzschluss des NMR-Schwingkreises verhindert, dass hohe Ströme durch die Spule fließen. Der Kurzschluss sollte niederohmig und schnell ab- und zuschaltbar sein, so dass die Antenne zum Empfang der NMR-Signale jederzeit bereitstehen kann. Natürlich sollte die Güte des Schwingkreises durch die Schaltung nicht wesentlich beeinträchtigt werden. Außerdem muss die Schaltung im Magnetfeld funktionieren und darf selbst die Homogenität des Magnetfeldes nicht beeinflussen. Besonders die letzte Anforderung ist schwer zu erfüllen und erfordert Kompromisse in den erstgenannten Punkten.

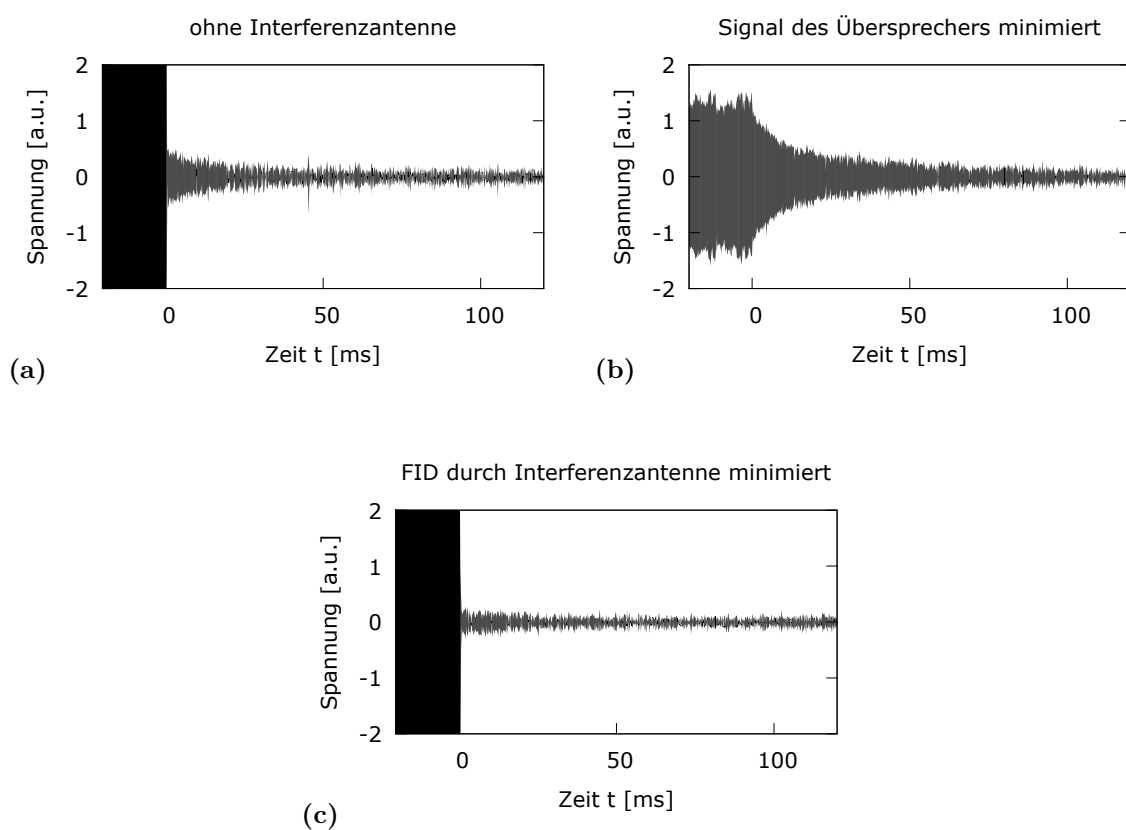


Abbildung 3.3 – Bis zum Zeitpunkt $t = 0$ wird Ultraschall auf der Larmorfrequenz eingestrahlt. (a) Der FID kommt nur durch Übersprechen zustande. (b) Die Interferenzantenne ist so eingestellt, dass der Übersprecher minimiert wird. Der FID ist deutlich gewachsen. (c) Die Interferenzantenne ist so eingestellt, dass der FID minimal wird.

Die eingesetzte Schaltung ist in Abb. 3.4 zu sehen. Im Empfangsmodus werden die Dioden mit einer Sperrspannung von -200 V belegt, so dass sich ihre Verarmungszonen maximieren und ihre Kapazitäten minimieren. Im Kurzschlussbetrieb wird eine Betriebsspannung angelegt, um durch einen Basisstrom die Leitfähigkeit der Dioden für induzierte Wechselströme zu maximieren. Die $12\text{ k}\Omega$ -Widerstände verhindern, dass während des Kurzschlussbetriebes Gleichstrom durch die Spule fließt und ein zusätzliches Magnetfeld am Ort der Probe erzeugt. Die Kapazitäten sorgen für eine verlustarme Ankopplung der HF-Signale an die Brücke.

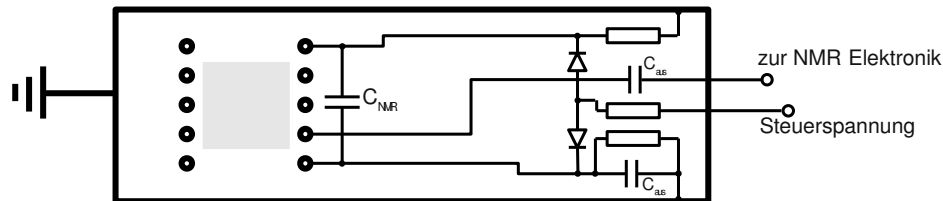


Abbildung 3.4 – Totschaltung. Auskoppelkapazität $C_{aus} = 22\text{ pF}$, Widerstände $R = 12\text{ k}\Omega$.

Die eingesetzten Dioden sind magnetisierbar, weswegen sie in etwa 9 cm Abstand zum Probenvolumen installiert sind. Dies erhöht zwar den Widerstand der Kurzschlusschaltung, lässt aber weiterhin eine Shimmung des Magnetfeldes auf 20 Hz zu.

In Abb. 3.5 ist die Empfindlichkeit der NMR-Antenne auf externe Störfrequenzen bei unterschiedlicher Diodespannung dargestellt. Im Kurzschlussbetrieb ist die Empfindlichkeit um 35 dB reduziert. Die folgenden Bilder zeigen, dass der FID nach dem Ultraschall erfolgreich vermieden werden kann.

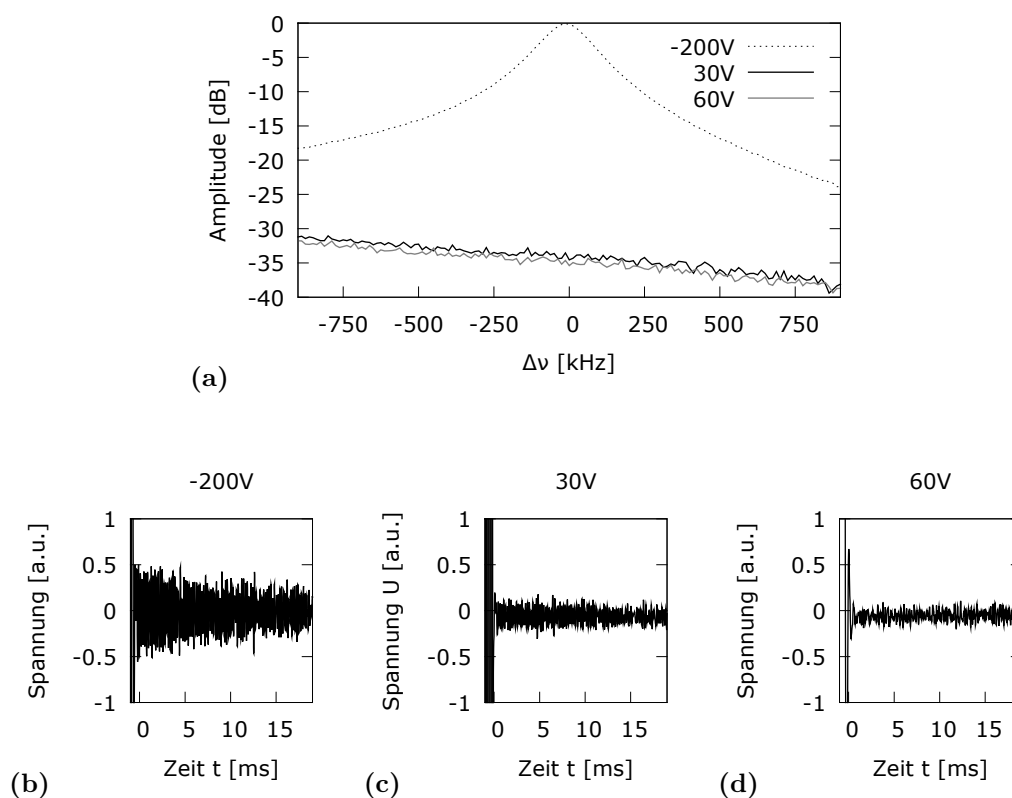


Abbildung 3.5 – (a) Empfindlichkeit der Antenne um ihre Resonanzfrequenz bei verschiedenen Steuer-
spannungen (dB-Skala). (b-d) FID nach Ultraschall bei verschiedenen Diodensteuerspannungen. Der
Ultraschall endet bei $t = 0$.

4 Nachweis Ultraschall induzierter Relaxation

Die ersten zwei vorgestellten Messreihen dienen der Validierung des vorgestellten Messaufbaus: Magnetisierungsverläufe unter Einfluss resonanten Ultraschalls werden mit Magnetisierungsverläufen verglichen, die gänzlich ohne Ultraschall aufgenommen wurden. Diese Messungen bestätigen die Vermutung, dass herkömmliche Nanopartikel keinen effektiven Kopplungsmechanismus zwischen Ultraschallwelle und Kernspinsystem in Wasser erzeugen.

Bei den Messungen mit asymmetrischen magnetischen Nanopartikeln und piezokeramischen Partikeln wird in jeder Messung Ultraschall eingesetzt, jedoch die NMR-Resonanz für die Vergleichsmessungen um 70 Hz verschoben. Dies stellt sicher, dass tatsächlich nur ein resonanter Einfluss des Ultraschalls auf das Kernspinsystem gemessen wird. Eventuelle nicht-resonante Effekte treten in beiden Messungen gleichermaßen auf und ein resonanter Einfluss kann durch Vergleich der Messreihen von diesen separiert werden.

4.1 Durchführung

Probe

Es wird stets ein Probenvolumen von 100 μL eingesetzt und vermessen. Es dürfen keine Lufteinschlüsse im Probenvolumen vorliegen und es wird auf einen gleichmäßigen Miniskus geachtet. Als wässrige Basis dient stets Phosphat-gepufferte Salzlösung (PBS) mit einem pH-Wert von 7,4.

Magnetfeld

Die Lage der FID-Larmorfrequenzverteilung wird anhand der Frequenzen auf halber Höhe ihres Maximums (Halbwertsfrequenzen) charakterisiert. Das Magnetfeld wird so eingestellt, dass das der Mittelwert der Halbwertsfrequenzen auf ± 1 Hz mit der Ultraschallfrequenz übereinstimmt. Die weitere Stabilisierung erfolgt durch wiederholte Analyse der Halbwertsfrequenzen. Dadurch wird die Magnetfeldsteuerung unempfindlich gegenüber einer durch

Ultraschall induzierter Verformung im Bereich des Maximums, wie sie bei einem Einfluss auf die Längsmagnetisierung zu erwarten ist (vgl. Abb. 2.9a).

Sequenz

Die Messungen finden mit einer Inversion-Recovery-Sequenz statt, in der die Inversionszeit variiert wird. Messungen mit resonantem Ultraschall werden abwechselnd mit den Vergleichsmessungen durchgeführt, damit sich zeitabhängige (Temperatur bedingte) Einflüsse auf das Messergebniss aufheben. Ultraschall wird stets vom Ende des Inversionspulses bis 20 ms vor dem 90°-Auslesepuls aktiviert. Ultraschall darf maximal 2 s eingesetzt werden, um den Ultraschallemitter nicht zu überhitzen.

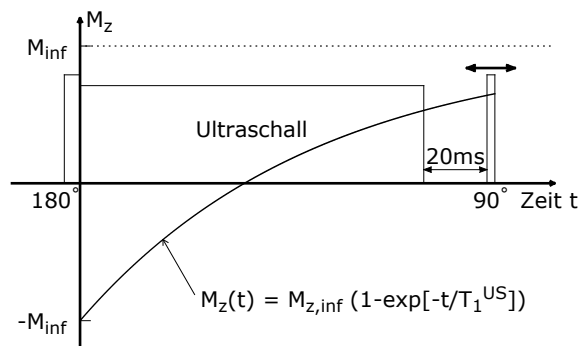


Abbildung 4.1 – Messsequenz. Ultraschall endet stets 20 ms vor dem 90°-Auslesepuls

Auswertung

Für die Auswertung werden die Maximalamplituden der fouriertransformierten FIDs gegen die Inversionszeit aufgetragen. Das jeweilig zuzuordnende Vorzeichen wird sinnvoll gewählt, so dass der Magnetisierungsverlauf eine monoton steigende Funktion ergibt.

An die Datenpunkte wird der theoretische Magnetisierungsverlauf (vgl. Gl. 1.9)

$$M_z(t) = M_{z,inf} - (M_{z,inf} - M_{z,0}) \exp(-t/T_1) \quad (4.1)$$

angepasst und die Startmagnetisierung $M_{z,0}$ bestimmt. Die Startmagnetisierung ist für beide Messungen physikalisch identisch (kein Ultraschalleinfluss und gleiche Versuchsumgebung). Daher werden die extrapolierten Startmagnetisierungen für beide Messungen als zusätzliche Datenpunkte aufgenommen und die Anpassung wiederholt. Alle Magnetisierungen werden als Anteil der extrapolierte Gleichgewichtsmagnetisierung der Referenzmessung angegeben.

Die angegebenen Fehler bestimmen sich aus der nichtlinearen Anpassung der Kurve an die Datenpunkte nach der Methode der kleinsten Quadrate mit dem Marquardt-Levenberg Algorithmus.

4.2 Validierung des Messaufbaus

Symmetrische Nanopartikel

Es wird eine kolloidale wässrige Lösung von 50 nm-Partikeln¹ vermessen. Die Partikel tragen jeweils ein bis zwei Streptavidin-Moleküle auf der Oberfläche. Die Partikelkonzentration liegt bei 3×10^{10} /L. Das entspricht einer Massenkonzentration von 5 ppm. Die Ergebnisse sind in Abb. 4.2 abgebildet.

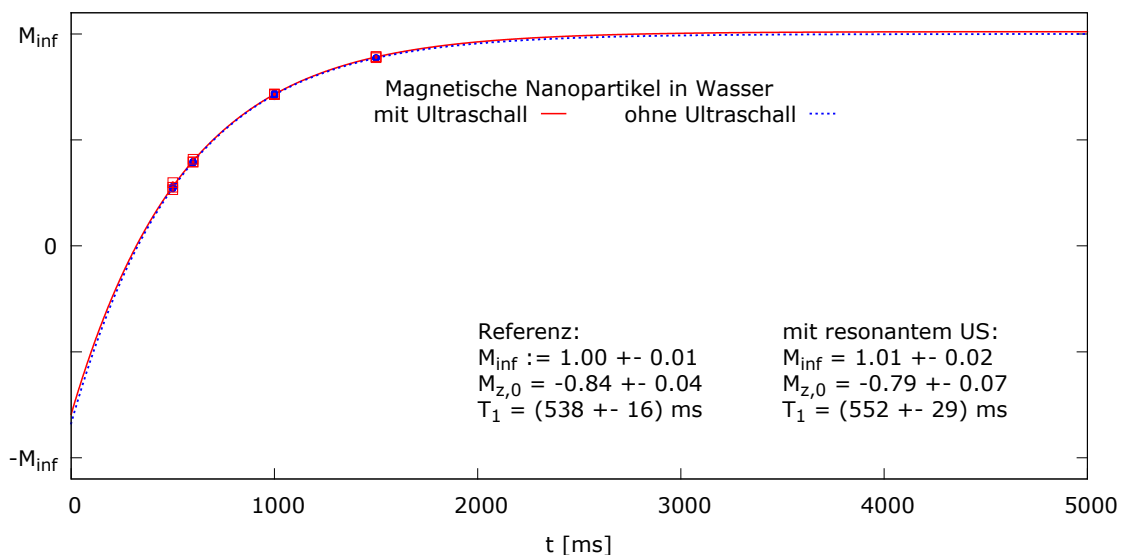


Abbildung 4.2 – Messreihe: Symmetrische MNP mit Ultraschall auf Resonanz (Quadrate, durchgezogene Linie) und ohne Ultraschall (Punkte, gestrichelte Linie).

Man erkennt, dass nicht die komplette Magnetisierung durch den 180° -Puls zu Beginn der Sequenz invertiert wird. Beide Kurven sind innerhalb ihrer Fehlerintervalle identisch. Daraus folgt:

1. B_0 - und B_1 -Feld sind homogen genug, um keine Bewegungsartefakte innerhalb der Messgenauigkeit zu produzieren.
2. Elektromagnetisches Übersprechen wurde erfolgreich vermieden und das Kernspinsystem wird nicht gedreht.
3. Wie erwartet findet sich hier kein Hinweis auf Ultraschall induzierte Relaxation durch die Anwesenheit der MNP.

¹nanomag®-D-spio

Microbubbles in Agarose

Um Ultraschall induzierte Bewegung zu reduzieren und um Entmischung im Probenvolumen zu verhindern, wird Agarose eingesetzt. Agarose ist ein Polysaccharid und bildet beim Erstarren in Wasser ein Gel mit schwammartiger Struktur, dessen Porengröße von der Agarosekonzentration abhängt. Agarosegel wird gern als Gewebeersatz in Studien zur medizinischen Bildgebung verwendet [Sol10, Mil09]. Die eingesetzte Agarosekonzentration beträgt 0,2 g/dL. Die gewählte Konzentration resultiert aus dem Kompromiss zwischen guter mechanischer Stabilität der Agarose und einem möglichst großen Porendurchmesser von 500 nm [Jah10].

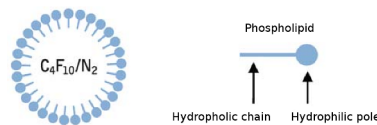


Abbildung 4.3 – Aufbau der Microbubbles nach [Vis].

Die hier vermessene Probe enthält neben der Agarose 10^7 mL^{-1} Microbubbles. Die Microbubbles bestehen aus kleinen Gasvolumina, die von einer Schicht Phospholipide umschlossen sind (Abb. 4.3), und werden in der Ultraschallbildgebung als Kontrastmittel eingesetzt [Qua07]. Microbubbles ändern aufgrund der hohen Kompressibilität des Gases periodisch ihr Volumen in der Ultraschallwelle. Sie können ein stark nichtlineares Schwingungsverhalten aufweisen [Qua07], was sie für eventuelle Anwendungen in der MRT interessant macht (s. Kap. 5). Es wird nicht erwartet, dass die durch Volumenänderung erzeugten Suszeptibilitätsänderungen ausreichen, um hier Ultraschall induzierte Relaxation beobachten zu können. In Abb. 4.4 sind die Ergebnisse für den Vergleich mit resonantem Ultraschall und ohne Ultraschall dargestellt.

Beide Kurve, mit und ohne Ultraschall, sind im Rahmen ihrer Fehler identisch. Die T_1 -Zeit liegt in der Größenordnung von destilliertem Wasser.

Agarose und die hier verwendeten Microbubbles können Ultraschall nicht resonant an das Kernspinsystem des Wassers koppeln. In [Yan09] werden jedoch Microbubbles vorgestellt, deren Polymerhülle mit Eisenoxidkernen, ähnlich denen der MNP, versetzt ist. Solche Partikel versprechen eine hohe Änderung des magnetischen Nahfeldes bei Kompression und Dekompression und können sicher zur schmalbandigen Kopplung zwischen Ultraschall und Kernspinsystem beitragen.

4.3 Piezokeramische Partikel

Piezokeramische Material werden mit einer Kugelmühle gemahlen zu etwa (30 – 100) nm großen, eindomänigen Partikeln gemahlen [Men10]. Diese sollen in Wasser aufgenommen werden und die Suspension vermessen werden. Die piezokeramischen Partikel sedimentieren innerhalb weniger Minuten. Versuche mit einer Beschichtung aus Polyacrylsäure konnten zwar die Sedimentation der Partikel verlangsamen, für eine Messreihe jedoch nicht ausrei-

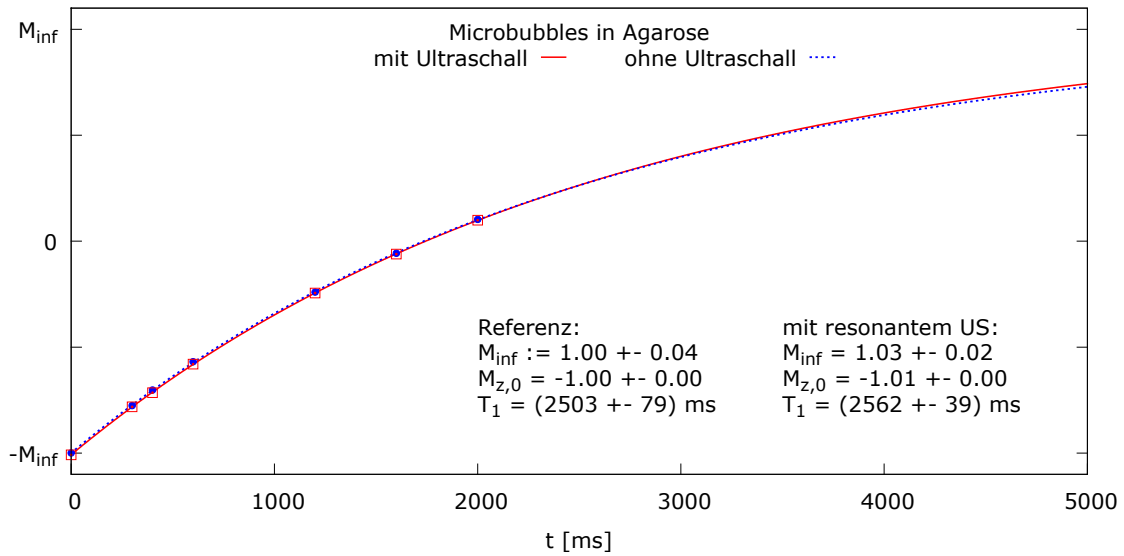


Abbildung 4.4 – Messreihe: Microbubbles in Agarose mit resonantem Ultraschall (Quadrate, durchgezogene Linie) und ohne Ultraschall (Punkte, gestrichelte Linie).

chend verhindern. Daher werden die PZT für die hier vorgestellten Messungen in Agarose aufgenommen (Massenkonzentration PZT $w_{\text{PZT}} = 0,1$ ppm).

Die Mischung aus PZT und Agarose ergibt ein festeres Gel als die Agarose allein. Wiederholte NMR-Messungen deuten jedoch darauf hin, dass sich die Probe unter Ultraschalleinfluss verändert. Hier wird eine Messreihe mit wenigen Datenpunkten vorgestellt (je Inversionszeit ein Punktpaar). Um den Einfluss der extrapolierten Werte von M_0 zu reduzieren, werden für beide Datenreihen (mit und ohne Ultraschall) beide einzelnen erhaltenen M_0 -Werte aufgenommen.

Bei den piezokeramischen Partikeln erkennt man eine leicht herabgesetzte Sättigungsmagnetisierung und eine verkürzte T_1 -Zeit unter Einfluss von resonantem Ultraschall. Diese liegen jedoch innerhalb des Fehlerintervalls der Fitfunktionen.

Setzt man den aus Gl. 1.26 verlangten Zusammenhang voraus, dass die T_1 -Zeit um denselben Faktor r abnimmt wie die Sättigungsmagnetisierung, kann man beide Magnetisierungsverläufe in Abhängigkeit voneinander optimieren. Mit $M_{z,\text{inf}}^{\text{US}}/M_{z,\text{inf}} = r$, $T_1^{\text{US}}/T_1 = r$ und $M_{z,0}^{\text{US}} = M_{z,0}$ erhält man für diese Probe $r = (95,8 \pm 4,7) \%$.

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass ein Einfluss resonanten Ultraschalls vorliegen könnte. Da jedoch die einzelnen Messpunkte deutlich streuen und die Probe sich unter Ultraschalleinfluss verändert, kann in diesem Fall zu dem statistischen Fehler ein systematischer Einfluss nicht ausgeschlossen werden.

Die kurze Relaxationszeit der PZT liegt im Bereich der Schwankungen durch unterschiedliche Verfestigung der Agarose.

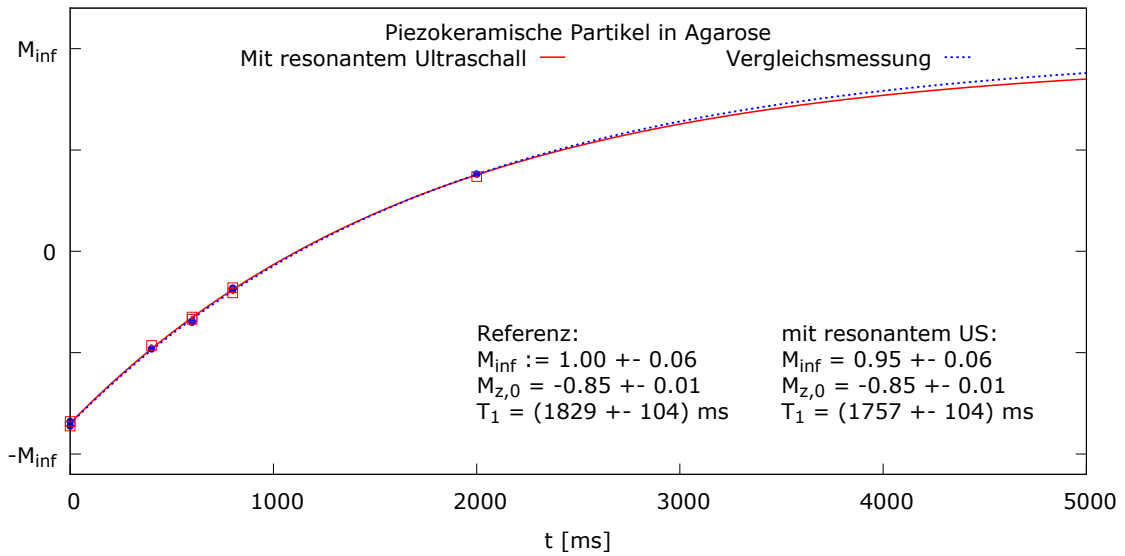


Abbildung 4.5 – Messreihe: PZT in Agarose mit resonantem Ultraschall (Quadrate, durchgezogene Linie) und ohne Ultraschall (Punkte, gestrichelte Linie).

4.4 Asymmetrische magnetische Nanopartikel

Nach dem in Abb. 1.7b dargestellten Magnetisierungsverlust in den bisherigen Experimenten mit asymmetrischen MNP wird ein schmalbandiger Ultraschalleinfluss erwartet.

Für die Messungen werden die magnetischen Nanopartikel wie in [Elm10] beschrieben vorbereitet. Die Bindung zwischen MNP und Antikörper basiert auf einer Biotin-Streptavidin-Brücke. Streptavidin ist ein Protein; aus seiner hohen Affinität zu Biotin entsteht eine der stärksten bekannten nicht-kovalenten Bindungen [Mor96]. Als Ausgangsprodukt stehen käuflich erworbene biotinierte Immunglobulin G (IgG)-Antikörper und die bereits beschriebenen MNP mit ein bis zwei Streptavidin auf der Oberfläche zur Verfügung. Die in [Elm10] verwendeten MNP besaßen die doppelte Anzahl an Bindungsstellen.

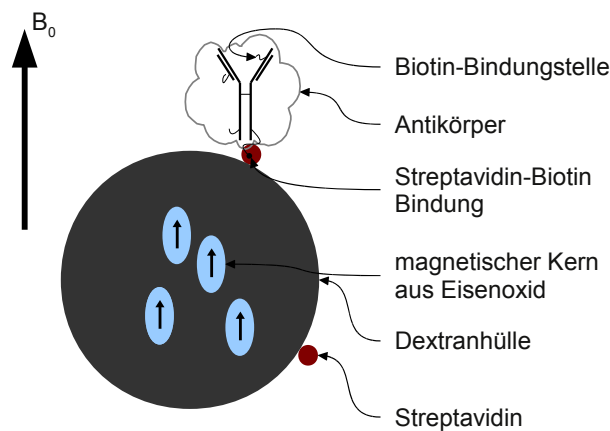


Abbildung 4.6 – Skizze: Magnetischer Nanopartikel mit Antikörper (IgG). Nicht maßstabsgetreu.

Die magnetischen Nanopartikel werden in einer Zentrifuge mit 1000 g auf eine Oberfläche aus Quarzglas sedimentiert. Nach 2 h werden Quarzglas und überstehende Flüssigkeit während des Zentrifugiervorganges von oben auf einen Permanentmagneten geführt und anschließend die Zentrifuge angehalten. Die MNP richten sich im Magnetfeldgradienten des Permanentmagneten aus und werden auf der Oberfläche festgehalten. Der Überstand wird entfernt und durch die Lösung biotinierter Antikörper ersetzt. Reaktionen der MNP sind auf der dem Glas zugewandten Seite stark gehemmt und die biotinierten IgG können nur von einer Seite an die Streptavidin auf dem MNP andocken. Die Reaktion wird nach 12 h beendet, indem der Überstand entfernt wird und das Sediment zweifach mit gesättigter Biotinlösung gewaschen wird. Anschließend wird das Sediment in Biotinlösung aufgenommen und der Magnet entfernt.

100 μl der Lösung werden unter Ultraschalleinfluss vermessen. Um nicht-resonante Einflüsse von Ultraschall auszuschließen, wird das Magnetfeld für die Vergleichsmessungen um 70 Hz verstellt. Die Empfindlichkeit der NMR-Antenne ändert sich in diesem Bereich praktisch nicht (Abb. 3.5a).

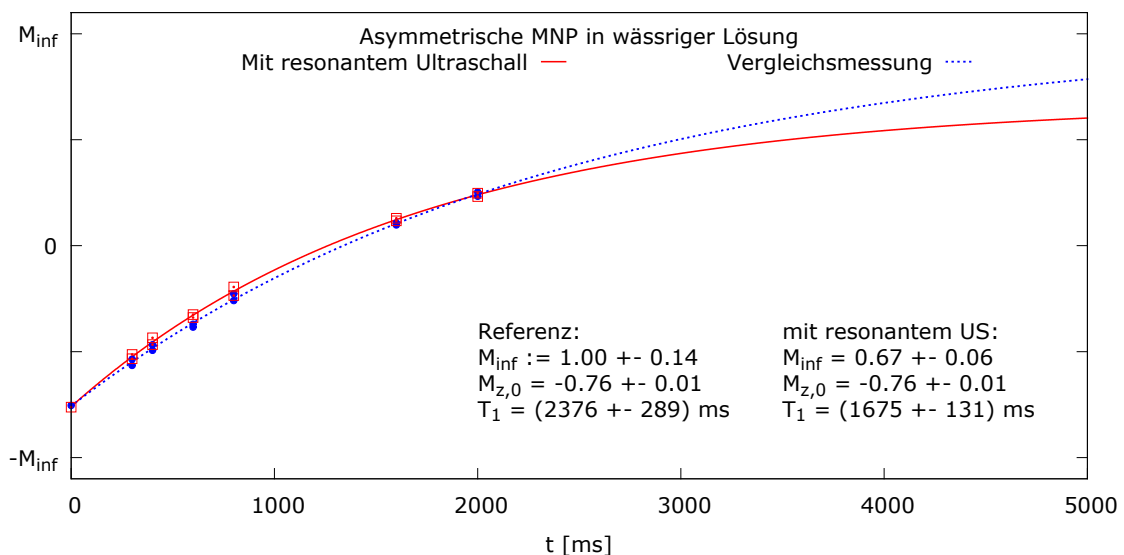


Abbildung 4.7 – Messreihe: Asymmetrische magnetische Nanopartikel in Wasser. Mit resonantem Ultraschall (Quadrate, durchgezogene Linie) und ohne Ultraschall (Punkte, gestrichelte Linie).

Die Ergebnisse sind in Abb. 4.7 dargestellt. Durch einen Vergleich der T_1 -Zeiten mit Lösungen symmetrischer MNP bekannter Konzentration lässt sich die Massenkonzentration der asymmetrischen MNP zu $w_{\text{MNP}} \approx 10^{-7}$ abschätzen. Unter Einfluss resonanten Ultraschalls wird die Sättigungsmagnetisierung auf $(67 \pm 11)\%$ vermindert und die Relaxationszeit auf $(70 \pm 10)\%$ reduziert (Gauss'sche Fehlerfortpflanzung). Das Verhältnis der beiden Größen bleibt im Rahmen der Fehler konstant, wie Gl. 1.24 verlangt.

Ergebnisse aus Einzelmessungen sind in Abb. 4.8 abgebildet. Abb. 4.8a-c zeigen das Zeitsignal nach Ende des Ultraschallpulses für $T_I = 600 \text{ ms}$. Nach dem Ultraschall ist kein FID mehr zu erkennen. Die spektrale Analyse des Zeitsignals zwischen Ende des Ultraschallpulses und 90° -Puls zeigt auch keine signifikante Erhöhung der spektralen Anteile mit

Ultraschallfrequenz (Abb. 4.8c). Ein Einfluss elektromagnetischer Übersprecher kann daher ausgeschlossen werden.

In den Abbildungen 4.8d+e sind die spektralen Komponenten der 90° -FIDs für die Inversionszeiten $T_I = 600$ ms, respektive $T_I = 2$ s dargestellt. Auf der horizontalen Achse ist die Frequenzverschiebung zur Ultraschallfrequenz angegeben. Abgebildet sind die Analyse des FIDs 70 Hz neben der Ultraschallfrequenz (gestrichelte Linie) und die des FIDs auf der Ultraschallfrequenz (dicke durchgezogene Linie).

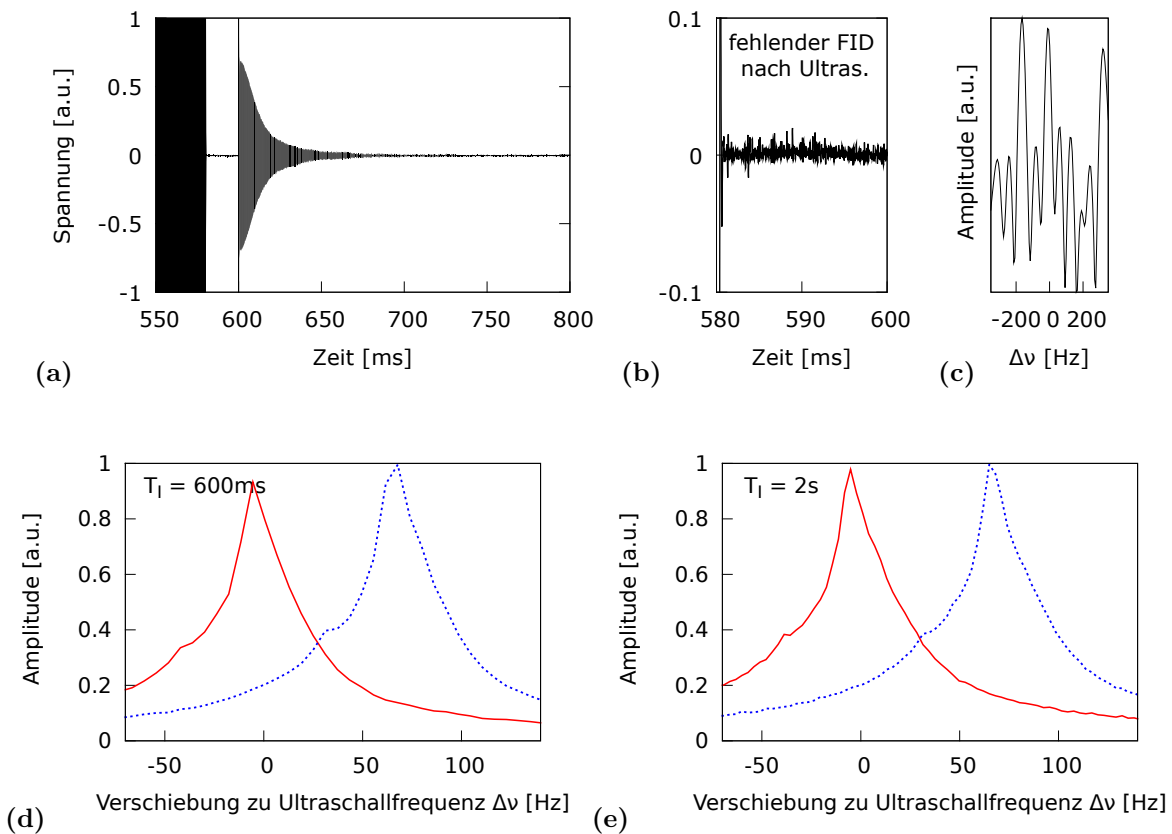


Abbildung 4.8 – Einzelne Messdaten zu Abb. 4.7: (a) Ende des resonanten Ultraschallpulses und anschließender 90° -FID. (b) Vergrößerung des Zeitsignals nach Ultraschalleinfluss. (c) Spektrale Komponenten von b). Es ist kein FID mit Ultraschallfrequenz auszumachen. (d+e) Spektrale Komponenten von 90° -FIDs bei verschiedenen Inversionszeiten: Larmorfrequenz auf Ultraschallfrequenz (durchgezogene Linie). Vergleichsmessung mit Larmorfrequenz um 70 Hz verschoben (gestrichelte Linie). Zur Auswertung wurden die Maximalamplituden beider Peaks miteinander verglichen.

Für $T_I = 600$ ms ist ein deutlichen Verlust der Magnetisierung zu erkennen, wenn die Larmorfrequenz der Protonen mit der Ultraschallfrequenz übereinstimmt. Die Halbwertsbreite des Differenzpeaks liegt bei 12 Hz (43 Hz Linienbreite FID). Dies unterstreicht die schmalbandige Kopplung zwischen Ultraschall und Kernspinsystem.

Auch bei der Einzelmessung mit $T_I = 2$ s, nach dem Nulldurchgang der Magnetisierung,

fällt ein geringer Magnetisierungsverlust auf. Das lässt sich durch die herabgesetzte Sättigungsmagnetisierung erklären (vgl. Abb. 4.7). Die Linienbreite der Differenz lässt sich aufgrund des geringen Signal-zu-Rausch Verhältnisses nicht auswerten.

4.5 Diskussion

Für die hier vorgestellten Messungen konnte eine alternative Beeinflussung des Kernspinsystems durch elektromagnetische Übersprecher, Durchmischung der Probe und nicht-resonante Beeinflussung der Relaxationsraten ausgeschlossen werden. Damit werden die in [Elm10] vorgestellten Messergebnisse und deren Interpretation, nämlich das asymmetrische MNP Ultraschall an das Kernspinsystem koppeln, bestätigt. Ein Magnetisierungsgewinn in der Nähe der Ultraschallresonanz ist nicht wieder aufgetreten (vgl. Kap. 1.3).

Die Ergebnisse weisen zum ersten Mal einen Einfluss von Ultraschall auf die Gleichgewichtsmagnetisierung und auf die Relaxationszeit des Proton-Kernspinensembles einer Wasserprobe nach. Die verwendeten magnetischen Nanopartikel haben eine geringe Beschichtung mit Streptavidin und daher im statistischen Mittel eine andere Geometrie, als die in [Elm10] verwendeten. Das verhindert einen quantitativen Vergleich der Messungen; trotzdem scheint sich auch die Größenordnung des Einflusses zu bestätigen. Die Ultraschall induzierte Wechselwirkungsrate ist vergleichbar mit der thermischen Wechselwirkungsrate $R_1^{\text{US}}/R_1 \approx 46\%$ und kann auf die asymmetrischen magnetischen Nanopartikel zurückgeführt werden.

Messungen mit den piezokeramischen Partikeln erweisen sich als schwierig, da die Probe nur über einen kurzen Zeitraum stabil ist. Einzelne Messpunkte lassen sich nicht sinnvoll auswerten. Beobachtet man jedoch den Gesamtmagnetisierungsverlauf, scheint sich ein kleiner Einfluss der PZT auf die Kopplung zwischen Ultraschall und Protonkernspinsystem herauszukristallisieren.

Die hohe Linienbreite der FIDs stammt von den MNP und von Feldinhomogenitäten in B_0 , verursacht von den ferromagnetischen Kontaktierungen der Dioden. Dies führen zu einem schlechten Signal-zu-Rausch Verhältnis bei der Analyse einzelner spektraler Komponenten. In allen Messungen kann der Magnetisierungsverlauf der Probe nur aus wenigen Messpunkten mit kurzen T_I -Zeiten rekonstruiert werden, da der Ultraschallemitter keine längere Leistungsabgabe erlaubt. Infolgedessen sind Sättigungsmagnetisierung und Längsrelaxationszeit der angepassten Kurve stark korreliert. Die geringe Statistik und hohe Korrelation der Fitparameter werden von den großen Fehlern der angepassten Kurve wiedergegeben. Diese Fehler sind jedoch nur noch statistischer Natur. Systematische Fehler sind bei den hier vorgestellten Ergebnissen im Rahmen der Messgenauigkeit nicht mehr zu erwarten.

Der große Einfluss von Ultraschall auf die Längsrelaxation der Lösung mit asymmetrischen magnetischen Nanopartikeln verspricht eine mögliche Anwendung in der Magnetresonanztomographie. Der dortige Einsatz resonanten Ultraschalls wird im nächsten Kapitel untersucht werden.

5 Aufbau zur Messung am Magnetresonanztomographen

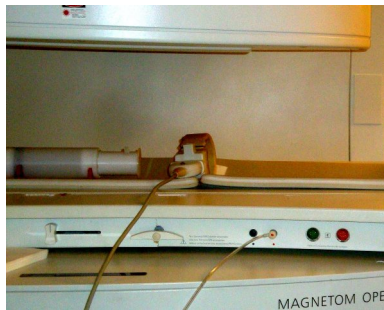


Abbildung 5.1 – *Photo: oben und unten sind die verkleideten Polschuhe des Niederfeldtomographen zu erkennen. Auf der Liege steht der Messaufbau (links) und die Empfangsspule (Mitte), die normalerweise für Knie- und Ellenbogen-Aufnahmen eingesetzt wird. Für die Aufnahmen wird sie von rechts über den Aufbau geschoben.*

Eine besonders interessante Anwendung für Ultraschall induzierte Relaxation ist die Magnetresonanztomographie (MRT). Doch Messungen wie am NMR-Spektrometer ließen sich mit einem Magnetresonanztomographen kaum durchführen, ohne ihn komplett neu zu konzipieren. Eine Abschirmung des Tomographen vom Ultraschallsender ist schwerlich umzusetzen und die MRT-Elektronik ist hoch empfindlich gegenüber elektromagnetischen Wellen auf der Larmorfrequenz der Kerne. So wird der Betrieb eines Ultraschallemiters auf Larmorfrequenz praktisch aussichtslos. Zusätzlich ist die Eindringtiefe von hochfrequentem Ultraschall in Gewebe äußerst beschränkt, so dass sich Untersuchungen auf oberflächennahe Bereiche beschränken müssten (vgl. Abb. 5.2).

Auf der anderen Seite verspricht Ultraschall induzierte Relaxation eine Unterscheidung von Gewebe aufgrund vollkommen neuer Parameter als die thermisch induzierte Relaxation. Ein schnell schaltbarer Kontrast ließe sich in Differenzbildern auch bei geringer Amplitude leicht detektieren und der Wechselwirkungsmechanismus zwischen Ultraschall und Kernspinsystem ließe Raum für neuartige Kontrastmittel, die je nach ihrer Umgebung spezifisch auf den Ultraschall reagieren.

Zum Abschluss der Arbeit soll ein Aufbau vorgestellt werden, der es erlaubt in herkömmlichen Magnetresonanztomographen Messungen mit resonantem Ultraschall durchzuführen. Dazu wird das stark nicht-lineare Verhalten weicher Materie genutzt, um Ultraschallwel-

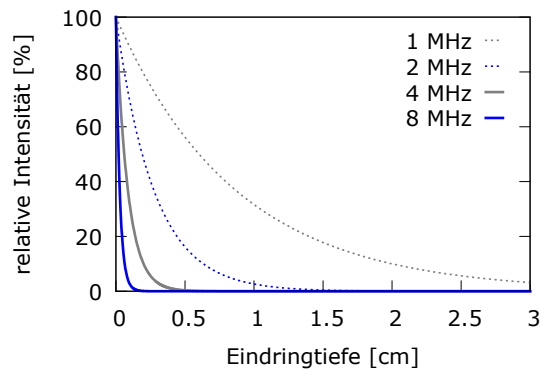


Abbildung 5.2 – Intensitätsverlauf einer planen Ultraschallwelle beim Durchdringen von Gewebe [Var04]

lenzüge auf der NMR-Resonanz als Oberwelle zu erzeugen, während der Ultraschallemitter mit einer niedrigeren Frequenz schwingt, die den Tomographen nicht beeinflusst.

5.1 Ultraschallemitter

Einsatzbereich

Es steht ein offener Niederfeldtomograph mit einem Magnetfeld $B_0 = 0,2 \text{ T}$ ($\frac{\omega L}{2\pi} = 8,25 \text{ MHz}$) zur Verfügung. Das Magnetfeld wird durch Kupferspulen in Helmholtzgeometrie erzeugt, die um einen Polschuh aus Eisen gewunden sind. Eine elektronische Steuerung stabilisiert das Magnetfeld auf $\gamma\Delta B_0 \approx \pm 20 \text{ Hz}$ in einer Minute und $\gamma\Delta B_0 \approx \pm 200 \text{ Hz}$ am Tag. Das Magnetfeld wird daher vor jeder Messung neu bestimmt.

Anforderungen

Der Ultraschallemitter soll die Bildgebung des Tomographen nicht erheblich stören, es sollen aber trotzdem Ultraschallwellenzüge auf der NMR-Resonanz auftreten. Daher werden folgende Anforderungen an den Emitter gestellt:

- Ausreichend hohe Schalleistung, um Oberwellen zu erzeugen.
- Probe nicht im Nahfeld des Emitters, um definierte Schallbedingungen zu erzeugen.
- Gute elektromagnetische Abschirmung, um nicht als Antenne für Störsignale zu dienen.
- Wenige elektrisch leitende Komponenten, um B_1 -Feld nicht zu beeinflussen.
- Keine ferroelektrischen Eigenschaften, um B_0 -Homogenität zu wahren.

- Harmonisch schwingen, um keine elektromagnetischen Oberwellen auf der NMR-Resonanz zu formen.

Es wird ein Ultraschallemitter aus Bleizirkonattitanat (PZT) gewählt, einem Material mit hohen piezoelektrischen Konversionskoeffizienten ($W_{mech}^{out}/W_{el}^{in} \approx 0,6$), das auch für Schallerzeugung im Megahertz-Bereich eingesetzt werden kann. Um eine möglichst harmonische Schwingung zu erhalten, soll der Emitter in seiner Grundmode auf halber NMR-Frequenz betrieben werden (Dicke $d_{PZT} = \lambda/2$). Schwingungen auf der NMR-Frequenz ($d_{PZT} = \lambda$) sind dann nicht mit einer makroskopischen Ladungstrennung des Kristalls verbunden und erzeugen insbesondere keine störenden elektrischen Felder.

Das Schallnahfeld eines Emitters reicht bis zu seinem Fokus und ist durch eine kompliziert strukturierte Intensitätsverteilung gekennzeichnet. Eine Plexiglaslinse soll das Schallfeld fokussieren und das Nahfeld verkürzen. Die Fokussierung erlaubt außerdem den Einsatz einer großflächigen Piezokeramik, so dass sich die Leistungsabgabe auf eine große Fläche verteilt und thermische und mechanische Belastungen des Emitters gering bleiben.

Herstellung und Aufbau

Aus dem Magnetfeld des Tomographen folgt eine gewünschte Resonanz der Piezokeramiken von 4,15 MHz. Diese sind aufgrund ihrer geringen Dicke und Stabilität nicht ohne weiteres mit dem verlangten Durchmesser (einige cm) erhältlich und wurden daher vor Ort hergestellt. Als Basis diente ein gesintertes und polarisiertes 2,5 MHz-PZT-Plättchen ($\varnothing = 50$ mm) mit einer Dicke von 0,85 mm, die auf 512 μm reduziert werden sollte.

Die Bearbeitung der spröden Keramik unter Einhaltung der μm -Toleranzen bezüglich Dicke und Planparallelität wurden nach [Wol10] durchgeführt. Dazu wurde zunächst die elektrisch leitende Schicht des Plättchens einseitig entfernt. Die Keramik wird in eine speziell entworfene Halterung aufgenommen, die sie großflächig stabilisiert und ein planparalleles Abschleifen mit einer CNC-Fräsmaschine erlaubt. Anschließend wird sie mit 20 nm Chrom und 20 nm Silber neu kontaktiert (Abb. 5.3a).

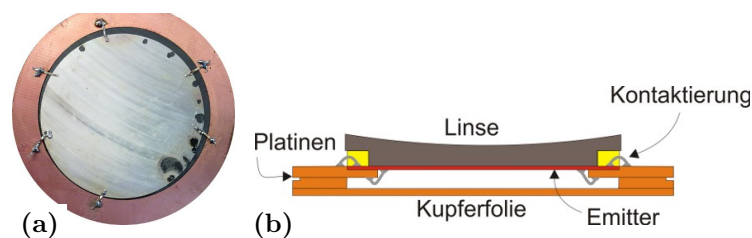


Abbildung 5.3 – (a) Neu beschichtete Piezokeramik. Man sieht durch die silberne Beschichtung noch Schleifspuren und am Rand das schwarze Bleizirkonattitanat. Die Keramik ist bereits mit der obersten Platine aus b) verklebt. (b) Gesamtaufbau des Emitters: Die Linse fokussiert den Schall in Wasser in 23 cm Abstand. Der Hohlraum enthält Luft, so dass die gesamte Schallintensität in Richtung der Linse emittiert wird.

Der Aufbau des Emitters inklusive der fokussierenden Linse ist in Abb. 5.3b zu sehen. Um elektromagnetische Störungen so gering wie möglich zu halten, wird eine beidseitig mit Kupfer-

fer beschichtete Leiterplatine als Stegleitung eingesetzt. Die Piezokeramik kann von allen Seiten aus kontaktiert werden. Dabei dienen die äußere Seite der Platine und die Kupferfolie als elektrische Masse. Der Hohlraum enthält Luft und ist wasserdicht verschlossen, so dass durch den hohen Impedanzsprung wenig Schallenergie in diese Richtung abgegeben werden kann.

Der Gesamtaufbau für Messungen im Tomographen ist in Abb. 5.4a dargestellt. Das Schallfeld weist im Fokus eine Spitzenintensität von 130 W/cm^2 mit einem Fokusdurchmesser von etwa zwei Millimetern auf (Abb. 5.6c). Die Schallfeldmessungen wurden an der Rhein-Ruhr-Universität Bochum mit Unterstützung von Martin Mienkina aus der Arbeitsgruppe Georg Schmitz durchgeführt.

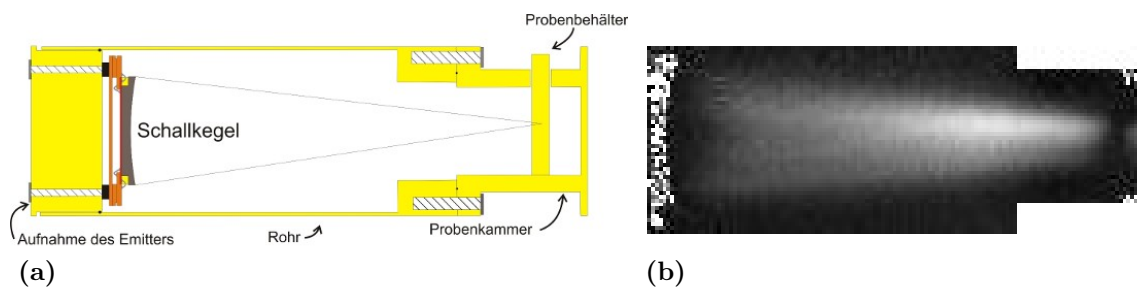


Abbildung 5.4 – (a) Gesamtaufbau für Messungen im Tomographen. (b) Ultraschall bewegt aufgrund seines Schallstrahlungsdruckes Wasser. Die Bewegung ist im MRT-Phasenbild eines 1,5 T-MRT hell dargestellt.

Um nachzuweisen, dass auch im Probenbehälter Schall wirkt, wurden Microbubbles in Agarose aufgenommen und diese im Probenbehälter zum Erstarren gebracht. Bei starker Dekompression, wie sie in der Unterdruckphase der Schallwelle auftritt, dehnen sich die Microbubbles aus und platzen. Die Agarose dient dazu, die Microbubbles in ihrer Position zu halten. In Abb. 5.5b ist der Bereich zu erkennen, in dem die Microbubbles durch 10 min Ultraschall zerstört wurden.

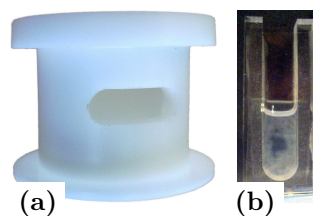


Abbildung 5.5 – (a) Probenkammer (b) Probenbehälter mit Probe (Microbubbles in Agarose) nach Messung mit Ultraschall. Man erkennt einen dunklen Bereich in dem Ultraschall gewirkt hat und die Microbubbles zerstört hat.

5.2 Frequenzvervielfachung

Zur Charakterisierung des Schallfeldes wurden im Fokus der Linse die Druckschwankungen im Wasser mit einem Hydrophon aufgenommen. Um Messartefakte durch Schwingungsresonanzen des Hydrophons zu vermeiden, wurden in allen Abbildungen Frequenzkomponenten jenseits des Kalibrationsbereiches des Hydrophons (0 – 20 MHz) entfernt. In Abb. 5.6a ist gut zu erkennen, dass sich Wasser der Kompression stark widersetzt, der Dekompression leicht nachgibt und dadurch hohen nicht-linearen Charakter besitzt. Abb. 5.6b zeigt den Druckverlauf während einzelner Ultraschallperioden und Abb. 5.7a das Frequenzspektrum im Kalibrationsbereich des Hydrophons.

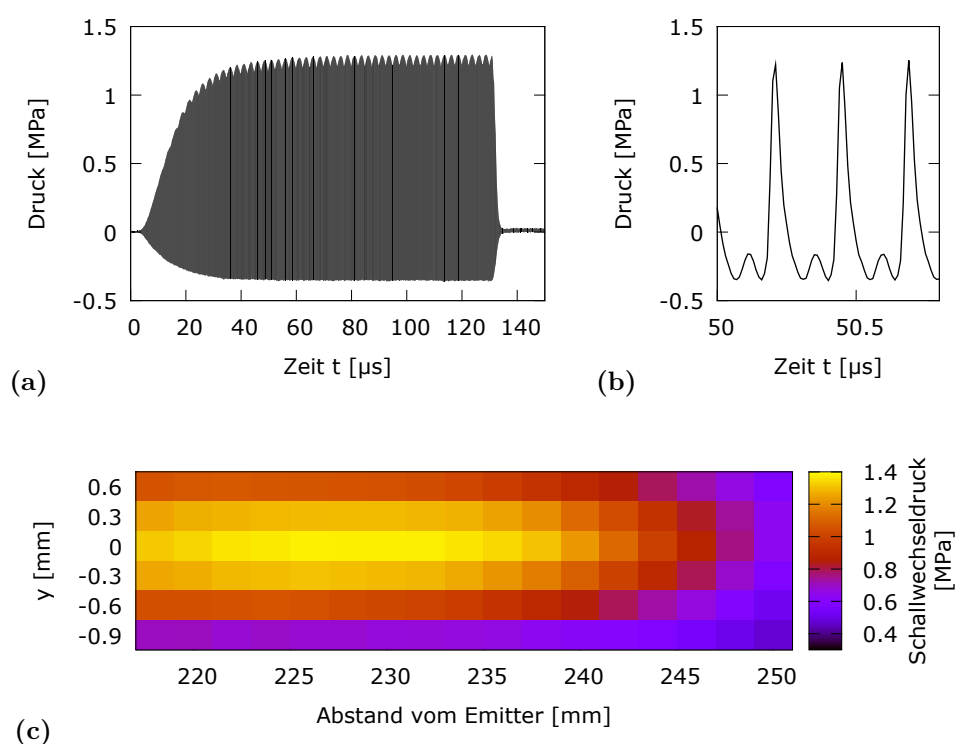


Abbildung 5.6 – Schallpuls im Fokus des Ultraschallemiters.

Es treten 30 % des Schallwechseldruckes P in der ersten Oberwelle auf; das entspricht einer Intensität $I = P^2/Z \approx 10 \text{ W/cm}^2$ (Schallimpedanz $Z = 1,5 \times 10^6 \text{ s kg}^{-1} \text{ m}^{-1}$). Im Fokus steht dieselbe Schalleistung zur Verfügung wie in dem hier vorher dargestellten NMR-Aufbau.

5.3 Betrieb im Tomographen

Ultraschall soll während der Bildgebung mit einer Inversion-Recovery-Sequenz im Niederfeldtomographen eingesetzt werden. Wie in den Experimenten im Spektrometer wird die

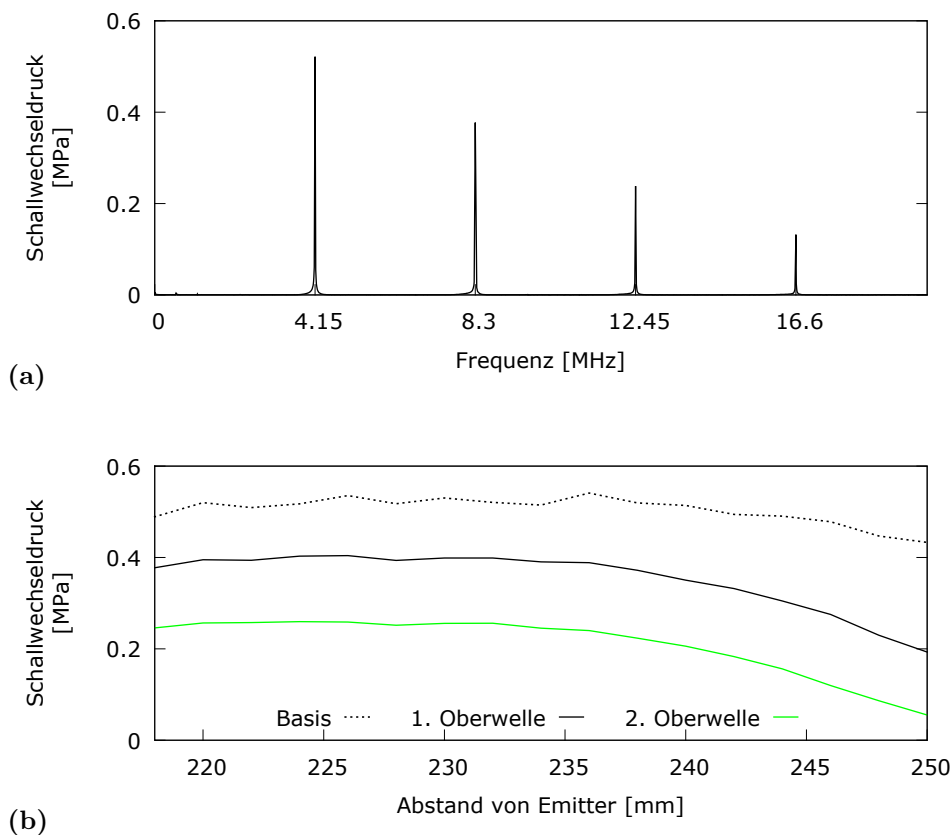


Abbildung 5.7 – Schallfeldverteilung des Ultraschallmitters entlang der Ausbreitungsrichtung. (a) Voxel mit maximaler Ultraschallintensität ($x = y = 0, z = 23$ cm). (b) Entlang der Schallachse ($x = y = 0$), aufgeteilt in die spektralen Anteile.

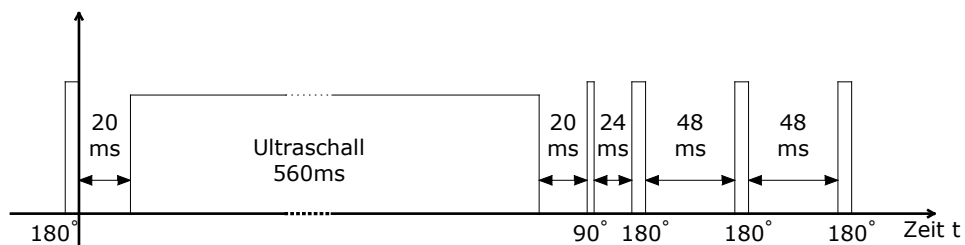


Abbildung 5.8 – Pulssequenz des Kernspintomographen. Länge der HF-Pulse nicht maßstabsgetreu.

Probe nach dem Inversionspuls bis zum Auslesezeitpunkt mit Ultraschall bestrahlt. Die Auslese findet durch einen 90° -Puls statt, dem mehrere 180° -Pulse folgen, um Spin-Echos zu formen (s. Abb. 5.8). Durch Auswertung aller Echos gewinnt man am Signal-zu-Rausch Verhältnis.

Synchronisation

Die Aktivierung des Ultraschallemitters muss zeitlich auf die Messesequenz abgestimmt sein. Da der Tomograph keine Echtzeit-Informationen über seine Pulsfolge ausgibt, wird auf ein Verfahren zurückgegriffen, das in [Rad09] eingesetzt wurde: Eine Leiterschleife in der Nähe des Tomographen empfängt die HF-Signale des Tomographen. Diese werden in Echtzeit ausgewertet und die Ultraschallansteuerung mit ihnen synchronisiert.

Entstörung

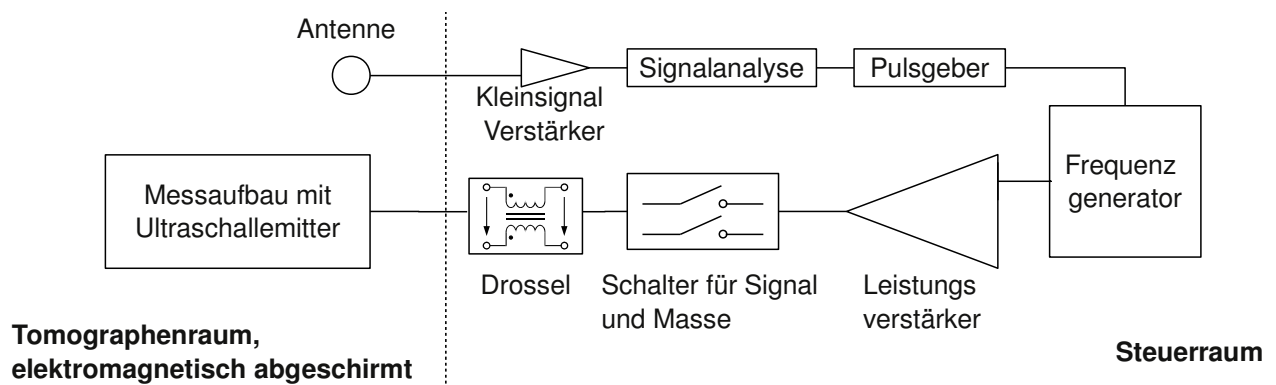


Abbildung 5.9 – Schaltskizze für die Bildentstörung. Der Schalter trennt den Ultraschallemitter galvanisch vom Breitbandverstärker solange kein Leistungssignal anliegt. Die stromkompensierte Drossel unterdrückt HF-Störungen, die von der Masse des Kabels eingefangen werden.

Obwohl der Betrieb des Ultraschallemitters im 1,5 T-Tomographen diesen nicht beeinträchtigt, treten im Niederfeldtomographen erhebliche Störungen auf. In 5.10a ist ein Querschnitt durch den Probenbehälter zu sehen, ohne dass der Ultraschallemitter elektrisch angeschlossen wurde. Das Bild ist nahezu ungestört. Sobald jedoch die elektrische Verbindung zwischen dem Ultraschallemitter und dem HF-Leistungsverstärker hergestellt ist, wird das Bild sehr verrauscht (Abb. 5.10b). Durch die in Abb. 5.9 dargestellten Komponenten kann das Rauschmaß erheblich unterdrückt werden (Abb. 5.11a). Wenn Ultraschall zwischen 180° und 90° -Puls eingeschaltet wird, verringert sich die Ausleuchtung des Bildes insgesamt etwas. Die Kontrast gespreizte Differenz ist in Abb. 5.11c zu sehen. Wird der Ultraschall jedoch während irgendeiner der HF-Pulse eingesetzt, wird die Bildgebung erheblich gestört (Abb. 5.10c).

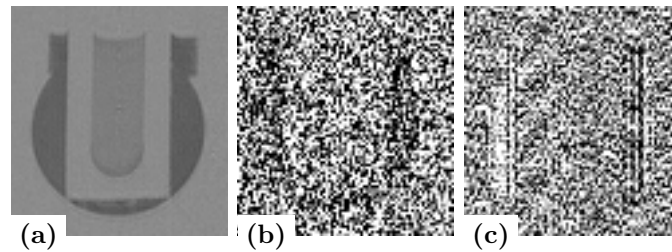


Abbildung 5.10 – Schnitte durch das Probenvolumen: (a) keine elektrische Verbindung des Aufbaus. (b) Emitter direkt an Breitbandverstärker angeschlossen. (c) Bildgebung wie in Abb. 5.11. Ultraschall während der Auslesepulse.

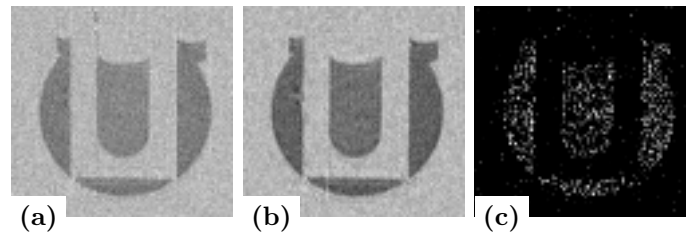


Abbildung 5.11 – Schnitte durch das Probenvolumen: (a) ohne Ultraschall, (b) Ultraschall während der Relaxationszeit, (c) Kontrast gespreiztes Differenzbild.

Einfluss des Schalls in Wasser

Messungen in Wasser zeigen, dass Ultraschall einen starken Einfluss auf die Magnetisierung einzelner Voxel hat (Abb. 5.12). Dieser Einfluss ist eindeutig der Ultraschall induzierten Bewegung des Wassers im Probenbehälter zuzuordnen. Der Inversionspuls invertiert nur die Magnetisierung der Wasserschicht in Bildebene. Strömung transportiert Magnetisierung aus anderen Probenbereichen in die Bildebene und wird dort dargestellt.

Abb. 5.12 zeigt oben MRT-Aufnahmen quer zur Ultraschallrichtung. Die Bilder sind entlang des Schallstrahls im Abstand von 4 mm aufgenommen, das vierte Bild zeigt den Querschnitt an dem Ort, an dem sonst das Probenvolumen untergebracht ist. Unten sind dieselben Schnitte gemacht worden, jedoch ist eine Wasserprobe eingesetzt worden. Am Ort der Probe und im Bild 4 mm danach ist kein Ultraschalleinfluss mehr zu erkennen. Das liegt an der das Probenvolumen abgrenzenden Mylarfolie, die den Wasserfluss unterbricht.

Die gemessene hohe Magnetisierung stammt von Probenbereichen, deren Magnetisierung durch den Inversionspuls nicht betroffen wurde (Schichtauswahl des Tomographen). Protonen mit Gleichgewichtsmagnetisierung strömen, durch Ultraschall getrieben, in den Messbereich und tragen dort zur Gesamtmagnetisierung bei.

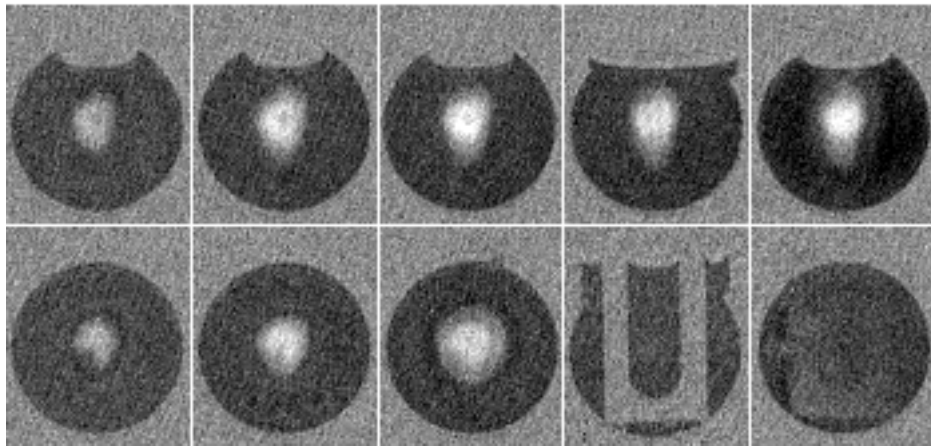


Abbildung 5.12 – Querschnitt durch das Probenvolumen senkrecht zum Schallstrahl. Die Bilder sind entlang des Schallstrahls im Abstand von 4 mm aufgenommen, das vierte Bild zeigt den Querschnitt an dem Ort, an dem das Probenvolumen installiert werden kann. In der ersten Zeile wurde kein Probenvolumen eingesetzt, in der Zeile darunter ist eine Wasserprobe eingesetzt worden.

5.4 Diskussion

Die Experimente zeigen, dass es möglich ist, Ultraschallwellenzüge auf der Resonanzfrequenz des Tomographen zu erzeugen. Aus Hydrophonmessungen können die spektralen Anteile der Ultraschallwelle im Fokus des Emitters rekonstruiert werden (Abb. 5.7a). Aufgrund des stark nicht-linearen Charakters von Wasser treten dort Oberwellen vom Ultraschall mit der Larmorfrequenz der Protonen auf. Die Amplitude der Oberwellen ist mit der Grundwelle aus den zuvor vorgestellten NMR-Experimenten vergleichbar und verspricht, dass ein ähnlicher Einfluss auf das Kernspinensemble möglich ist wie in den Messungen am Spektrometer.

Störungen der MRT-Aufnahmen lassen sich auf thermisches Rauschen der Verstärkerendstufe und auf eingefangene HF-Signale durch die Kabelzuführungen zurückführen. Während beim 1,5 T-Tomographen die Entstörung gut gelungen ist (Abb. 5.4b), gelingt dies am Niederfeldtomographen nicht zuverlässig. Dabei spielt sicherlich eine Rolle, dass die geringe Polarisierung des Kernspinensembles im Niederfeldtomographen zu einem geringen Signal-zu-Rausch Verhältnis führt und kleine zusätzliche Störungen das Bild schon stark beeinflussen. Man erkennt jedoch, dass der Einsatz von Ultraschall das Bildgebungsverfahren nicht weiter beeinflusst (Abb. 5.11). Trotzdem bleibt eine Anwendung resonanten Ultraschalls zunächst Niederfeldtomographen vorbehalten, da hochfrequente Ultraschallwellen kaum noch in das Gewebe eindringen.

Strömungen in der Probe führen bei Messungen am Magnetresonanztomographen zu einer scheinbar erhöhten Relaxationsrate. Wird die Strömung unterbrochen verschwindet der Einfluss des Ultraschalls (Abb. 5.12). Solche Strömungen können einen eventuell vorhandenen resonanten Einfluss des Ultraschalls auf die Kernmagnetisierung überlagern. In Gewebe ist ein solcher Effekt jedoch nicht zu erwarten.

Prinzipiell ist es möglich, Messungen mit Ultraschallwellenzügen auf der Resonanzfrequenz des Kernspintomograph durchzuführen. Eine elektronische Stabilisierung des Stromflusses

durch die Kupferspulen ist mit der benötigten relativen Genauigkeit von 10^{-6} schwer umzusetzen. MRT-Geräte, die ihr Magnetfeld durch supraleitende Spulen erzeugen, bieten ein deutlich stabileres Magnetfeld. An solchen Tomographen sind Experimente mit resonantem Ultraschall Erfolg versprechend.

6 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden ausführlich die messtechnischen Besonderheiten der Kombination von Ultraschall und NMR untersucht und Lösungen vorgeschlagen, die eine zuverlässige Messung von Ultraschall induzierter Relaxation zulassen. Anhand des optimierten Aufbaus wurden wässrige Proben mit magnetischen Nanopartikeln, Microbubbles und piezokeramischen Partikeln untersucht. Dabei konnte ein schmalbandiger Einfluss des Ultraschalls auf das Relaxationsverhalten nachgewiesen werden, wenn die magnetischen Nanopartikel asymmetrisch präpariert sind. Für eine Anwendung in der Magnetresonanztomographie wurde ein Aufbau vorgestellt, der das nicht-lineare Antwortverhalten von Wasser und weicher Materie nutzt, um Ultraschallwellenzüge auf der Resonanzfrequenz der Protonen zu erzeugen.

Im Gegensatz zu Festkörpern werden Flüssigkeiten beim Einsatz von Ultraschall durchmischt. In inhomogenen B_0 - und B_1 -Feldern führt dies zu scheinbaren Magnetisierungsänderungen der Probe, was sowohl im NMR-Spektrometer wie auch im Magnetresonanztomographen deutlich beobachtet werden konnte. Elektromagnetische Übersprecher beim Einsatz *resonanten* Ultraschalls können die Kernmagnetisierung auf eine Weise beeinflussen, die messtechnisch kaum von der Wirkung des Ultraschalls unterschieden werden kann.

Während den Einflüssen von Durchmischung der Probe mit entsprechend hoher Feldhomogenität leicht begegnet werden kann, verlangt die Vermeidung elektromagnetischer Übersprecher besondere Sorgfalt bei der Gestaltung des Aufbaus. Als Indikator für eine Beeinflussung durch Übersprecher kann ein dem Ultraschallpuls folgender freier Induktionszerfall (FID) dienen. Der Indikator erlaubt, unterschiedliche Strategien zur Reduktion des elektromagnetischen Übersprechers zu bewerten. Zur Reduktion des Übersprechers wurden eine Torus-NMR-Antenne, eine Interferenzantenne, eine Totschaltung der NMR-Antenne oder eine Abschirmung untersucht. Ein Einfluss des Übersprechers kann durch die Kombination aus Totschaltung und Abschirmung im Rahmen der Messgenauigkeit ausgeschlossen werden.

7 Diskussion

Die Suche nach weiteren Mechanismen für Ultraschall induzierte Relaxation in Flüssigkeiten bleibt eine spannende Aufgabe. Nun steht eine Methode zur Verfügung, die es erlaubt diesen Einfluss auch in Flüssigkeiten empfindlich zu vermessen.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Zugabe asymmetrischer magnetischer Nanopartikel (MNP) zu einer wässrigen Probe eine schmalbandige Kopplung zwischen Ultraschall und Kernspinsystem erlaubt. Insbesondere wurde schon bei biologisch verträglichen Ultraschallintensitäten eine Herabsetzung der Sättigungsmagnetisierung auf etwa 70 % beobachtet. Dadurch eignet sich der Relaxationsmechanismus auch als Kontrastmechanismus in der Magnetresonanztomographie, zumal MNP bereits ein etabliertes Kontrastmittel in der medizinischen Bildgebung sind [Na09, Lau08]. Der Kontrastmechanismus verspricht solche Eigenschaften abzubilden, die die Beweglichkeit der MNP beeinflussen, z.B. die Mikroviskosität der Umgebung der MNP oder eine Reaktion der auf der Oberfläche der MNP gebundenen organischen Moleküle.

Für den Einsatz am Magnetresonanztomographen wurde ein Aufbau entwickelt, der Ultraschallwellenzüge auf der Resonanzfrequenz des Tomographen erzeugt, ohne diesen in seiner Funktionsweise erheblich zu beeinflussen. Die Dämpfung hochfrequenten Ultraschalls in Gewebe legt zunächst einen Einsatz dieser Technik am Niederfeldtomographen nahe. Durch geschickte Fokussierung und Nutzung höherer Harmonischer der Ultraschallwelle kann trotzdem ein Einsatz an Tomographen mit höherem Magnetfeld möglich werden. Der zur Verfügung stehende Tomograph liefert kein ausreichend konstantes Magnetfeld, um Resonanzmessungen durchzuführen, das Funktionsprinzip der Ultraschallerzeugung im Tomographen konnte jedoch nachgewiesen werden.

Die in dieser Arbeit erzielten Ergebnisse zählen zu den ersten Messungen, in denen Relaxation durch resonanten Ultraschall in wässriger Lösung beobachtet wurde. Die vorgestellten Wechselwirkungsmechanismen zwischen Ultraschall und Kernspinsystem basieren auf ersten Versuchen zur Probenpräparation. Mit asymmetrischen Nanopartikeln konnte nachgewiesen werden, dass ein Kopplungsmechanismus besteht; eine genauere Untersuchung oder Optimierung dessen wurde hier nicht durchgeführt. Auch bei den piezokeramischen Partikeln finden sich Hinweise auf eine mögliche Kopplung, es bedarf jedoch einer ausgefeilteren Probenvorbereitung, um verlässliche Ergebnisse zu erzielen.

Ein besonders vielversprechender Ansatz für die Kopplung von Ultraschallwelle an Kernspinsystem liegt im Einsatz spezieller Microbubbles. Microbubbles sind ein bewährtes Kontrastmittel in der Ultraschalldiagnostik [Qua07] und können unter Ultraschalleinfluss stark

nichtharmonische Schwingungen durchführen [Pos06]. Das macht sie interessant für die effizienten Oberwellenerzeugung in der Magnetresonanztomographie. Da die Microbubbles mit Eisenoxid-Kernen in der Hülle ausgestattet werden können [Yan09], stellen sie voraussichtlich einen eigenen Wechselwirkungsmechanismus zwischen Ultraschallwelle und Kernspinsystem zur Verfügung.

Wechselwirkungen zwischen Ultraschall und Kernspinsystem werden stark von der Molekülbeweglichkeit in der Probe beeinflusst und ihre Untersuchung verspricht Einsicht in die mikroskopische Dynamik einer Flüssigkeit. Aber auch Reaktionen an der Oberfläche der kopplenden Teilchen können möglicherweise beobachtet werden. Letzteres stellt insbesondere eine Anwendung in der Magnetresonanztomographie in Aussicht, die es erlaubt Stoffwechsel und Gewebe auf Basis neuer Parameter zu untersuchen.

Literaturverzeichnis

- [Abr61] Anatole Abragam. *Principles of Nuclear Magnetism*. Oxford University Press 1961.
- [Ale80] A. V. Alekseev und U. Kh. Kopvillem. Pseudospin quantum acoustics in liquids. *Ultrasonics* **18**(2): 76–80 (Mar. 1980).
- [Alp54] Ralph A. Alpher und Robert J. Rubin. Magnetic dispersion and attenuation of sound in conducting fluids and solids. *J. Acoust. Soc. Am.* **26**(3): 452–453 (1954).
- [Ant76] G. L. Antokolsky, V. S. Baranov, und E. M. Iolin. Acoustic paramagnetic-resonance in an aqueous-solution of fremys salt. *Jetp Letters* **23**: 629–632 (1976).
- [Bol93] D. I. Bolef und R. K. Sundfors. *Nuclear Acoustic Resonance*. Academic Press, Boston 1993.
- [Bow64] L. O. Bowen. nuclear magnetic acoustic resonance in non-viscous liquids. *Br. J. Appl. Phys.* **15**: 1451–1452 (1964).
- [Bow66] L. O. Bowen. Nuclear magnetic acoustic resonance and debye vibrational potentials in non-viscous liquids. *Proc. Phys. Soc.* **87**: 717–720 (1966).
- [Elm10] Nouri Mokhtar Elmiladi. *Proton Spin-Lattice Relaxation in Colloidal Aqueous Solutions with Resonant Ultrasound*. Dissertation, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Jan. 2010.
- [Fuk81] E. Fukushima und S. B. W. Roeder. *Experimental pulse NMR*. Addison-Wesly, Reading, MA 1981.
- [Ger87] I. P. Gerathanassis. Methods of avoiding the effects of acoustic ringing in pulsed fourier transform nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **19**: 267–329 (1987).
- [Hey10] Matthias Heyden, Jian Sun, Stefan Funkner, Gerald Mathias, Harald Forbert, Martina Havenith, und Dominik Marx. Dissecting the thz spectrum of liquid water from first principles via correlations in time and space. *PNAS* **107**(27): 12068–12073 (July 2010).

- [Höh07] Christian Höhl, Nouri Elmiladi, Andre Engelbertz, Maurice Schlichtenmayer, Fritz Vögtle, und Karl Maier. Detailed studies of proton nmr relaxation times in the presence of magnetic nanoparticles. mar 2007.
- [Hom90] J. Homer und S. U. Patel. Preliminary observations on high-resolution nuclear-magnetic-resonance for liquids subjected to ultrasound. *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **86**: 215–216 (Jan. 1990).
- [Iol73] E. M. Iolin. Effect of rotational diffusion on acoustic paramagnetic resonance in liquids. *Journal of Physics C: Solid State Physics* **6**: 3469–3477 (May 1973).
- [Iol78] E. M. Iolin, VV KOZLOV, Antokolsky GL, und VS BARANOV. Acoustic paramagnetic-resonance line formation in a liquid induced by anisotropic spin-lattice interactions. *JETP* (1978).
- [Jah10] Fahimeh Jahanbaksh. *Magnetische Nanopartikel in Gewebe – MRT-Kontrast durch resonanten Ultraschall*. Diplomarbeit, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Apr. 2010.
- [Jun95] Chu W. Jung und Paula Jacobs. Physical and chemical properties of superparamagnetic iron oxide mr contrast agents: Ferumoxides, ferumoxtran, ferumoxsil. *Magn. Reson. Imaging* **13**(5): 661–674 (1995).
- [Kas52] A. Kastler. Quelques reflexions a propos des phenomenes de resonance magnetique dans le domaine des radiofrequences. *Experimentia* **8**(1): 1–9 (1952).
- [Kas95] A. Kassner, R. Bannerman, und R. A. Lerski. Acoustic effects in nmr experiments. *Physica Medica* (1995).
- [Kes62] A. R. Kessel. Effect of motion on acoustic resonance. *Fiz. Metal. Metalloved.* **13**: 801–807 (1962).
- [Kow06] J. Kowalewski und L. Mäler. *Nuclear Spin Relaxation in Liquids: Theory, Experiments, and Applications*. CRC Press, Tayler & Francis Group, New York 2006.
- [Lau73] P. C. Lauterbur. image formation by induced local interactions - examples employing nuclear magnetic-resonance. *Nature* **242**(5394): 190–191 (1973).
- [Lau08] Sophie Laurent, Delphine Forge, Marc Port, Alain Roch, Caroline Robic, Luce Vander Elst, und Robert N. Muller. Magnetic iron oxide nanoparticles: Synthesis, stabilization, vectorization, physicochemical characterizations, and biological applications. *Chem. Rev.* **108**: 2064–2110 (2008).
- [Men10] J. Mende, N. Elmiladi, C. Höhl, und K. Maier. Nuclear acoustic resonance in fluids using piezoelectric nanoparticles. *Journal of Magnetic Resonance* **203**(2): 203 – 207 (2010).
- [Mil09] Parker H. Mills und Eric T. Ahrens. Enhanced Positive-Contrast Visualization of Paramagnetic Contrast Agents Using Phase Images. *Magn. Reson. Med.* **62**: 1349–1355 (Nov. 2009).

- [Mit09] Anthony K. Mittermaier und Lewis E. Kay. Observing biological dynamics at atomic resolution using NMR. *Trends Biochem. Sci.* **34**: 601–611 (Dec. 2009).
- [Mor96] E. Morag, E. A. Bayer, und M. Wilchek. Reversibility of biotin binding by selective modification of tyrosine in avidin. *Biochem.* **316**: 193–199 (1996).
- [Na09] Hyon Bin Na, In Chan Song, und Taeghwan Hyeon. Inorganic Nanoparticles for MRI Contrast Agents. *Adv. Mater.* **21**: 2133–2148 (JUN 5 2009).
- [Pos06] M Postema und G Schmitz. Bubble dynamics involved in ultrasonic imaging. *Expert Rev. Mol. Diagn.* **6**: 493–502 (May 2006).
- [Qua07] Emilio Quaia. Microbubble ultrasound contrast agents: an update. *Eur. Radiol.* **17**: 1995–2008 (Aug. 2007).
- [Rab38] I. I. Rabi, J. R. Zacharias, S. Millman, und P. Kusch. a new method of measuring nuclear magnetic moment. *Phys. Rev.* **53**: 318 (1938).
- [Rad09] Marcus Radicke. *Schallstrahlungs-kontrast in MR-Phasenbildern – Methode zur Darstellung von Elastizitäts-, Schalldämpfungs- und Schallimpedanzänderungen.* Dissertation, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, 2009.
- [Sol10] Luis Solorio, Brett M. Babin, Ravi B. Patel, Justyna Mach, Nami Azar, und Agata A. Exner. Noninvasive characterization of in situ forming implants using diagnostic ultrasound. *J. Control. Release* **143**: 183–190 (Apr. 2010).
- [Sun83] R. K. Sundfors, D. I. Bolef, und P. A. Fedders. Nuclear acoustic resonance in metals and alloys – A review. *Hyperfine Interact.* **14**: 271–313 (1983).
- [Van01] Lieven M. K. Vandersypen, Matthias Steffen, Gregory Breyta, Costantino S. Yannoni, Mark H. Sherwood, und Isaac L. Chuang. Experimental realization of shor’s quantum factoring algorithm using nuclear magnetic resonance. *Nature* **414**: 883–887 (2001).
- [Var04] Various. *Physical Principles of Medical Ultrasonics.* 2te Auflage, John Wiley and Sons, Ltd 2004.
- [Vis] VisualSonics. Micromarker(tm) non-targeted contrast agent kit: Protocol and information booklet. Rev 1.4.0.
- [Vuo08] Quoc Lam Vuong, Yves Gossuin, und Pierre Gillis. Acoustical enhancement of nuclear magnetic relaxation rates in liquids. *Phys. Rev. B* **77**: 212404 (2008).
- [Wol10] Peter Johannes Wolf. *Resonanter Ultraschall in der Magnetresonanztomographie.* Diplomarbeit, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Apr. 2010.
- [Yan09] Fang Yang, Yixin Li, Zhongping Chen, Yu Zhang, Junru Wu, und Ning Gu. Superparamagnetic iron oxide nanoparticle-embedded encapsulated microbubbles as dual contrast agents of magnetic resonance and ultrasound imaging. *Biomaterials* **30**: 3882–3890 (Aug. 2009).

Danksagung

Diese Arbeit ist mit der persönlichen und fachlichen Unterstützung vieler weiterer Personen entstanden, denen ich hier besonders danken möchte.

Mein erster Dank gilt Herrn Professor Karl Maier für die persönliche Betreuung, für seine Zeit, Geduld und Verlässlichkeit, und für die vielen Dinge, die ich bei ihm lernen durfte. Vielen Dank auch Herrn Professor Klaus Lehnertz für seinen Einsatz und seine unkomplizierte Unterstützung; beides hat mir viel bedeutet.

Großen Dank meinem langjährigen Mitstreiter Nouri Elmiladi und den Wegstreckenbegleitern Peter Wolf, Fahimeh Jahanbaksh, Felix Repp, Jessica Mende und Maurice Schlichtenmeyer für den gemeinsamen Spaß, die gute Zusammenarbeit und die wertvollen Beiträge zu dem Projekt.

Ich möchte mich bei Marcus Radicke für seine Unterstützung, insbesondere bei der medizinischen Bildgebung, bedanken, und bei Bernd Habenstein für seinen Beistand bei Bau und Betrieb der Ultraschallemitter.

Vielen Dank an meine Bürokollegen Benedikt Klobes, Nicole Santen und Thomas Gerschke für ihre Rücksichtnahme und Motivation.

Ich bedanke mich bei Peter, Felix, Nicole, Thomas für das Lesen (und Korrigieren) meiner Arbeit. Dafür möchte ich mich auch bei Melinda Sibbing bedanken, die sehr viel Zeit investiert hat die Arbeit lesbar zu machen.

Ohne die ausgezeichnete Infrastruktur im Haus hätten viele Dinge niemals so schnell gelöst, ausprobiert, gebaut oder beschafft werden können. In diesem Sinne haben die feinmechanische Werkstatt und die elektronische Werkstatt großen Anteil an den hier vorgestellten Experimenten und Ergebnissen. Ihnen und den Sekretariaten vielen Dank für die stets freundliche Art und wertvolle Hilfe.

Dank auch an die ganze Arbeitsgruppe Maier für die gute Arbeitsatmosphäre und große Hilfsbereitschaft.

An Herrn Professor Hartmut Monien und Herrn Professor Arne Lützen Dank für ihre Mitgliedschaft in meiner Promotionskommission.

Ich möchte mich weiterhin bedanken bei Prof. Fritz Vögtle vom Kekule-Institut der Uni Bonn für seine Unterstützung während der Anfänge des Projektes; Dank an Prof. Ruhlmann, der den Tomographen zur Verfügung gestellt hat und an Frau Schick für ihren Einsatz bei dessen Betrieb. Dank gilt weiterhin Martin Mienkina von der Ruhr-Uni Bochum für die

Messungen am Hydrophon und an Erik Heim und Prof. Meinhard Schilling von der TU Braunschweig für ihr Wissen rund um die magnetischen Nanopartikel. VisualSonics hat die Microbubbles kurzfristig zur Verfügung gestellt und das Projekt wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft finanziell unterstützt (MA 1689/15-1).

Zum Schluss möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken, insbesondere bei Melinda, meiner Verlobten. Sie alle haben mich motiviert, aufgebaut und unterstützt, wo es notwendig war, und mir meine Unaufmerksamkeit oder Müdigkeit in den heißen Phasen des Projektes nachgesehen.