

JUNGE

wissenschaft

JungforscherInnen publizieren
online | **peer reviewed** | original

Verlag:
Physikalisch-
Technische
Bundesanstalt



Physik

Bildgebende Nanoteilchen

Neuartig funktionalisierte SPIONs in einer Polymer-Matrix als alternatives MRT-Kontrastmittel

Das bei MRT-Untersuchungen verwendete Gadoliniumhaltige Kontrastmittel lagert sich im zentralen Nervensystem und Gewebe ab und erhöht so das Risiko für eine nephrogene systemische Fibrose. In dieser Arbeit wurde ein alternatives Kontrastmittel auf Basis von Nanopartikeln (SPIONs) mit einer Cross-linked-Polymer-Matrix hergestellt und spektroskopisch untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass es die Anforderungen erfüllt und teilweise sogar bessere Werte aufweist.



DIE JUNGFORSCHERIN

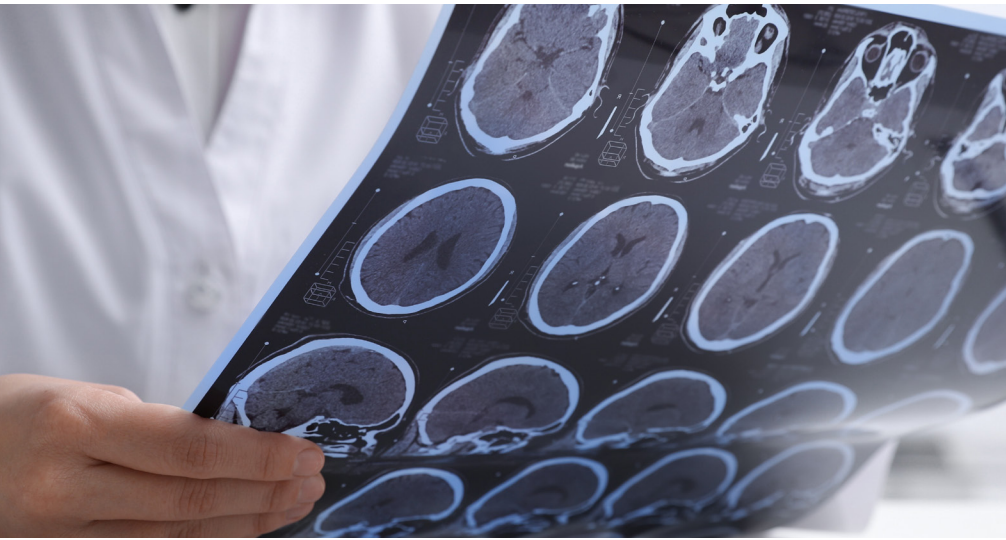


© Jugend forscht

Aruna Sherma (2001),
Stadtteilschule Walddörfer,
Hamburg

Eingang der Arbeit:
15.03.2022

Arbeit angenommen:
14.06.2022



Bildgebende Nanoteilchen

Neuartig funktionalisierte SPIONs in einer Polymer-Matrix als alternatives MRT-Kontrastmittel

1. Einleitung

1.1 Ideenfindung

Die Erforschung des Magnetismus, insbesondere des Quantenmagnetismus, geht Hand in Hand mit vielen heutzutage unverzichtbaren Technologien [1]. Besonders im medizinischen Sektor wurde durch die Entdeckung des Quantenmagnetismus die Magnetresonanztomographie (MRT) zur Abbildung des Körperinneren möglich. Ein wichtiger und hilfreicher Bestandteil des MRT ist das Kontrastmittel. Im Jahre 2017 wurde jedoch festgestellt, dass die Gadolinium-haltigen Kontrastmittel toxisch sind. Gadolinium lagert sich im zentralen Nervensystem und im Gewebe ab [2]. Daraus resultiert die Gefahr, an ei-

ner nephrogenen systemischen Fibrose [2] zu erkranken.

Die Nanomedizin gewinnt stetig an Bedeutung. Unter anderem tauchten vor knapp 20 Jahren Ideen wie Drug-Delivery-Systeme und effiziente Diagnoseverfahren auf. Basierend auf diesem neuen Forschungsfeld entstanden Ideen zur Nutzung der magnetischen Eigenschaften von Nanopartikeln [3], insbesondere von superparamagnetischen Eisenoxid-Nanopartikeln (engl. *Superparamagnetic Iron Oxid Nanoparticles* (SPIONs)) im MRT. Dieses große und komplexe Gebiet erstreckt sich von reinen Polymer-Nanokompositen [4], wo bei der Funktionalisierung nur die sterische Stabilisierung genutzt wird, bis hin zur rein statisch stabilisierten Na-

nokompositen [5], die in Korea von einer Forschungsgruppe in Zusammenhang mit der Zytotoxizität untersucht wurden. Aufgrund des großen Potenzials und Fortschritts in diesem Gebiet entstand die Idee, dort mit dem vorliegenden Projekt anzuknüpfen.

In der vorliegenden Arbeit geht es um die Synthese von SPIONs und deren Funktionalisierung mittels einer neuen Form einer Polymer-Matrix. SPIONs haben die Eigenschaft, ohne Funktionalisierung zu koagulieren. Das bedeutet, dass diese verklumpen und somit größere Partikel entstehen, die andere Eigenschaften haben als die ursprünglichen SPIONs. Für die Funktionalisierung wird eine statische und eine sterische Stabilisierung durchgeführt. Bei der statischen Stabilisierung reichern sich Gegenionen an die geladene Oberfläche des SPION an und kompensieren somit die Oberflächenladung. Diese Gegenionen bilden eine Ionenschicht, die nicht direkt auf der Oberfläche sitzt. Diese Schicht wird auch Stern-Schicht genannt und besteht aus zwei Schichten, der inneren Helmholtz-Schicht (Gegenionen) und der äußeren Helmholtz-Schicht. Dadurch koagulieren die SPIONs nicht mehr, da sich gleichnamige Ladungen abstoßen. Die statische Stabilisierung wird mit funktionellen Gruppen durchgeführt. Zusätzlich wird eine sterische Stabilisierung durchgeführt, bei der Polymerketten an die SPION-Oberfläche angeheftet werden. Diese Polymerketten werden als thermodynamisches System betrachtet, wobei die Beweglichkeit der Ketten die Entropie charakterisiert. Wird die Beweglichkeit z. B. durch Annäherung der Teilchen verringert, kommt es zu einer entropischen Abstoßung. Damit soll erreicht werden, dass durch die Kombination von entropischer Abstoßung und statischer Stabilisierung die Stabilität und Sicherheit der SPIONs erhöht wird. Außerdem wird ein Cross-Linking bei den Polymerketten durchgeführt und so die Koagulationsrate weiter verringert.

1.2 Eigenschaften von Kontrastmitteln

Sollen SPIONs als Kontrastmittel beim MRT eingesetzt werden, so müssen sie bestimmte Eigenschaften haben.

Der Durchmesser sollte zwischen 40 nm und 120 nm liegen. Sind die SPIONs kleiner, können sie nicht über den Eisenstoffwechsel ausgeschieden werden. Bei einem Durchmesser größer als 120 nm, würden sich die SPIONs wie Sediment in den Blutgefäßen ablegen und somit die Blutgefäße verstopfen [8], [9].

Zudem sollten alle Teilchen des Kontrastmittels etwa gleich groß sein, was gleichbedeutend mit einem Polydispersitätsindex von kleiner als 0,5 ist. Das Zeta-Potenzial gibt Auskunft über die Qualität der statischen Stabilisierung, also wie gut die elektrische Doppelschicht ausgebildet ist, und sollte kleiner als -30 sein [12]. Und natürlich sollte das Kontrastmittel Zellen und Gewebe möglichst wenig schädigen, also eine kleine Zytotoxizität aufweisen.

Gadolinium-haltige Kontrastmittel sind positive Kontrastmittel, welche z. B. Gewebestrukturen heller und signalreicher darstellen. Dies bedeutet das die T_1 - und T_2 -Zeiten verkürzt werden, somit sollen auch die SPIONs eine verkürzende Wirkung auf die beiden Relaxationszeiten haben.

2. Messmethoden

2.1 Dynamische Lichtstreuung

Für die Bestimmung des Zeta-Potentials, des Polydispersitätsindex (PDI) und des hydrodynamischen Durchmessers Z wird die dynamische Lichtstreuung (DLS) genutzt: Es wurde das Gerät Zeta-Sizer Nano ZS von Malvern Instruments eingesetzt.

Das DLS beruht auf dem Prinzip des Doppler-Effekts. Aufgrund der Brownschen Molekularbewegung, bewegen sich die Kolloide zufällig, und das Licht

wird nach der Rayleigh-Streuung gestreut, zudem ist die Geschwindigkeit des Kolloids größenabhängig. Es wird Licht eines Lasers auf die Kolloid-Dispersion eingestrahlt, wodurch es zu Intensitätsfluktuationen des Streustrahls kommt. Diese werden detektiert und registriert. Durch diese Daten kann die Diffusionsgeschwindigkeit der Kolloid-Dispersion berechnet werden. Da die Diffusionsgeschwindigkeit größenabhängig ist und kleinere Partikel sich schneller bewegen als größere, kann über die Stokes-Einstein-Beziehung der hydrodynamische Durchmesser bestimmt werden.

Vor der PDI- und Z-Messung werden alle Proben in Einweg-Küvetten mit Wasser verdünnt. Die Verdünnung wird nach Augenmaß durchgeführt. Um Ungenauigkeiten zu vermeiden, wurde bei der Verdünnung eine Referenzprobe als Vergleich hinzugezogen. Der Wasseranteil hat für das DLS keine Relevanz. Die Messung wird bei $20\text{ }^\circ\text{C}$ durchgeführt. Alle Messungen wurden dreimal durchgeführt.

Für die Bestimmung des Zeta-Potentials werden die Proben aus den Küvetten, in eine andere Küvette gespritzt. Bevor eine Probe umgefüllt wird, wird die Zeta-Potential Küvette mehrfach mit Ethanol gespült, danach mit vierfach destilliertem Wasser und schließlich mit Luft. Die Messung wird bei $25\text{ }^\circ\text{C}$ durchgeführt.

2.2 Flammen-Atomabsorptionsspektroskopie

Die Flammen-Atomabsorptionsspektroskopie (F-AAS) wird genutzt für die quantitative Analyse von unterschiedlichen Elementen (Bestimmung der Konzentration). Die Methode beruht auf der Resonanzabsorption von Gasen, da Gase definierte Wellenlängen absorbieren.

Für die F-AAS-Untersuchung ist eine Stammlösung und eine konzentrierte Lösung notwendig, Für die konzentrierte Lösung werden $50\text{ }\mu\text{l}$ der Probe

mit $350\text{ }\mu\text{l}$ Wasser und $450\text{ }\mu\text{l}$ Salpetersäure gemischt. Für die Stammlösung werden $100\text{ }\mu\text{l}$ der Probe mit $300\text{ }\mu\text{l}$ Wasser und $400\text{ }\mu\text{l}$ Salpetersäure gemischt. Alle präparierten Proben kommen für zwei Stunden bei $65\text{ }^\circ\text{C}$ in den Trockenschrank und werden danach gemessen.

2.3 Messung der Relaxationszeiten

Die Relaxometrie ist essenziell im MRT und wird mithilfe eines Kernspinresonanzspektroskops von Agilent Technologies (Cary 630 FT IR) überprüft.

Für die Bestimmung der Relaxationszeiten muss eine Stammlösung angefertigt werden. Mittels dieser wird eine Konzentrationsreihe hergestellt. Die Stammlösung erhält man, indem $100\text{ }\mu\text{l}$ der jeweiligen Charge mit $900\text{ }\mu\text{l}$ Wasser verdünnt werden. Nun wird mithilfe dieser Stammlösung eine Konzentrationsreihe (100% , 80% , 60% , 30% , 10%) mit einem Einzelvolumen von $300\text{ }\mu\text{l}$ für jede Probe erstellt.

Die Proben werden nach diesen Verhältnissen pipettiert. Jedes Röhrchen kommt für fünf Minuten in das Kernspinresonanzspektroskop (NMR), um es zu temperieren. Die Temperatur liegt bei ca. $37\text{ }^\circ\text{C}$, um die Bedingungen im menschlichen Organismus nachzustellen. Aus zeitlichen Gründen konnten nur die T_1 - und T_2 -Zeiten der Charge A5 und A02 sowie die T_2 -Zeit der Charge A0 (siehe Tab. 1) ermittelt werden.

Es werden zwei verschiedene Sequenzen, wie sie in [13] beschreiben werden, verwendet.

2.3.1 Spin-Spin-Relaxation mit dem Spin-Echo-Experiment

Die Messung der T_2 -Relaxationzeit wird mittels des Spin-Echo-Experiments durchgeführt. Die Impulsfolge lautet: $90^\circ - \tau - 180^\circ - (1. \text{ Echo}) - \tau - 180^\circ - (2. \text{ Echo}) - \tau - 180^\circ - (\text{Echo}) - \tau - 180^\circ - (4. \text{ Echo})$

Die Spins befinden sich vor der Sequenz in einer Phasenbeziehung, welche mit der Zeit abnimmt (Dephasierungsprozess) (siehe [Abb. 1](#)). Während des Dephasierungsprozesses wird nach einer definierten Zeit τ eine Anregung mittels eines 180° -Pulses gemacht. Dadurch findet eine Rephasierung statt. Das heißt, ein Großteil der Phasenbeziehung wird kurzfristig wiederhergestellt und dephasiert danach erneut. Es werden insgesamt drei Scans (Wiederholungen) durchgeführt.

2.3.2 Spin-Gitter-Relaxation mit dem Inversion-Recovery-Experiment

Die Messung der T_1 -Relaxationszeit wird mit dem Inversion-Recovery-Experiment durchgeführt. Das Inversion-Recovery-Experiment besitzt die Impulsfolge:

$180^\circ - \tau - 90^\circ - \text{FID (Messung)} - \tau - 90^\circ - \text{FID (Messung)} - \tau - 90^\circ - \text{FID (Messung)} - \tau - 90^\circ - \text{FID (Messung)}$

Es wird ein 180° -Puls eingesetzt (siehe [Abb. 2](#)), um die longitudinale Magnetisierung der z-Komponenten auf die z-Achse zu flippen. Im Laufe der Zeit flippen die z-Komponenten wieder auf die

z-Achse und sättigen die longitudinale Magnetisierung. Jedoch wird in bestimmten Zeitabständen τ ein 90° -Puls eingesetzt, um die Anteile der anwachsenden longitudinalen Magnetisierung zu messen, dadurch wird schrittweise die Sättigung gemessen. Es werden drei Scans durchgeführt.

2.4 Messung der Zytotoxizität

Um Aussagen über die Zytotoxizität zu treffen, wurden Tests mit 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazoliumbromid (MTT-Assays) an humanen embryonalen Nierenzellen (HEK-Zellen) am Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie durchgeführt. Hierbei wird die Viabilität einer Zellkultur gemessen.

Die Zellen werden in vitro mit einem gelben Tetrazoliumsalz behandelt, um ihre Lebensfähigkeit bzw. den Anteil lebender Zellen zu ermitteln. MTT ist ein Farbstoff, der durch mitochondriale Dehydrogenasen lebender Zellen metabolisiert wird. Das führt schließlich zur Bildung von dunkelblauen Formazan-Kristallen. Diese Kristalle sammeln sich in den proliferierenden und unbeschädigten Zellen. Das besondere hier-

bei ist, dass die Bildung der dunkelblauen Kristalle proportional zu der Anzahl an proliferierenden Zellen ist [\[10\]](#).

3. Herstellung und Funktionalisierung der SPIONs

3.1 Synthese mittel Thermolyse

Das Ziel ist, monodisperse und kristalline SPIONs nach Yu et al. [\[6\]](#) herzustellen. Die Reaktion wurde unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Der Ligand ist Diethylenglycol (DEG). DEG wird genutzt, um die Nanopartikel später durch Zuführung von Aceton in eine wässrige Lösung überführen zu können. In einen Dreihalskolben mit Kühler, Temperaturfühler und Septum wurden 2 mmol Eisen(III)-acetylacetonat und 10 mmol 1,2-Hexadecandiol eingewogen. Anschließend wurden 6,0 mmol Ölsäure, 6,0 mmol Oleylamin und 20 ml Diphenylether hinzugegeben. Die Dispersion wurde für zwei Stunden auf 200°C erhitzt und anschließend bei Raumtemperatur abgekühlt. Die Stickstoffatmosphäre ist nötig, damit der Ligand nicht zu früh abgespalten wird, da sonst die Dispersion polydispers würde. Es konnten schließlich SPIONs vorliegend in einer DEG-Lösung hergestellt werden. [\[6\]\[11\]](#)

3.2 Funktionalisierung der Grenzfläche und Cross-Linking

Die vier synthetisierten SPION Chargen wurden mit einem Di-Block-Polymer und einer jeweils anderen funktionellen Gruppe stabilisiert (siehe [Tab. 1](#)). Das Di-Block-Polymer besteht aus Polyethylenoxid (PEO) und Polyisopren (PI) (siehe [Abb. 3](#)).

Das Cross-Linking wurde für die in [Tab. 1](#) aufgelisteten Chargen standardmäßig mittels eines Radikalstarters (2,2'-Azobis (2-methylpropionitril)) erzeugt. Von der Charge A0 wurde ein Teil vor dem Cross-Linking abgenommen und mit zwei anderen Cross-Linking-Verfahren behandelt. Die Charge

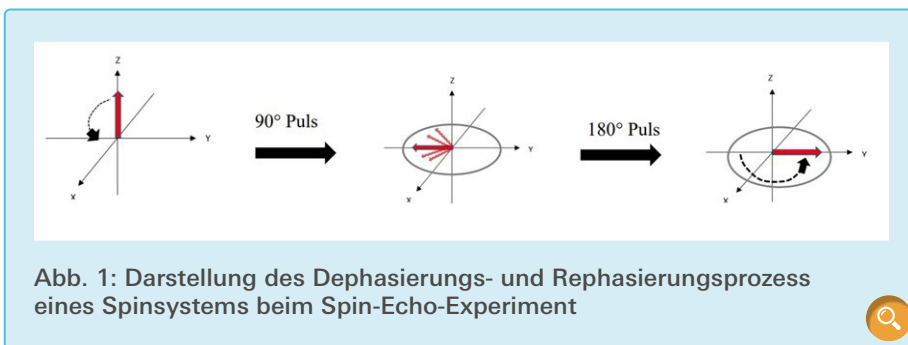


Abb. 1: Darstellung des Dephasierungs- und Rephasierungsprozess eines Spinsystems beim Spin-Echo-Experiment

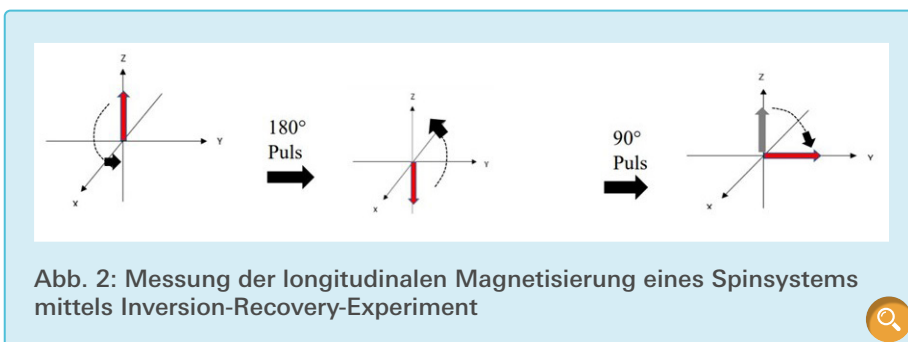


Abb. 2: Messung der longitudinalen Magnetisierung eines Spinsystems mittels Inversion-Recovery-Experiment

Tab. 1: Hergestellte Chargen und ihre jeweilige Bezeichnung

Charge	Di-Block	funktionelle Gruppe	Cross-Linking
A1	Polyethylenoxid und Polyisopren	Amin- NH_2	Initiator AIBN
A3		Carbonsäure-COOH	Initiator AIBN
A5		Methoxid - OHMe	Initiator AIBN
A0		Hydroxyl- OH	Nicht vorhanden
A01		Hydroxyl- OH	Initiator VA-044
A02		Hydroxyl- OH	UV-P

A01 wurde mit dem Initiator 2,2'-Azobis[2-(2-imidazolin-2-yl)propan]dihydrochlorid (VA-044) behandelt. Die Charge A02 erhält ihr Cross-Linking mittels des neuartigen UV-P-Verfahrens, wobei durch ultraviolettes Licht die Polymerisation induziert wird. (Da das UV-P-Verfahren der Arbeitsgruppe Weller der Universität Hamburg noch nicht veröffentlicht ist, kann es im Rahmen dieser Arbeit nicht näher beschrieben werden.)

Im Einzelnen wurden folgende Schritte durchgeführt: 25 ml der SPION-Lösung wurden mit 15 ml Aceton vermischt. Da die Eisenoxid-Nanopartikel in DEG vorliegen, dient das Aceton aufgrund seiner Polarität dazu, die Lösung zu destabilisieren. Das SPION-Aceton-Gemisch wurde zentrifugiert, um das DEG und das Aceton zu entfernen. Das verbliebene Sediment wurde mit Stickstoff getrocknet. Der nächste Schritt war die Zugabe von Toluol in das Röhrchen mit dem Sediment. Dieses wurde dann ins Ultraschallbad gelegt, um die Partikel voneinander zu lösen. Nach dem Ultraschallbad wurde Aceton in die Lösung gegeben, um die Lösung erneut zu destabilisieren, damit der Ligand komplett entfernt werden kann. Nun wurde die Lösung ein weiteres Mal zentrifugiert, das überschüssige Dispersionsmedium entfernt und die Röhrchen mit dem jeweiligen Sediment abgewogen. So wurden insgesamt 300 mg SPIONs gewonnen.

Als nächstes wurde jeweils 10 ml Tetrahydrofuran (THF) in die Röhrchen gefüllt und ins Ultraschallbad gelegt. Anschließend wurde in beide Röhrchen Ölsäure als neuer Ligand hinzugefügt. Nun wurden 100 mg 2,2'-Azobis(2-methylpropionitril)-AIBN abgewogen, welche als Initiator dienen. Die Polymere mit der jeweiligen funktionellen Gruppe (Tab. 1) wurden in THF gelöst, mit dem Vortexmischer gemischt und ins Ultraschallbad gelegt. Währenddessen wurden mittels Spitzenfiltration die SPIONs filtriert, um mögliche Cluster zu entfernen.

Die filtrierte SPION-Lösung wurde nun in einem Mischpult mit Wasser gemischt: Dabei werden die

SPION-Lösung und das Wasser mit Pumpen in dünnen Strahlen in eine Mischkammer gesprüht, wo sie direkt aufeinandertreffen.

Anschließend werden die SPIONs und die Polymere gemischt, um die SPIONs zu funktionalisieren und das Cross-Linking zu erzeugen. Alle Chargen werden in den jeweiligen Kolben im Versuchsaufbau mit dem Initiator und dem Quervernetzer Divinylbenzol vermischt. Die Chargen A01 und A02 werden aus der Charge A0 abgenommen, um A02 später mittels UV-P quer zu vernetzen und A01 mit dem VA-044-Initiator zu behandeln. Die Kolben werden mit Heizpilzen auf 85 °C erhitzt. Die Reaktionszeit beträgt zwei Stunden. Als Letztes werden die einzelnen Chargen magnetisch aufgereinigt, um mögliche koagulierte Partikel zu entfernen sowie die Lösung in eine wässrige Lösung zu überführen.

Die Charge A01 ist vorzeitig gealtert und wurde nicht weiter untersucht. Der Grund für die vorzeitige Koagulation liegt im fehlenden Tween. Die Stabilität von Kolloiden ist auch von der Konzentration der Tenside in den einzelnen Emulsionsphasen abhängig. Tween wird verwendet, um die Konzentration zu steigern, aufgrund des Fehlens von Tween in A01 und

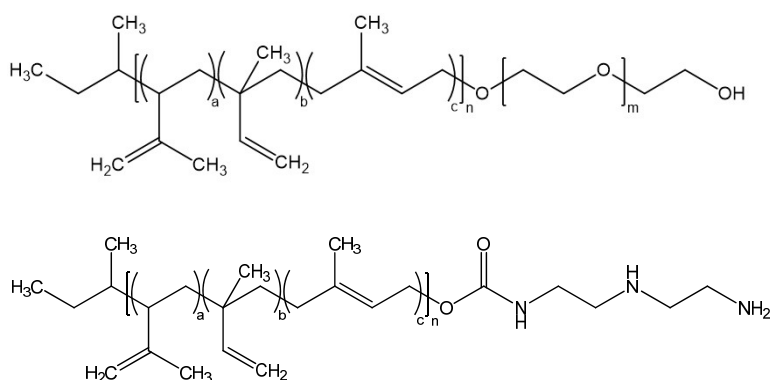


Abb. 3 Struktur von Polyethylenoxid, PEO (oben) und von Polyisopren, PI (unten).

Tab. 2: Ergebnisse der F-AAS-Messung.

Charge	Fe-Konzentration in mg/L
A1	1069,4
A3	1407,6
A5	999,5
A0	1187,1
A02	3080,9

dem VA-044 war die Konzentration zu niedrig. [7]

4. Ergebnisse der Charakterisierung

4.1 Konzentrationsbestimmung

Die Eisenkonzentration aller Proben, die für die späteren Toxizitätstests erforderlich ist, wurde mit der Flammen-Atomabsorptionsspektroskopie (F-AAS) bestimmt.

Tab. 2 zeigt die Ergebnisse der F-AAS-Messung. Die Proben A1, A3, A5 und A0 weisen ähnliche Konzentrationen auf. Dagegen weist die Probe A02 eine deutlich höhere Eisenkonzentration auf. Dies

lässt sich auf die Cross-Linking-Methode UV-P zurückführen: Durch das Quervernetzen in der A0-Charge liegt die Partikel-Koagulationsrate höher. Dadurch werden mehr Partikel in der magnetischen Aufreinigung entfernt, weil diese durch vorzeitige Alterung zu groß wurden. Daraus resultiert wiederum, dass die UV-P-Methode einen positiven Einfluss auf die Stabilität hat. Diese Aussage muss durch konkrete Messungen des Zeta-Potentials bestätigt werden. Allgemein ist jedoch die Konzentration von allen Chargen im erwarteten Rahmen.

4.2 Topologie der SPIONs

Mithilfe des Transmissionselektronenmikroskops (TEM) wurde die Form und die Größe der hergestellten SPIONs untersucht.

Abb. 4 zeigt SPIONs ohne Funktionalisierung. Es ist zu erkennen, dass die SPIONs alle kugelig geformt und ungefähr gleich groß sind (monodispers). Ihre Größenabweichung untereinander beträgt lediglich 4,4 %. Im Vergleich zu dem bisher genutzten Kontrastmittel

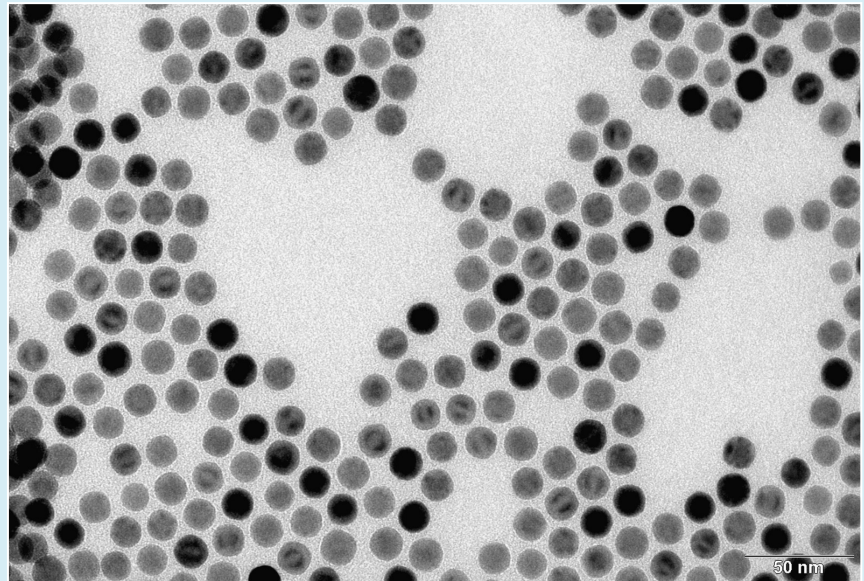
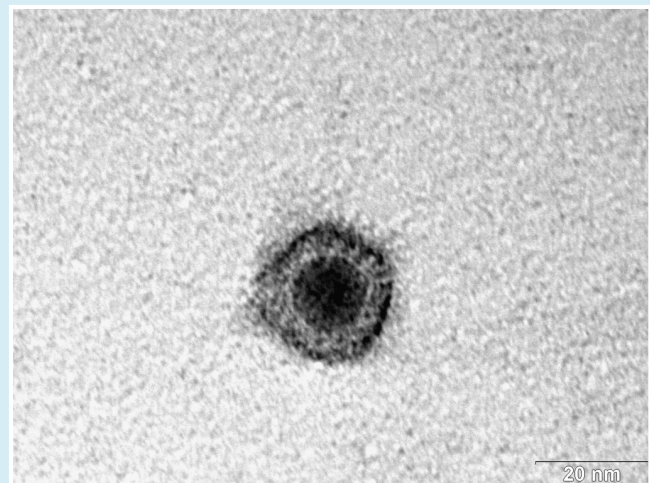
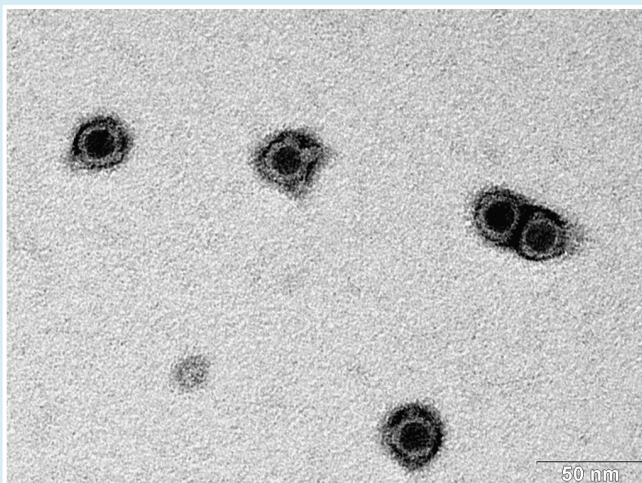


Abb. 4: TEM-Aufnahme der SPIONs ohne Polymer-Matrix. Der Durchmesser beträgt $14,5 \text{ nm} \pm 4,4 \%$.



a)

b)

Abb. 5: TEM-Aufnahme der SPIONs mit Polymer-Matrix, Charge A0, a) Übersicht b) einzelnes SPION

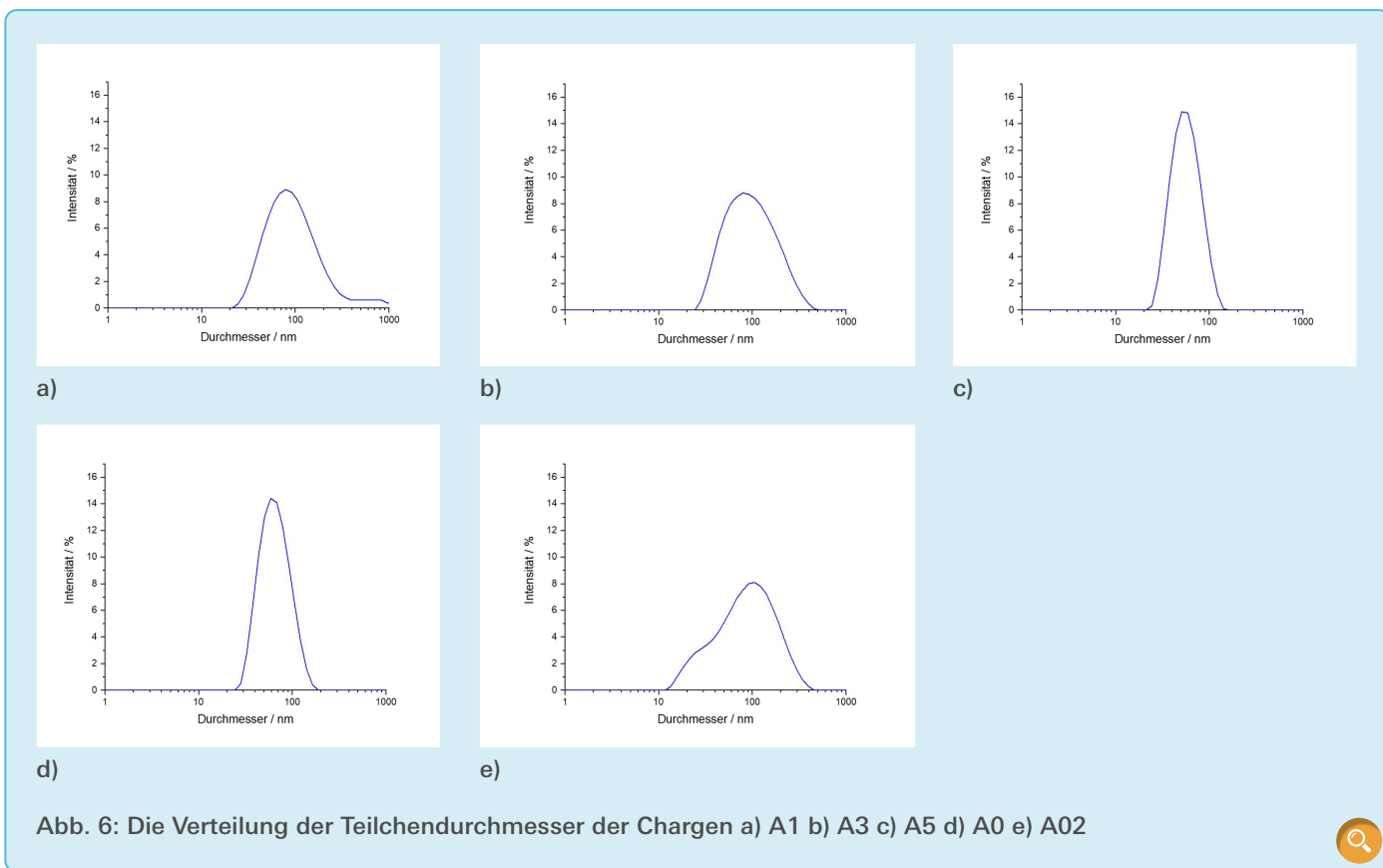


Abb. 6: Die Verteilung der Teilchendurchmesser der Chargen a) A1 b) A3 c) A5 d) A0 e) A02

Resovist (Bayer AG ehem. Schering AG, Deutschland), das eine Abweichung von bis zu 35 % besitzt, haben die hier synthetisierten SPIONs eine deutlich höhere Monodispersität.

In [Abb. 5](#) sind TEM-Aufnahmen der SPIONs mit Polymer-Matrix abgebildet. Darauf ist zu erkennen, dass die Polymer-Matrix näherungsweise die vorgesehene Kugelform besitzt und nicht beschädigt ist. Diese TEM-Aufnahmen

stammen von der Charge A0. Die übrigen Chargen sehen ähnlich aus. Das Cross-Linking ist auf den Bildern nicht sichtbar, da dies das räumliche Auflösungsvermögen des TEM überschreitet.

4.3 Hydrodynamischer Durchmesser und Polydispersitätsindex

In [Abb. 6](#) ist die Größenverteilung der Durchmesser der jeweiligen Charge zu

erkennen. Die Durchmesser aller Partikel liegen, wie gefordert, im Intervall zwischen 40 nm und 120 nm.

In [Tab. 3](#) sind der Polydispersitätsindex (PDI) und der hydrodynamischer Durchmesser Z aufgelistet. Alle Proben haben einen PDI unter 0,5 und können deshalb als monodispers bezeichnet werden. Der sehr gute PDI-Wert liegt an den experimentellen Rahmenbedingungen, wie der Stickstoff-Atmosphäre und der frühzeitigen Stabilisierung. Ein niedriger PDI-Wert bedeutet, dass die weiteren Aussagen über die Eigenschaften der SPIONs repräsentativ für alle Partikel sind.

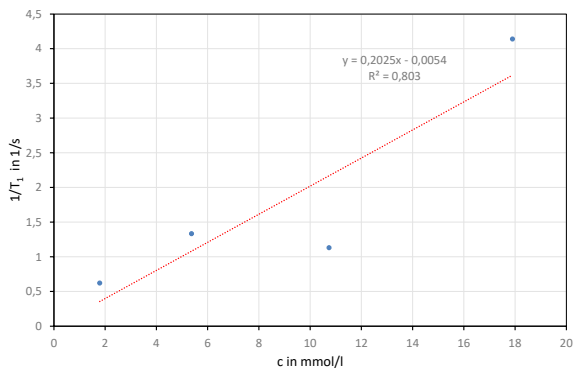
Die Z -Werte der Chargen A02 (66,33 nm) und A0 (65,24 nm) sind fast gleich groß. Daraus lässt sich folgern, dass das UV-P keinen Einfluss auf die Matrix der SPIONs mit der OH-Gruppe hat. Der Z -Wert der Charge A3 beträgt 85,38 nm und kann auf die COOH-Gruppe zurückgeführt werden, welche aufgrund des Moleküls dazu beiträgt, dass im Vergleich zu den A02- und A0-Proben die Matrix größer ausfällt. Die Char-

Tab. 3: Polydispersitätsindex (PDI) und hydrodynamischer Durchmesser Z

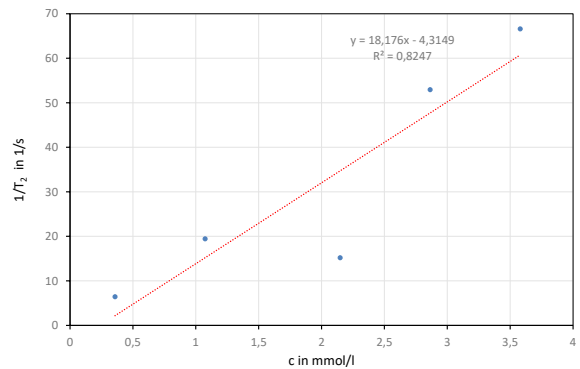
Charge	PDI	Z in nm
A1	0,346	89,19
A3	0,244	85,38
A5	0,215	56,70
A0	0,202	65,24
A02	0,324	66,33

Tab. 4: Zetapotential der verschiedenen Chargen

Chargen	Zeta-Potential
A1	-21,8
A3	-30,7
A5	-22,5
A0	-10,6
A02	-16,1



a)



b)

Abb. 7: Kehrwert der Relaxationszeiten der Charge A5 in Abhängigkeit der Konzentration a) T₁-Zeit b) T₂-Zeit



ge A1 besitzt einen hydrodynamischen Durchmesser von 89,19 nm, was auch auf die funktionelle Gruppe (Amin) zurückgeführt werden kann. Die Charge A5 hat einen hydrodynamischen Durchmesser von 56,70 nm, was ebenfalls auf die funktionelle Gruppe (Methoxy) zurückgeführt werden kann.

4.4 Zeta-Potential

Die Messung des Zeta-Potentials ermöglicht es, Aussagen über die Stabilität des Systems zu treffen.

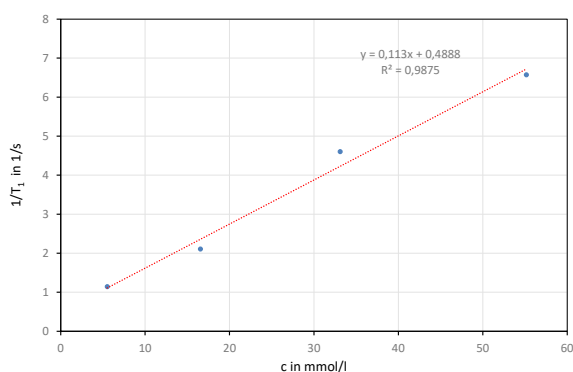
In Tab. 4 sind die Ergebnisse der Messung aufgelistet. Geht das Zeta-Potential gegen null, so koagulierte das System. Daher sollte ein möglichst hoher, absoluter Wert für das Zeta-Potential erzielt

werden. Die Vorzeichen der Potentiale sind abhängig vom pH-Wert der funktionellen Gruppen. Die Werte sind hier negativ, da wir einen pH-Wert unter 7,5 haben. Im Folgenden wird nur noch mit den absoluten Werten argumentiert.

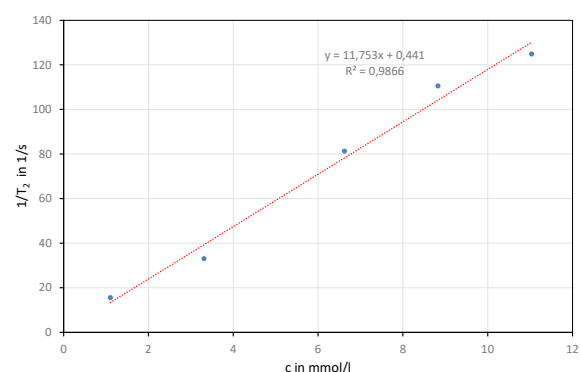
Zuerst werden die A02- und A0-Probe verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass aufgrund der Cross-Linking-Methode UV-P, die Stabilität der SPIONs höher ist als die der anderen A0-Chargen. Die A0-Charge hat ein Zeta-Potential von 10,6 und die A02 Probe von 16,1. Das bedeutet, dass das UV-P einen Einfluss auf die Stabilität von kolloidalen Systemen hat. Aufgrund des UV-P ist die Sternschicht bzw. die innere und äußere Helmholtz-Schicht stärker ausgeprägt. Das bedeutet wiederum, dass

die jeweiligen Ionen fester an der Oberfläche gebunden sind und zudem die Dicke dieser Schicht größer ist. Somit ist das Verhältnis zwischen Kationen und Anionen zugunsten der Kationen ausgelegt, d. h. der Anteil der Kationen in dieser Ebene ist höher. Aus diesem Grund werden die attraktiven Kräfte nicht nur kompensiert, sondern die repulsiven Kräfte dominieren. Dies führt dazu, dass das System nicht koagulierte.

Die Charge A1 weist ein Zeta-Potential von 21,8 auf, was auf eine ideale Stabilität hinweist, die Charge A5 hat mit 22,5 ebenfalls ein hohes Zeta-Potential und die Charge A3 mit 30,7 das höchste Zeta-Potential.



a)



b)

Abb. 8: Kehrwert der Relaxationszeiten der Charge A02 in Abhängigkeit der Konzentration a) T₁-Zeit b) T₂-Zeit



Tab. 5: T_1 - und T_2 -Zeit der Charge A5 in Abhängigkeit der Konzentration. Das Magnetfeld betrug 1,5 T.

A5	T_1 -Zeit		T_2 -Zeit			
	Konzentration in mmol/l	Messung in ms	Konzentration in mmol/l	Messung 1 in ms	Messung 2 in ms	Messung 3 in ms
100 %	17,8981	241,6 ± 0,2	3,5796	15,010 ± 0,004	15,015 ± 0,004	15,016 ± 0,004
80 %	-	-	2,8637	18,880 ± 0,006	18,886 ± 0,006	18,894 ± 0,006
60 %	10,7389	884 ± 2	2,1478	65,80 ± 0,004	65,81 ± 0,004	65,87 ± 0,004
30 %	5,3694	749,8 ± 7	1,0739	51,43 ± 0,02	51,45 ± 0,03	52,44 ± 0,03
10 %	1,7898	1607 ± 8	0,3579	155,8 ± 0,4	155,7 ± 0,4	155,8 ± 0,3

Tab. 6: T_1 und T_2 -Zeit der Charge A02 in Abhängigkeit der Konzentration. Das Magnetfeld betrug 1,5 T.

A02	T_1 -Zeit		T_2 -Zeit			
	Konzentration in mmol/l	Messung in ms	Konzentration in mmol/l	Messung 1 in ms	Messung 2 in ms	Messung 3 in ms
100 %	55,1670	152,2 ± 0,1	11,0335	7,987 ± 0,004	8,012 ± 0,004	8,025 ± 0,005
80 %	-	-	8,8268	9,026 ± 0,006	9,049 ± 0,005	9,054 ± 0,005
60 %	33,1007	217,3 ± 0,1	6,6202	12,285 ± 0,005	12,302 ± 0,006	12,315 ± 0,005
30 %	16,5503	474,8 ± 0,3	3,3101	30,21 ± 0,01	30,27 ± 0,01	30,33 ± 0,01
10 %	5,5167	875,3 ± 0,8	1,1034	64,21 ± 0,04	64,33 ± 0,04	64,45 ± 0,05

4.5 Ermittlung der Relaxationszeiten

Da alle Chargen sehr ähnliche Relaxationszeiten und Relaxationsverhalten aufweisen, werden im Folgenden exemplarisch nur einige NMR-Messungen dargestellt. In den [Abb. 7](#) bis [Abb. 9](#) werden die Relaxationsraten, also die Kehrwerte der Relaxationszeiten, aufgetragen. Durch diese Auftragung kann zusätzlich getestet werden, ob die erwartete lineare Abhängigkeit zwischen Konzentration und Relaxationsrate vorliegt. Grundsätzlich ist die Relaxationsrate ein Maß dafür, wie schnell ein Experiment wiederholt werden kann.

Die [Tab. 5](#) bis [7](#) und die [Abb. 7](#) bis [9](#) zeigen die Ergebnisse der NMR-Messungen der Chargen A5, A0 und A02. Die

Konzentrationen der verwendeten Lösungen sind bei den T_1 -Messungen aus messtechnischen Gründen um den Faktor 5 höher als bei den T_2 -Messungen. In [Abb. 7](#) und [Abb. 8](#) gibt es jeweils Messungen, die nicht auf der Fitgerade liegen. Eine Ursache hierfür könnte eine Verschmutzung der Proberöhrchen sein.

Für alle gemessenen T_1 - und T_2 -Zeiten gilt, dass diese mit steigender Konzentration der SPIONs abnehmen. Vergleicht man allerdings die T_2 -Zeiten der Chargen A0 und A02, so fällt auf, dass die T_2 -Zeit bei A0 bei hohen Konzentrationen nicht so stark abnimmt wie bei A02 (siehe [Tab. 8](#)). Das könnte an der geringeren Eisenkonzentration in der A0-Charge liegen.

Die Nanopartikel besitzen also sowohl sehr starke T_1 - als auch T_2 -Effekte. Damit verhalten sich die hergestellten SPIONs ähnlich wie Kontrastmittel mit Gadolinium, die ebenfalls die Eigenschaft haben, die T_1 -Zeit und die T_2 -Zeit zu verkürzen. Dadurch erhält man die gewünschte T_1 -Wichtung. Somit kann man die untersuchten Chargen als Kontrastmittel nutzen, da die T_1 - bzw. T_2 -Effekte von der Konzentration und der verwendeten Sequenz abhängig sind.

4.6 Zytotoxizitätsbestimmung

Für die Bestimmung der Zytotoxizität wurde die Aktivität von mitochondrialen Dehydrogenasen mittels des MTT-Assays gemessen. Dabei gilt: Je höher die Viabilität ist, desto höher ist der Anteil an lebenden Zellen.

Tab. 7: T_2 -Zeit der Charge A0 in Abhängigkeit der Konzentration. Das Magnetfeld betrug 1,5 T.

A0	T_2 -Zeit			
	Konzentration in mmol/l	Messung 1 in ms	Messung 2 in ms	Messung 3 in ms
100 %	4,2516	14,344 ± 0,006	14,354 ± 0,006	14,356 ± 0,005
80 %	3,4012	18,397 ± 0,007	18,411 ± 0,007	18,415 ± 0,007
60 %	2,5509	25,184 ± 0,009	25,20 ± 0,01	25,208 ± 0,01
30 %	1,2755	55,72 ± 0,03	55,72 ± 0,03	55,74 ± 0,03
10 %	0,4252	200,4 ± 0,8	199,3 ± 0,7	199,7 ± 0,7

In **Abb. 10** sind die Ergebnisse des MTT-Assays zu sehen. Die Proben waren konzentriert und wurden im Verhältnis zum Zellenvolumen in Lösungen von 1 %, 3 % und 10 % gegeben. Bei der A01-Probe nimmt die Viabilität mit zunehmender Konzentration stark ab. Die Proben A5, A1, A02 und A0 weisen eine hohe Viabilität auf und liegen alle bei ca. 85 % bis 97 %. Die A3-Probe zeigt im Vergleich eine geringere Viabilität und bewegt sich bei ca. 80 %.

Zusammenfassend weisen alle Proben bis auf Proben A3 und A01 eine hohe Viabilität auf. Zu beachten ist jedoch, dass die Proben zuvor nicht geeignet konzentriert wurden. Die Proben müssen an die spätere Dosierung eines Patienten angepasst werden. Demzufolge waren in diesem MTT-Assay alle Proben zu hoch konzentriert. Insgesamt

sind die Ergebnisse jedoch zufriedenstellend, da diese hohen Dosierungen einen ersten Hinweis auf die hohe Viabilität geben.

5. Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Das Ziel dieser Forschungsarbeit war es, ein Gadolinium-freies Kontrastmittel auf Basis von Nanopartikeln herzustellen. Die SPIONs wurden hergestellt und mit einer Polymer-Matrix stabilisiert. Zusätzlich wurden funktionelle Gruppen ergänzt und ein Cross-Linking mit dem UV-P-Verfahren (Charge A02) gemacht. Mittels F-AAS wurden die Konzentrationen der Proben ermittelt. Im TEM konnte die Topologie sichtbar gemacht werden.

Es konnte gezeigt werden, dass alle SPION-Chargen monodisperse Systeme sind und die Durchmesser im geforderten Intervall von 40 nm bis 120 nm liegen. Es ist also nicht damit zu rechnen, dass sich die SPIONs als Sediment in den Blutgefäßen ablagern oder vom Eisen-Stoffwechsel unerkannt bleiben. Die in dieser Arbeit hergestellten SPION-Chargen weisen alle einen besseren PDI auf als das zum Vergleich herangezogene Kontrastmittel Resovist.

Mithilfe der Messungen des Zeta-Potentials konnte die Ausprägung der Sternschicht untersucht werden. Es konnte gezeigt werden, dass alle Chargen stabil sind und nicht zur Koagulation neigen. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass die Cross-Linking-Methode UV-P mehr Vorteile als Initiator hat als ursprünglich angenommen.

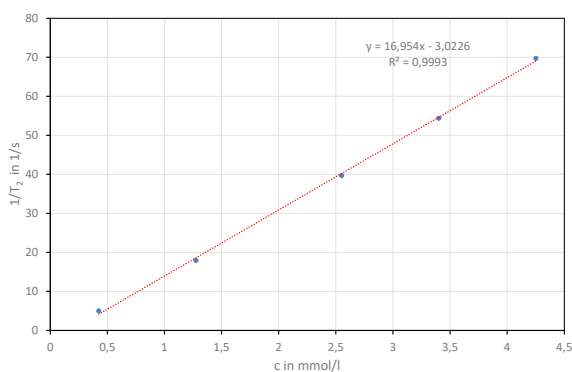


Abb. 9: Kehrwert der T_2 -Zeit der Charge A0 in Abhängigkeit der Konzentration

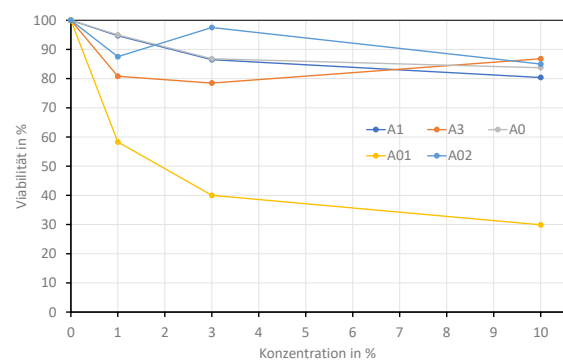


Abb. 10: Die Viabilität der HEK-Zellen in Abhängigkeit von der Konzentration der Chargen. Die Behandlungsdauer betrug eine Stunde.

Tab. 8: Relaxationszeit bei einer Konzentration von 10 % im Vergleich zur Konzentration bei 100 %

Charge	A5	A0	A02
T ₁ -Zeit	15 %	Nicht bestimmt	17,4 %
T ₂ -Zeit	9,6 %	7,2 %	12,4 %

Die Relaxationsmessungen zeigen, dass mit zunehmender SPION-Konzentration, sich die T₁- und die T₂-Zeit verkürzen, genauso wie bei Gadolinium-haltigen Kontrastmitteln. Bei 1,5 T wurde bei der Charge A02 eine T₁-Zeit von 152,2 ms, bei dem Kontrastmittel Dotagraf (Jenapharm, Deutschland) dagegen ein deutlich größerer Wert von 195 ms gemessen. Das heißt, die SPIONs weisen einen stärkeren T₁-Effekt auf als Dotagraf. Wird nun stattdessen die Inversion-Recovery-Sequenz, eine FA-90°-3D-MRA-FLASH-Sequenz verwendet, könnten diese Effekte um ein Vielfaches gesteigert werden.

Das Magnetfeld hat einen Einfluss auf die Relaxationszeiten und führt dazu, dass bei hohen Magnetfeldern die Relaxationszeit zusätzlich verkürzt wird: Die T₁-Zeit der Charge A02 liegt in der Größenordnung, die mit dem Kontrastmittel Dotagraf erst bei 9,7 T erreicht wird.

Bei den MTT-Assays zeigen die Chargen A5 und A02 eine hohe Viabilität.

Alle erhaltenen Ergebnisse deuten auf einen positiven Einfluss der UV-P-Methode auf die Eigenschaften von SPIONs hin.

Allgemein hat dieses Projekt neue Zusammenhänge zwischen Synthese und Toxizität von SPIONs gezeigt, zudem wurden neue Erkenntnisse zur UV-P-Methode gewonnen. Da die A02-Charge in allen Bereichen durch ihre positiven Werten hervorstach, wird nun in den weiteren Schritten dieses Projektes mit der A02-Charge weitergearbeitet.

Danksagung

Ich möchte mich im Folgenden bei allen Personen, die mich in den letzten vier Jahren unterstützt haben, bedanken: Besonderer Dank gilt Mahmut Caylioglu und Sebastian Zander für ihre großartige Arbeit als meine Betreuer, dem Schülerforschungszentrum und Dr. Arthur Feld für seine Bereitschaft Geld, Zeit, Überzeugung und einen Arbeitsplatz in meine Idee zu investieren, Prof. Dr. Elke Oetjen, die die MTT-Assays durchgeführt und mir allgemein die Möglichkeit für die Testung gegeben hat, Dr. Thomas Hackl, der mich fast eineinhalb Jahre in seine NMR-Abteilung aufgenommen und mich in die Materie eingeführt hat.

Literaturverzeichnis

- [1] Prof. Dr. Wilfried Andrä, Dr. Hannes Nowak, *Magnetism in Medicine: A Handbook*, Wiley-VCH Verlag, Second Edition, 2006.
- [2] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, https://www.bfarm.de/Shared-Docs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/g-l/gadolinium-kernspin-neu.html, 2022.
- [3] Bayda S, Adeel M, Tuccinardi T, Cordani M, Rizzolio F. The History of Nanoscience and Nanotechnology: From Chemical-Physical Applications to Nanomedicine. *Molecules*. 2019 Dec 27;25(1):112. doi: 10.3390/molecules25010112. PMID: 31892180; PMCID: PMC6982820.
- [4] Regina Bleul, Herstellung, Charakterisierung und Funktionalisierung polymerer Nanopartikel und Untersuchung der Wechselwirkungen mit biologischen Systemen, Dissertation, Freie Universität Berlin, 2015.
- [5] Ji-Eun Bae, Man-Il Huh, Byung-Kyu Ryu, Ji-Yeon Do, Seong-Uk Jin, Myung-Jin Moon, Jae-Chang Jung, Yongmin Chang, Eungseok Kim,

Sung-Gil Chi, Gang-Ho Lee, Kwon-Seok Chae, The effect of static magnetic fields on the aggregation and cytotoxicity of magnetic nanoparticles, *Biomaterials*, Volume 32, Issue 35, 2011.

- [6] Yu WW, Falkner JC, Yavuz CT, Colvin VL. Synthesis of monodisperse iron oxide nanocrystals by thermal decomposition of iron carboxylate salts. *Chem Commun (Camb)*. 2004 Oct 21;(20):2306-7. doi: 10.1039/b409601k. Epub 2004 Sep 2. PMID: 15489993.
- [7] Hauke Kloust, Christian Schmidtke, Artur Feld, Theo Schotten, Robin Eggers, Ursula E. A. Fittschen, Florian Schulz, Elmar Pösel, Johannes Ostermann, Neus G. Bastus, Horst Weller, *In Situ Functionalization and PEO Coating of Iron Oxide Nanocrystals Using Seeded Emulsion Polymerization*, American Chemical Society, 2013.
- [8] Ayush Verma, Francesco Stellacci, *Effect of Surface Properties on Nanoparticle-Cell Interactions*, Wiley-VCH Verlag, 2010.
- [9] Mahmoudi M, Simchi A, Milani AS, Stroeve P. Cell toxicity of superparamagnetic iron oxide nanoparticles. *J Colloid Interface Sci*. 2009 Aug 15;336(2):510-8. doi: 10.1016/j.jcis.2009.04.046. Epub 2009 Apr 22. PMID: 19476952.
- [10] van Meerloo J, Kaspers GJ, Cloos J. Cell sensitivity assays: the MTT assay. *Methods Mol Biol*. 2011;731:237-45. doi: 10.1007/978-1-61779-080-5_20. PMID: 21516412.
- [11] Artur Feld, Rieke Koll, Lisa Sarah Fruhner, Margarita Krutyeva, Wim Pyckhout-Hintzen, Christine Weiß, Hauke Heller, Agnes Weimer, Christian Schmidtke, Marie-Sousai Appavou, Emmanuel Kentzinger, Jürgen Allgaier, Horst Weller, *Nanocomposites of Highly Monodisperse Encapsulated Superparamagnetic Iron Oxide Nanocrystals Homogeneously Dispersed in a Poly(ethylene Oxide) Melt*, *ACS Nano*, doi: 10.1021/acsnano.6b08441, 11, 4, (3767-3775), (2017).
- [12] Samimi, Shabnam, Niloufar Maghsoudnia, Reza Baradaran Eftekhari and Farid Abedin Dorkoosh. "Lipid-Based Nanoparticles for Drug Delivery Systems." *Characterization and Biology of Nanomaterials for Drug Delivery* (2019): n. pag.
- [13] Horst Friebolin, *Ein- und Zweidimensionale NMR-Spektroskopie: Eine Einführung*, Kapitel 1.5, 5. Auflage Februar 2013, Wiley-VCH, Weinheim

Publiziere auch Du hier!

Forschungsarbeiten von
Schüler/Inne/n und Student/Inn/en

In der Jungen Wissenschaft werden Forschungsarbeiten von SchülerInnen, die selbstständig, z. B. in einer Schule oder einem Schülerforschungszentrum, durchgeführt wurden, veröffentlicht. Die Arbeiten können auf Deutsch oder Englisch geschrieben sein.

Wer kann einreichen?

SchülerInnen, AbiturientInnen und Studierende ohne Abschluss, die nicht älter als 23 Jahre sind.

Was musst Du beim Einreichen beachten?

Lies die [Richtlinien für Beiträge](#). Sie enthalten Hinweise, wie Deine Arbeit aufgebaut sein soll, wie lang sie sein darf, wie die Bilder einzureichen sind und welche weiteren Informationen wir benötigen. Solltest Du Fragen haben, dann wende Dich gern schon vor dem Einreichen an die Chefredakteurin Sabine Walter.

Lade die [Erstveröffentlichungserklärung](#) herunter, drucke und fülle sie aus und unterschreibe sie.

Dann sende Deine Arbeit und die Erstveröffentlichungserklärung per Post an:

Chefredaktion Junge Wissenschaft

Dr.-Ing. Sabine Walter
Paul-Ducros-Straße 7
30952 Ronnenberg
Tel: 05109 / 561508
Mail: sabine.walter@verlag-jungewissenschaft.de

Wie geht es nach dem Einreichen weiter?

Die Chefredakteurin sucht einen geeigneten Fachgutachter, der die inhaltliche Richtigkeit der eingereichten Arbeit überprüft und eine Empfehlung ausspricht, ob sie veröffentlicht werden kann (Peer-Review-Verfahren). Das Gutachten wird den Euch, den AutorInnen zugeschickt und Du erhältst gegebenenfalls die Möglichkeit, Hinweise des Fachgutachters einzuarbeiten.

Die Erfahrung zeigt, dass Arbeiten, die z. B. im Rahmen eines Wettbewerbs wie **Jugend forscht** die Endrunde erreicht haben, die besten Chancen haben, dieses Peer-Review-Verfahren zu bestehen.

Schließlich kommt die Arbeit in die Redaktion, wird für das Layout vorbereitet und als Open-Access-Beitrag veröffentlicht.

Was ist Dein Benefit?

Deine Forschungsarbeit ist nun in einer Gutachterzeitschrift (Peer-Review-Journal) veröffentlicht worden, d. h. Du kannst die Veröffentlichung in Deine wissenschaftliche Literaturliste aufnehmen. Deine Arbeit erhält als Open-Access-Veröffentlichung einen DOI (Data Object Identifier) und kann von entsprechenden Suchmaschinen (z. B. BASE) gefunden werden.

Die Junge Wissenschaft wird zusätzlich in wissenschaftlichen Datenbanken gelistet, d. h. Deine Arbeit kann von Experten gefunden und sogar zitiert werden. Die Junge Wissenschaft wird Dich durch den Gesamtprozess des Erstellens einer wissenschaftlichen Arbeit begleiten – als gute Vorbereitung auf das, was Du im Studium benötigst.



Richtlinien für Beiträge

Für die meisten Autor/Inn/en ist dies die erste wissenschaftliche Veröffentlichung. Die Einhaltung der folgenden Richtlinien hilft allen – den Autor/innen/en und dem Redaktionsteam

Die Junge Wissenschaft veröffentlicht Originalbeiträge junger AutorInnen bis zum Alter von 23 Jahren.

- Die Beiträge können auf Deutsch oder Englisch verfasst sein und sollten nicht länger als 15 Seiten mit je 35 Zeilen sein. Hierbei sind Bilder, Grafiken und Tabellen mitgezählt. Anhänge werden nicht veröffentlicht. Deckblatt und Inhaltsverzeichnis zählen nicht mit.
- Formulieren Sie eine eingängige Überschrift, um bei der Leserschaft Interesse für Ihre Arbeit zu wecken, sowie eine wissenschaftliche Überschrift.
- Formulieren Sie eine kurze, leicht verständliche Zusammenfassung (maximal 400 Zeichen).
- Die Beiträge sollen in der üblichen Form gegliedert sein, d. h. Einleitung, Erläuterungen zur Durchführung der Arbeit sowie evtl. Überwindung von Schwierigkeiten, Ergebnisse, Schlussfolgerungen, Diskussion, Liste der zitierten Literatur. In der Einleitung sollte die Idee zu der Arbeit beschrieben und die Aufgabenstellung definiert werden. Außerdem sollte sie eine kurze Darstellung schon bekannter, ähnlicher Lösungsversuche enthalten (Stand der Literatur). Am Schluss des Beitrages kann ein Dank an Förderer der Arbeit, z. B. Lehrer und Sponsoren, mit vollständigem Namen angefügt werden. Für die Leser kann ein Glossar mit den wichtigsten Fachausdrücken hilfreich sein.
- Bitte reichen Sie alle Bilder, Grafiken und Tabellen nummeriert und zusätzlich als eigene Dateien ein. Bitte geben Sie bei nicht selbst erstellten Bildern, Tabellen, Zeichnungen, Grafiken etc. die genauen und korrekten Quellenangaben an (siehe auch [Erstveröffentlichungserklärung](#)). Senden Sie Ihre Bilder als Originaldateien oder mit einer Auflösung von mindestens 300 dpi bei einer Größe von 10 · 15 cm! Bei Grafiken, die mit Excel erstellt wurden, reichen Sie bitte ebenfalls die Originaldatei mit ein.
- Vermeiden Sie aufwendige und lange Zahlentabellen.
- Formelzeichen nach DIN, ggf. IUPAC oder IUPAP verwenden. Gleichungen sind stets als Größengleichungen zu schreiben.
- Die Literaturliste steht am Ende der Arbeit. Alle Stellen erhalten eine Nummer und werden in eckigen Klammern zitiert (Beispiel: Wie in [12] dargestellt ...). Fußnoten sieht das Layout nicht vor.
- Reichen Sie Ihren Beitrag sowohl in ausgedruckter Form als auch als PDF

ein. Für die weitere Bearbeitung und die Umsetzung in das Layout der Jungen Wissenschaft ist ein Word-Dokument mit möglichst wenig Formatierung erforderlich. (Sollte dies Schwierigkeiten bereiten, setzen Sie sich bitte mit uns in Verbindung, damit wir gemeinsam eine Lösung finden können.)

- Senden Sie mit dem Beitrag die [Erstveröffentlichungserklärung](#) ein. Diese beinhaltet im Wesentlichen, dass der Beitrag von dem/der angegebenen AutorIn stammt, keine Rechte Dritter verletzt werden und noch nicht an anderer Stelle veröffentlicht wurde (außer im Zusammenhang mit **Jugend forscht** oder einem vergleichbaren Wettbewerb). Ebenfalls ist zu versichern, dass alle von Ihnen verwendeten Bilder, Tabellen, Zeichnungen, Grafiken etc. von Ihnen veröffentlicht werden dürfen, also keine Rechte Dritter durch die Verwendung und Veröffentlichung verletzt werden. Entsprechendes [Formular](#) ist von der Homepage www.junge-wissenschaft.ptb.de herunterzuladen, auszudrucken, auszufüllen und dem gedruckten Beitrag unterschrieben beizulegen.
- Schließlich sind die genauen Anschriften der AutorInnen mit Telefonnummer und E-Mail-Adresse sowie Geburtsdaten und Fotografien (Auflösung 300 dpi bei einer Bildgröße von mindestens 10 · 15 cm) erforderlich.
- Neulingen im Publizieren werden als Vorbilder andere Publikationen, z. B. hier in der Jungen Wissenschaft, empfohlen.

Impressum

[JUNGE]
wissenschaft



Junge Wissenschaft

c/o Physikalisch-Technische
Bundesanstalt (PTB)
www.junge-wissenschaft.ptb.de

Redaktion

Dr. Sabine Walter, Chefredaktion
Junge Wissenschaft
Paul-Ducros-Str. 7
30952 Ronnenberg
E-Mail: sabine.walter@verlag-jungewissenschaft.de
Tel.: 05109 / 561 508

Verlag

Dr. Dr. Jens Simon,
Pressesprecher der PTB
Bundesallee 100
38116 Braunschweig
E-Mail: jens.simon@ptb.de
Tel.: 0531 / 592 3006
(Sekretariat der PTB-Pressestelle)

Design & Satz

Sebastian Baumeister
STILSICHER – Grafik & Werbung
E-Mail: baumeister@stilsicher.design
Tel.: 05142 / 98 77 89

