

Optische und magnetische Eigenschaften Selten-Erd-dotierter Apatite

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor-Ingenieur (Dr.-Ing.)



**FRIEDRICH-SCHILLER-
UNIVERSITÄT
JENA**

vorgelegt dem Rat der Physikalisch-Astronomischen Fakultät

der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von M. Sc. Annemarie Oesterle geb. Tesch

geboren am 21.02.1989 in Erfurt

Gutachter

1. Prof. Dr.-Ing. habil. Frank A. Müller (Friedrich-Schiller-Universität Jena)
2. Prof. Dr. rer. nat. Michael Gelinsky (Technische Universität Dresden)
3. Prof. Dr. rer. nat. Jürgen Groll (Julius-Maximilians-Universität Würzburg)

Tag der öffentlichen Verteidigung: 27.05.2021

ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Arbeit wurden REE³⁺-dotierte lumineszierende, magnetische und luminomagnetische Apatit-Nanopartikel synthetisiert und in Hinblick auf ihre optischen und magnetischen Eigenschaften sowie die daraus resultierende Eignung als biomedizinische Nanopartikel-Kontrastmittel untersucht. Es konnte nachgewiesen werden, dass eine nasschemische Fällung gefolgt von einem hydrothermalen Reifungsschritt eine geeignete Syntheseroute für REE³⁺-dotierte Apatite darstellt. Anhand kristallchemischer Untersuchungen wurde gezeigt, dass die Kristallgitter von HAp und FAp in der Lage sind die Dotanden Eu³⁺, Dy³⁺, Nd³⁺ und Gd³⁺ aufzunehmen, trotz abweichender Valenz und damit verbundener Leerstellenbildung und entstehenden Gitterverzerrungen. Besonders Eu³⁺ und Nd³⁺, die in ihrem Radius wenig von dem des Ca²⁺ abweichen, auf dessen Gitterplatz die Substitution stattfindet, konnten zu fast 100 % entsprechend der während der Synthese eingesetzten REE³⁺-Konzentrationen in das Kristallgitter des CaPs aufgenommen werden. Auch die magnetischen Ionen Dy³⁺ und Gd³⁺ konnten in Apatit substituiert werden. Aufgrund der stärker abweichenden Differenz der Ionenradien zum Wirtsgitter wurde hier jedoch eine Diskriminierung der Dotanden festgestellt, die eine vollständige Inkorporation der eingesetzten Konzentrationen nicht erlaubt. Für geringere Dotandenkonzentrationen, im Fall der co-dotierten Apatite, wurde dies nicht nachgewiesen. Untersuchungen der optischen Eigenschaften von REE:Ap haben gezeigt, dass Dotierungen mit Eu³⁺ respektive Nd³⁺ Lumineszenz in HAp bzw. FAp hervorrufen. Die Lichtemission von Eu³⁺ im roten Spektralbereich sowie die Photolumineszenz von Nd³⁺ im nahen NIR, steigen mit steigender Dotandenkonzentration und münden bei 5 mol% Eu³⁺ und 5 mol% Nd³⁺ in beginnenden Quenchingprozessen. Untersuchungen bei tiefen Temperaturen haben gezeigt, dass Eu³⁺ vorwiegend auf Ca(I)-Gitterplätzen substituiert wird und Nd³⁺ vermehrt auf Ca(II)-Positionen zu finden ist. Darüber hinaus wurde nachgewiesen, dass es möglich ist durch Beimischung lumineszierender REE:Ap in Knochenzement die optischen Eigenschaften dieser Kristallite in das Kompositmaterial zu überführen. Dabei wurde deutlich, dass die optischen Eigenschaften der REE:Ap Kristallite in REE:CPC deutlich verbessert werden. Durch die direkte Verbindung der Nanopartikel im Gefüge des Knochenzements werden Oberflächenquenchingprozesse in den Partikeln verringert, was in erhöhter Lumineszenzemission und gesteigerter Quanteneffizienz resultiert. Die Substitution von REE³⁺, die ein hohes magnetisches Moment aufweisen, wie Dy³⁺ und Gd³⁺, führen in HAp und FAp zu steigenden Magnetisierungen mit steigender Stärke eines extern angelegten Magnetfeldes. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass Dy:HAp und Gd:FAP zu einer deutlichen Verkürzung der transversalen Relaxationszeiten von Wasserprotonen führen, die

sich in Form von dunklen Kontrasten in MR-Bildern zeigen. Die Intensität dieser Kontraste steigt mit zunehmender REE³⁺-Konzentration in den Nanopartikeln, aber auch mit der Konzentration der Partikel in einem Medium selbst. Demzufolge sind REE:Ap geeignet für eine Verwendung als negative T_2 -Kontrastmittel. Die Kombination der optischen und magnetischen Eigenschaften in einem Mischkristall konnte durch co-Dotierungen von Eu³⁺ und Dy³⁺ in HAp oder Nd³⁺ und Gd³⁺ in FAp erreicht werden. Dabei zeigen Eu:Dy:HAp Photolumineszenzemission im roten Wellenlängenbereich. Die Co-dotierung der beiden REE³⁺ zeigt sich als vorteilhaft, da ein Energietransfer von Dy³⁺ auf Eu³⁺ mit resultierender erhöhter Lichtemission bei tiefen Temperaturen festgestellt wurde. MR-Untersuchungen haben die Eignung von Eu:Dy:HAp als T_2 -Kontrastmittel bestätigt, da auch hier dunkle Kontraste hervorgerufen werden. Dasselbe gilt für Nd:Gd:FAp, die ebenfalls hervorragende MR-Eigenschaften zeigen und die transversale Relaxationszeit umgebender Protonen herabsetzen. Verbunden mit ihrer Photolumineszenz, die bei 808 nm im ersten biologischen Fenster angeregt werden kann und bei 1064 sowie 1350 nm im zweiten biologischen Fenster emittiert, sind diese Nanopartikel für die Nutzung im Bereich der Gewebebilddgebung gut geeignet.

Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten REE:Ap zeigen Photolumineszenz, Magnetismus oder verkörpern die Kombination beider Eigenschaften in Form von luminomagnetischen Nanopartikeln. Ihre hervorragenden biologischen Eigenschaften führen dazu, dass die synthetisierten REE:Ap geeignete Nanopartikel-Kontrastmittel für die biomedizinische Bildgebung sind. Sie könnten bei der optischen Bildgebung von Zellkulturen zur Nachverfolgung von Zellbewegungen oder im Bereich von MRT-Untersuchungen für die Erkennung z.B. von Krebstumoren genutzt werden. Darüber hinaus verfügen REE:Ap über das Potential multimodaler Kontrastmittel, die ohne die Nutzung ionisierender Strahlung gleichzeitig unter verschiedenen Bildgebungsmodi genutzt werden könnten und dabei sowohl in ihrer Wirkungsweise als auch in ihrem Abbauverhalten für betroffene Patienten bioverträglich sind.

SUMMARY

In this work REE³⁺-doped luminescent, magnetic and luminomagnetic apatite nanoparticles were synthesized and investigated with respect to their optical and magnetic properties and the resulting suitability as biomedical nanoparticle contrast agent. It could be demonstrated that wet chemical precipitation followed by a hydrothermal synthesis step is a suitable production route for REE³⁺-doped apatites. Investigations of the crystal chemical properties have shown that the crystal lattices of HAp and FAp are capable of incorporating the dopants Eu³⁺, Dy³⁺, Nd³⁺ and Gd³⁺, despite a different valence and the associated vacancy formation and lattice distortions. Especially Eu³⁺ and Nd³⁺, whose radius differs little from that of Ca²⁺, could be incorporated at Ca²⁺-sites into the crystal lattice of the CaP at almost 100% according to the REE³⁺ concentrations used during synthesis. The magnetic ions Dy³⁺ and Gd³⁺ could also be substituted in apatite. However, due to the greater difference of the ion radii and the host lattice, a discrimination of the dopants was found here, which does not allow a complete incorporation of the concentrations used. For lower dopant concentrations, in the case of the co-doped apatites, this was not proven. Investigations of the optical properties of REE:Ap have shown that doping with Eu³⁺ and Nd³⁺ respectively causes luminescence in HAp and FAp. The light emission of Eu³⁺ in the red spectral region as well as the photoluminescence of Nd³⁺ in the near NIR increases with increasing dopant concentration and leads at 5 mol% Eu³⁺ and 5 mol% Nd³⁺ to beginning quenching processes. Investigations at low temperatures have shown that Eu³⁺ is predominantly substituted on Ca(I) lattice sites and Nd³⁺ is increasingly found on Ca(II) positions. Furthermore, it has been demonstrated that it is possible to transfer the optical properties of these crystallites into a composite material by adding luminescent REE:Ap to bone cement. It was shown that the optical properties of the REE:Ap crystallites are significantly improved in REE:CPC. By directly connecting the nano particles in the structure of the bone cement, surface quenching processes in the particles are reduced, resulting in increased luminescence emission and quantum efficiency. The substitution of REE³⁺, which have a high magnetic moment, such as Dy³⁺ and Gd³⁺, leads in HAp and FAp to increasing magnetizations with increasing strength of an externally applied magnetic field. In addition, it could be shown that Dy:HAp and Gd:FAp lead to a significant reduction of the transverse relaxation times of water protons, which is shown as dark contrast in MR images. The intensity of these contrasts increases with increasing REE³⁺ concentration in the nano particles, but also with the concentration of the particles in a medium itself. Consequently, REE:Ap are suitable for use as negative T_2 contrast media. The combination of optical and magnetic properties in a solid solution could be achieved by co-doping Eu³⁺ and Dy³⁺ in HAp or Nd³⁺ and Gd³⁺ in FAp.

Eu:Dy:HAp shows photoluminescence emission in the red wavelength range. The co-doping of the two REE³⁺ shows to be advantageous, since an energy transfer from Dy³⁺ to Eu³⁺ with resulting increased light emission at low temperatures was found. MR investigations have confirmed the suitability of Eu:Dy:HAp as a T_2 contrast agent, since dark contrasts are also generated. The same applies to Nd:Gd:FAp, which also exhibit excellent MR properties and reduce the transverse relaxation time of surrounding protons. Combined with their photoluminescence, which can be excited at 808 nm in the first biological window and emits at 1064 and 1350 nm in the second biological window, these nanoparticles are well suited for use in tissue imaging.

The REE:Ap investigated in the present work show photoluminescence, magnetism or embody the combination of both properties in the form of luminomagnetic nanoparticles. Their excellent biological properties make the synthesized REE:Ap suitable nanoparticle contrast media for biomedical imaging. They could be used in optical imaging of cell cultures for tracking cell movements or in the field of MRI examinations for the detection of e.g. cancer tumors. In addition, REE:Ap have the potential of multimodal contrast agents. They could be used simultaneously under different imaging modes without the use of ionizing radiation. Therefore, these materials are biocompatible and can be degraded in the body.

INHALT

1	EINLEITUNG	1
2	STAND DES WISSENS	3
2.1	Das Biomineral Apatit $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH}, \text{F}, \text{Cl})_2$	3
2.1.1	Vorkommen, Eigenschaften und Bedeutung als Biomaterial	3
2.1.2	Kristallstruktur und Substitutionen	9
2.2	Elemente der Seltenen Erden (REE)	12
2.2.1	Photolumineszenz-Mechanismen	13
2.2.2	Magnetismus und Magnetresonanztomographie	16
2.3	REE-dotierte Nanopartikel	19
2.3.1	Lumineszierende Nanopartikel	19
2.3.2	Paramagnetische Nanopartikel für die MRT-Bildgebung	22
2.3.3	Multimodale REE^{3+} -dotierte Nanopartikel	26
3	METHODEN UND EXPERIMENTELLER TEIL	30
3.1	Synthese REE-dotierter Apatite	30
3.2	Synthese REE-dotierter Calciumphosphat-Knochenzemente	31
3.3	Charakterisierungsmethoden	32
3.3.1	Röntgendiffraktometrie	32
3.3.2	Fourier-transformierte Infrarotspektroskopie	33
3.3.3	Transmissionselektronenmikroskopie	33
3.3.4	Spektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma	33
3.3.5	Photolumineszenzspektroskopie	34
3.3.6	Schwingmagnetometrie	36
3.3.7	Magnetresonanztomographie	36
3.3.8	Biologische Charakterisierung	37
4	KRISTALLCHEMIE DER DOTIERTEN APATITE	38
4.1	Kristallstruktur und -morphologie	38
4.2	Chemische Zusammensetzung	43
4.3	Ladungsausgleich im Gitter und Kristallwachstum	48

5	PHOTOPHYSIKALISCHE EIGENSCHAFTEN	53
5.1	System Eu:Dy:HAp	53
5.1.1	Photolumineszenz	53
5.1.2	Lumineszenzprozesse und Energietransfer	56
5.1.3	Quantifizierung der photophysikalischen Eigenschaften	59
5.1.4	Gitterplatzbelegung der Dotanden	62
5.2	System Nd:Gd:Fap	64
5.2.1	Photolumineszenz	64
5.2.2	Lumineszenzprozesse und Energietransfer	66
5.2.3	Quantifizierung der photophysikalischen Eigenschaften	67
5.2.4	Gitterplatzbelegung der Dotanden	68
6	MAGNETISCHE EIGENSCHAFTEN	70
6.1	System Eu:Dy:HAp	70
6.1.1	Magnetisierung der Nanopartikel	70
6.1.2	Erzeugung von MR-Kontrasten	71
6.2	System Nd:Gd:Fap	76
6.2.1	Magnetisierung der Nanopartikel	76
6.2.2	Erzeugung von MR-Kontrasten	78
7	BIOKOMPATIBILITÄT	82
8	ANWENDUNGSPOTENTIAL REE-DOTIERTER APATITE	85
8.1	Einsatz als Kontrastmittel in der biomedizinischen Bildgebung	85
8.2	CaP-Knochenzemente	88
9	ZUSAMMENFASSUNG	96
10	LITERATUR- UND QUELLENVERZEICHNIS	98
11	ANHANG	105

1 EINLEITUNG

Die biomedizinische Bildgebung ist ein Bereich der medizinischen Diagnostik, der in makroskopische *in vivo* Methoden, wie die Magnetresonanztomographie (MRT), als auch in mikroskopische *in vitro* Methoden, wie die Spektroskopie, eingeteilt werden kann. Ziel der biomedizinischen Bildgebung ist die Sichtbarmachung von Strukturen im Körperinneren, die Lokalisation und Früherkennung von krankheitsbedingten Anomalien, wie z.B. Tumoren, als auch die gezielte Therapiesteuerung. Seit etwa einem Jahrzehnt geht die technische Entwicklung bildgebender Verfahren hin zu einer Kombination mehrerer bildgebender Techniken in einem diagnostischen Gerät – der multimodalen Bildgebung. Dabei werden verschiedene Abbildungsmodi, wie z.B. MRT und Computertomographie in einem Gerät vereint. Die Kombination dieser Techniken führt zur Erhöhung der Bildinformation und somit der Tiefe, der daraus zu entnehmenden Erkenntnissen. Um die zu untersuchenden Strukturen im Körperinnern eines Patienten klarer von den Umgebenden unterscheiden zu können wird bei bildgebenden Untersuchungen häufig ein Kontrastmittel injiziert. Seit Jahren herrscht ein stetiger Bedarf an Kontrastmitteln, die gut verträglich, also nicht toxisch sind, und optimale bildgebende Eigenschaften besitzen. Ebenfalls wird im Zuge der technischen Entwicklung die Notwendigkeit multimodaler Kontrastmittel, die auf verschiedene (elektro-)magnetische Anregungssignale mit der entsprechenden Signalantwort reagieren, immer größer. Zahlreiche Kontrastmittel wurden in den letzten Jahrzehnten entwickelt, wobei inerte, körperfremde Substanzen den Markt dominieren. Besonders Röntgen-, CT- als auch MRT-Kontrastmittel, wie Bariumsulfat (BaSO_4), Zirkonoxid (ZrO_2), Bismutsalze sowie Gadolinium- und Eisenoxid-Verbindungen finden Einsatz. Diese Kontrastmittel rufen in häufigen Fällen Unverträglichkeiten und inflammatorische Reaktionen hervor. Trotz dessen sind bildgebende Verfahren, die unter Verwendung von ionisierender Strahlung (z.B. CT) arbeiten, die heutzutage vorherrschenden Methoden der medizinischen Bildgebung. Nicht zuletzt führen häufig genutzte Verfahren wie Röntgenuntersuchungen zu erhöhter Strahlenbelastung und einem daraus resultierendem steigenden Gesundheitsrisiko der untersuchten Patienten.

Apatit, ein Biomineral aus der Gruppe der Calciumphosphate, stellt eine mögliche Alternative zu herkömmlichen Nanopartikel-Kontrastmitteln in der biomedizinischen Bildgebung dar. Apatit ist der anorganische Hauptbestandteil von Säugetier-Hartgeweben. Synthetisch hergestellt ist Apatit ein bioaktives Material, das aufgrund seiner physikochemischen Ähnlichkeit zu humanem Knochenmaterial keine entzündlichen oder zytotoxischen Reaktionen im Körper oder anderen biologischen Umgebungen hervorruft. Die gezielte Einbringung von

Dotierungen in das flexible Kristallgitter des Apatits ermöglicht die Synthese von biokompatiblen Nanopartikelkontrastmitteln, die je nach Modifizierung optische und/oder magnetische Eigenschaften aufweisen. Die Wahl der Dotanden, und damit die Ansprechbarkeit und Signalantwort auf bildgebende Modi, bestimmt den kontrastiven Einsatz des Materials. So besteht die Möglichkeit Kontrastmittel herzustellen, die mit bildgebenden Verfahren ohne die Nutzung schädlicher ionisierender Strahlung, wie MRT und Lumineszenztomographie, sichtbar gemacht werden können.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit werden Apatit-Nanopartikel, die mit Ionen der Seltenen Erden (REE^{3+}) dotiert sind, auf ihr Potential und ihre Eignung als biomedizinische keramische Nanopartikel-Kontrastmittel untersucht. Die in diesem Zusammenhang untersuchten REE^{3+} -dotierten Apatite (REE:Ap) zeichnen sich durch Lumineszenz und magnetische Eigenschaften als auch einer Kombination beider Eigenschaften, der Multimodalität, aus. Bei den vorliegenden Untersuchungen wurden die lumineszierenden Elemente der seltenen Erden Europium (Eu^{3+}) und Neodym (Nd^{3+}) sowie die magnetischen Ionen Dysprosium (Dy^{3+}) und Gadolinium (Gd^{3+}) im Kristallgitter von Hydroxylapatit (HAp) bzw. Fluorapatit (FAp) substituiert. Neben den physikochemischen Eigenschaften der REE:Ap in Abhängigkeit ihrer Dotierungen und Dotandenkonzentration sollen Lumineszenz- und magnetische Eigenschaften in Hinblick auf den Einsatz in der bildgebenden Lumineszenzspektroskopie als auch der MRT charakterisiert werden. Darüber hinaus soll die Biokompatibilität der synthetisierten Nanopartikel für die Verwendung in einer biologischen Umgebung geprüft werden. Des Weiteren wird die Anwendung von REE:Ap als Zusatz in Calciumphosphatknochenzementen (CPC) zur Herstellung lumineszierender Knochenzemente für die minimalinvasive Evaluation von Heilungsprozessen untersucht. Eigenschaftsvorteile gegenüber bestehenden kommerziellen Kontrastmittelsystem sollen erläutert werden.

2 STAND DES WISSENS

2.1 Das Biomineral Apatit $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH}, \text{F}, \text{Cl})_2$

2.1.1 Vorkommen, Eigenschaften und Bedeutung als Biomaterial

Apatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH}, \text{F}, \text{Cl})_2$) ist das am häufigsten auf der Erde vorkommende Phosphatmineral, welches den Grundbaustein biologischer Hartgewebe, wie Knochen und Zähne, aller Wirbeltiere bildet [1]. Darüber hinaus sind Apatite in zahlreichen Erzen in der Erdkruste zu finden und stellen eine der essenziellen Phosphorquellen für die großtechnische Produktion von Düngemitteln, Waschmitteln und Phosphorsäure sowie die Basis des globalen Phosphorzyklusses dar [1]. Das Phosphatmineral Apatit, welches zur Gruppe der Calciumorthophosphate (CaP) gehört, besteht aus den Elementen Calcium (Ca^{2+}), Phosphor (P^{5+}) und Sauerstoff (O^{2-}). Ferner sind Ionen wie Wasserstoff (H^+), Fluor (F^-) oder Chlor (Cl^-) z.B. in Hydroxylgruppen (OH^-) oder Halogengruppen im Apatit gebunden [2].

Das Biomineral Apatit, die mechanisch feste und stützende Substanz aller Knochengewebe, entsteht in Wirbeltierorganismen durch die zelluläre Aktivität von Knochen-aufbauenden Zellen, den Osteoblasten [1]. Knochenmaterial kann als Verbundwerkstoff betrachtet werden, der durch die Kombination und Struktur der organischen und anorganischen Komponenten eine von der Natur geschaffene einzigartige Verbindung von Festigkeit und Elastizität aufweist. Das Biomaterial besteht aus einer anorganischen Komponente, Apatit, die in eine organische Matrix eingebaut ist. Der CaP-Anteil liegt in diesen Hartgeweben bei ca. 69 wt% [2]. Die organischen Bestandteile setzen sich aus 20 wt% Kollagen, 9 wt% Wasser und 2 wt% Proteinen, Polysacchariden sowie Lipiden zusammen [1]. In Knochen vorkommender Apatit, welcher als Knochenapatit bezeichnet wird, ist vielfach substituiert und daher chemisch von seinem Isomorph Hydroxylapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2\text{HAp}$) deutlich abzugrenzen. In diesem CaP-Material können zahlreiche Ionen, wie z.B. Magnesium (Mg^{2+}), Strontium (Sr^{2+}), Natrium (Na^+), Carbonat (CO_3^{2-}) und Hydrogenphosphat (HPO_4^{2-}) substituiert werden (Abschnitt 2.1.2) [1]. Rho et al. [3] haben den hierarchischen Aufbau von Knochen untersucht (Abbildung 2.1) und konnten zeigen, dass Röhrenknochen auf makroskopischer Ebene eine feste und gleichzeitig elastische, kompakte Außenschicht, die Compacta oder Kortikalis, aufweisen. Im Bereich der Gelenkköpfe ist die Spongiosa, ein schwammartiges, poröses Gerüst aus Knochenmaterial, die vorherrschende Struktur. Dabei sind die Stege der Gerüststruktur, die Knochenbälkchen oder Trabekel, entlang der Hauptspannungsachsen im Knochen orientiert und erinnern an eine Konstruktion aus dem Leichtbau. Im Hohlraum der Röhrenknochen befindet sich das Knochenmark, welches der Blutbildung im Körper dient. Die funktionelle

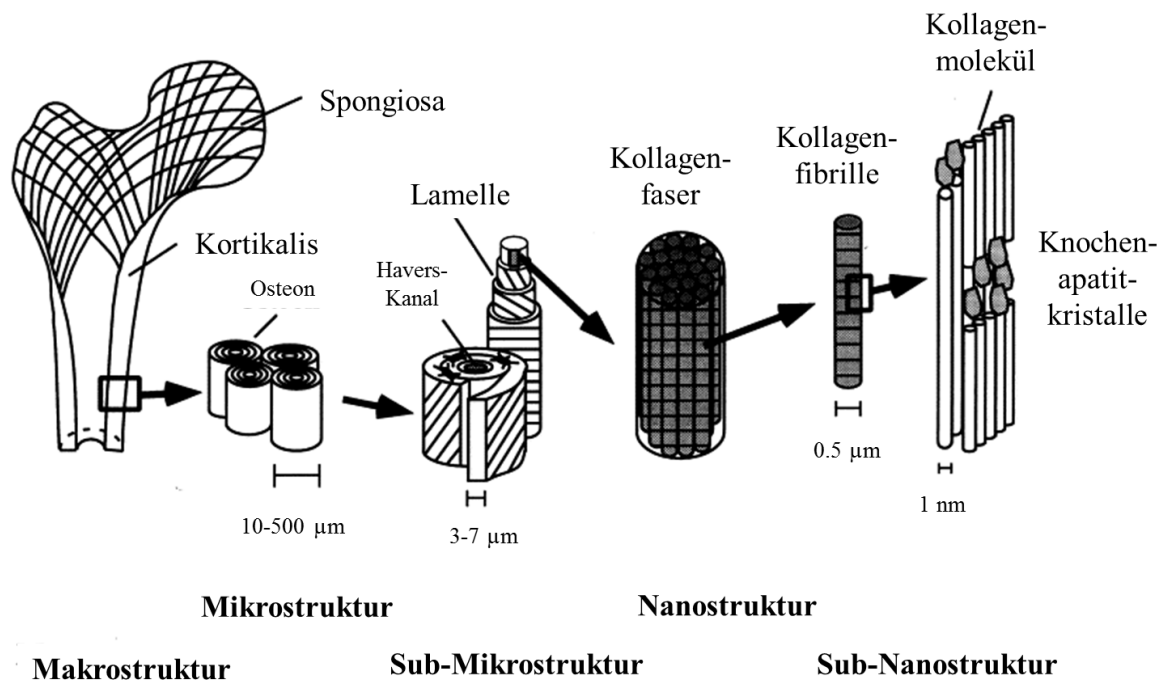


Abbildung 2.1: Hierarchische Struktur von Knochen beginnend mit der Makro- bis hin zur Sub-Nanostruktur (von links nach rechts) [3].

mikroskopische Grundeinheit von Knochen sind Osteone, konzentrische Zylinderstrukturen, durch deren Zentrum der Havers Kanal verläuft, welcher Blutgefäße und Nervenzellen beherbergt. Jedes Osteon besteht aus mehreren aufgewickelten Kollagenfaserlamellen, bei denen die Ausrichtung der enthaltenen Kollagenfasern von Schicht zu Schicht um einen gewissen Winkel variiert. Kollagenfibrillen, die die Untereinheit von Kollagenfasern darstellen, bestehen auf der Subnanometerebene aus Kollagenmolekülen in Tripelhelixstruktur, die in Hartgeweben die organische Matrix für Knochenapatitkristalle darstellen. Dabei mineralisieren die nadel- oder plättchenförmigen CaP-Kristalle mit ihrer bevorzugten kristallographischen Wachstumsrichtung, der c-Achse, parallel auf und zwischen den Kollagenmolekülen der Knochenmatrix.

Ein charakteristischer Parameter zur chemischen Charakterisierung von CaPs ist das molare Ca/P-Verhältnis, welches im Fall von stöchiometrischem Apatit der Summenformel $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH}, \text{F}, \text{Cl})_2$ 1,67 beträgt. Jedoch ist die Kristallstruktur von natürlichem als auch synthetischen Apatiten immer durch Substitutionen oder Leerstellen gestört, sodass Ca-defizitäre Apatite $\text{Ca}_{10-x}(\text{HPO}_4)_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{OH}, \text{F}, \text{Cl})_{2-x}$ (CDHA) entstehen, die ein Ca/P-Verhältnis zwischen 1,3 und 1,67 aufweisen können [1]. Eine weitere charakteristische Eigenschaft von CaPs ist ihre Löslichkeit (Abbildung 2.2), wobei das Biomineral Fluorapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$, FAp) unter physiologischen Bedingungen die höchste chemische Stabilität und die geringste Löslichkeit unter allen Calciumphosphaten aufweist, gefolgt von seinem

Isomorph HAp [1, 4]. Dabei ist HAp vor allem im basischen und physiologischen pH-Wertbereich stabil, ab einem pH-Wert von 4,3 löst sich das Biomineral auf und kann je nach vorliegender Ca- und P-Konzentration in andere CaP-Verbindungen umgewandelt werden. Dieser Sachverhalt kann durch die Löslichkeitsisothermen verschiedener CaPs, dargestellt durch die negative logarithmische Ca^{2+} -Ionenkonzentration in wässriger Lösung in Abhängigkeit vom pH-Wert, veranschaulicht werden (Abbildung 2.2). Der Effekt der Löslichkeit und Umwandlung von Apatit bei verschiedenen pH-Werten ist ebenso im Knochengewebe zu finden. Dabei werden nur solche Knochenstrukturen erhalten, die zur Kraftaufnahme bei Belastung dienen (Stress Shielding) [5]. Überschüssiges Knochenmaterial wird durch erhöhte Osteoklastenaktivität abgebaut, die im Rahmen der Osteolyse lokal einen sauren pH-Wert erzeugen [5]. Das Biomineral löst sich auf und die daraus freiwerdenden Ionen können an anderer Stelle im Organismus durch Osteoblasten wieder zu neuem Apatit bzw. Knochenmaterial mineralisieren. Da synthetische Apatite die physikochemischen Eigenschaften natürlicher Apatite imitieren, können diese CaPs als Modellmaterial zur Erforschung von Biomineralisationsprozessen genutzt werden. Die bei weitem prominenteste Anwendung von Apatiten ist jedoch schon seit vielen Jahren der Einsatz als Biomaterial im Bereich der Knochenersatzmaterialien [1]. Hierbei können CaP-Implantatmaterialien als poröse gesinterte Bulkstrukturen für Knocheninterponate, pastöse selbstaushärtende Knochenzemente oder keramische Beschichtungen auf metallischen Implantaten eingesetzt werden [1]. Die physikochemische Ähnlichkeit der synthetischen Apatite zu natürlichem Knochen und ihre daraus resultierende hohe Biokompatibilität führt in diesen Fällen zur verbesserten Osseointegra-

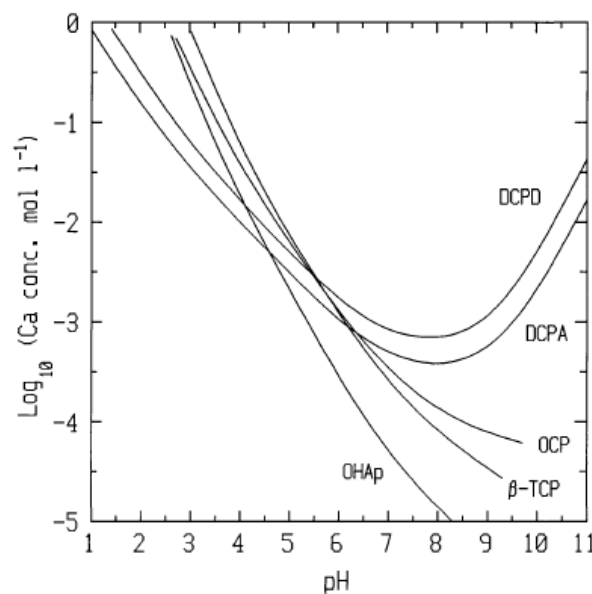
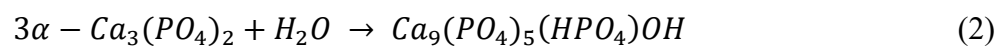
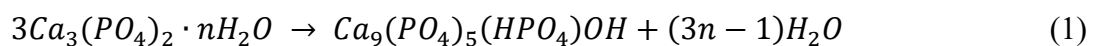


Abbildung 2.2: Löslichkeitsisotherme verschiedener CaPs unter physiologischen Bedingungen bei einem pH-Wert von 1 bis 11 [6].

tion von z.B. Hüftendoprothesen sowie der räumlichen und mechanischen Überbrückung von Knochendefekten, die durch die Umwandlung des synthetischen CaP in Knochenmaterial ausheilen können [1]. Die Synthese von Apatiten kann über verschiedene Methoden, wie Feststoffreaktionen, Sol-Gel-Synthese oder nasschemische Verfahren, erfolgen [1]. Eine Möglichkeit ist die Feststoffreaktionen von Calciumphosphaten mit CaO, Ca(OH)₂ oder CaCO₃ bei 1200 °C und N₂-Atmosphäre, die zur Herstellung von mikrokristallinem HAp genutzt wird [7]. Ebenso kann die Synthese von HAp-Einkristallen mittels einer wasserfreien Hydrothermalsynthese von Ca(OEt)₂ und H₃PO₄ realisiert werden [7]. Die am weitesten verbreitete Synthesemethode für Apatite besteht aus einer nasschemischen Fällungsreaktion, oder Neutralisationsreaktion, bei der CaP aus stöchiometrischen Calcium- und Phosphatlösungen, wie z.B. Phosphorsäure (H₃PO₄) und Calciumhydroxid (Ca(OH)₂), im molaren Verhältnis Ca/P von 1,67 bei einem pH-Wert > 9 hergestellt werden kann [1]. Nach der Fällung können die synthetisierten Nanopartikel einer Hydrothermalbehandlung unterzogen werden. Dabei wird die Dispersion aus CaP-Partikeln und Syntheselösung in einen Autoklav überführt, in dem das Reaktionsgemisch bei erhöhten Temperaturen und Drücken behandelt wird. Während dieses Reaktionsschrittes erfolgt das erhöhte Wachstum der Apatitkristalle und das Austreiben von möglicherweise entstandenen Carbonatsubstitutionen, was in einer erhöhten Kristallinität resultiert.

Calciumphosphat-Knochenzemente (CPC) Vor fast 100 Jahren begannen erste Untersuchungen zur Herstellung CaP-basierter Knochenersatzmaterialien. In diesem Zusammenhang wiesen Albee und Morrison [8] bereits im Jahr 1920 eine stimulierte Osteogenese bei der Ausheilung von Knochendefekten einer Größe von etwa 0,6 cm durch Injektion von 5 wt% Tricalciumphosphat-Wasser-Lösungen nach. Ab den 1980er Jahren wurden, nach der Entwicklung des ersten unterwasserhärtenden CPCs für dentale Anwendungen von Brown und Chow, zahlreiche kommerzielle CPC Zusammensetzungen entwickelt [9, 10], die bis heute angewendet und weiter an die zu ersetzenden Hartgewebeeigenschaften angepasst werden. Die Herstellung von CPC-Pasten erfolgt durch das Mischen eines CaP-Pulvers mit einer Flüssigkeit [9, 10]. Dabei besteht die Pulverkomponente in den meisten Fällen aus Dicalciumphosphatdihydrat (CaHPO₄ · 2H₂O, DCPD), amorphem CaP (Ca₃(PO₄)₂ · nH₂O, ACP) oder α-Tricalciumphosphat (Ca₃(PO₄)₂, α-TCP) [10]. Für die Flüssigkeitskomponente wird destilliertes Wasser, teilweise mit Zusätzen wie Dinatriumhydrogenphosphat (Na₂HPO₄) oder Zitronensäure (C₆H₈O₇ · H₂O), genutzt. Neben den Edukten für die CPC-Synthese ist ebenfalls das Pulver-zu-Flüssigkeits-Verhältnis (PLR in g/ml) ein variabler Parameter, der die CPC-Eigenschaften maßgeblich verändert. Dabei kann

der PLR von 0,5 bis 1,5 variieren, wodurch nicht nur die Viskosität oder Kohäsion (Formstabilität der CPC-Paste während der Abbindeaktion) sondern auch die Porosität, die mechanischen Eigenschaften und Abbindegeschwindigkeit des CPC beeinflusst werden [10]. Bei der Synthese des CPCs durch Mischen eines reaktiven CaP-Pulvers mit einer Flüssigkeit vollzieht sich die Abbindeaktion des Zements, bei der in den meisten Fällen CDHA das Endprodukt ist [10]. In diesem Zusammenhang wurden verschiedene Typen von Abbindeaktionen beobachtet. Beim Vorliegen einer Säure-Base-Reaktion kann die Umwandlung eines sauren und eines basischen CaPs in einen relativ neutralen CaP beobachtet werden (US-Patent Re. 33,221). Ein Abbindeprozess, bei dem die Umwandlung eines CaP-Edukts in ein CaP-Produkt gleichen Ca/P-Verhältnisses vonstattengeht, wurde ebenfalls untersucht. Ein bekanntes Beispiel dafür ist die Reaktion von α -TCP mit Wasser, bei der unter Abspaltung von H_2O Ca^{2+} -defizitärer HAp (CDHA) entsteht (Gleichung 1). Die freigesetzten H_2O -Moleküle reagieren wiederum mit dem α -TCP-Edukt zu CDHA (Gleichung 2) [4]:



In diesem Zusammenhang ist die Löslichkeit des CaP-Edukts von entscheidender Bedeutung. Unter Betrachtung der Löslichkeitsisotherme verschiedener CaPs (Abbildung 2.2) kann beobachtet werden, dass α -TCP in wässriger Lösung und unter physiologischen Bedingungen weniger stabil als HAp bzw. CDHA ist [9]. Daraus resultiert die Auflösung von TCP aufgrund einer Untersättigung der Biomineral-Ionen im umgebenden Flüssigkeitsmedium. Zum Zeitpunkt der Übersättigung der Lösung mit Ca^{2+} und PO_4^{3-} fällt das unter diesen Konzentrations- und pH-Wert-Bedingungen stabilere CDHA aus [11]. Die Abbindegeschwindigkeit des Zements kann durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden. So härtet ein CPC mit geringem PLR schneller als ein CPC mit hohem PLR aus [10]. Weiterhin beschleunigen Zusätze wie Na_2HPO_4 und $C_6H_8O_7 \cdot H_2O$ die Aushärtung [12, 13]. Auch können HAp-Partikel im Eduktpulver beigemischt werden [10]. Dadurch wird die Abbindeaktion ebenfalls beschleunigt, da bereits zugeführte HAp-Kristallisationskeime vorliegen und der Schritt der Keimbildung übersprungen wird. Im Laufe der CPC-Aushärtung wachsen CDHA-Kristalle und verhaken sich ineinander wodurch die mechanische Festigkeit des CPCs aufgebaut wird. Diese variiert je nach PLR und entstandener Porosität des Endproduktes, wobei aufgrund der spröden Eigenschaften des CPCs die Druckfestigkeit wesentlich höher als dessen Zugfestigkeit ist [4]. Typischerweise liegt die Zugfestigkeit von CPCs bei 1-10 MPa, die Druckfestigkeit kann jedoch Werte von 10 - 100 MPa erreichen [9]. Der Zusammenhang

zwischen Porosität und Zugfestigkeit wurde in der Literatur derart beschrieben, dass die Festigkeit von CPCs im Zuge einer Verringerung der Porosität um 10 % verdoppelt wird [9]. CPCs weisen, je nach Zusammensetzung, eine Porosität von 30 - 60 % mit offen und verbundenen Poren einer Größe von etwa 1 μm auf [4]. Während dem Verbleib des CPC-Implantatmaterials im Körper, kommt es zur Infiltration der offenen Poren mit Körperflüssigkeiten und einer Besiedelung der Zementoberfläche mit Proteinen wurde beobachtet. Im Laufe des Heilungsprozesses wird CPC durch Osteoklastenaktivität abgebaut, die dabei freiwerdenden Ionen werden für die Mineralisation körpereigenen Hartgewebes durch Osteoblasten genutzt. Zwar liegt die Degradationsrate CDHA-basierter CPC weit unter der von DCPD-basierten, jedoch sind hier die mechanischen Eigenschaften vorteilhafter für die kommerzielle Anwendung. Der Einsatz von CPCs im Bereich der Kiefer-, Gesichts- und Traumatologie hat in den letzten Jahren maßgeblich zu einer verbesserten und schnelleren Knochenheilung betroffener Patienten beigetragen. Dabei kamen CPCs bei der Füllung, Fixierung und Rekonstruktion Osteoporose-, Krebs und Trauma-bedingter Knochendefekte im Bereich der Röhren- und Gesichtsknochen sowie thorakolumbalen Knochenstrukturen zum Einsatz [9, 11]. Im Rahmen der genannten CPC-Anwendungsfelder nimmt die Sichtbarmachung, also Kontrastierung, des Biomaterials für die Nutzung bildgebender Verfahren eine bedeutende Rolle ein. Ziel dessen ist die intraoperative Beobachtung der CPC-Applikation im Knochendefekt des Patienten sowie die Überprüfung der Degradation des Implantatmaterials und Bildung körpereigenen Knochens über die Zeit des Heilungsprozesses. Bisher beschränkt sich die Untersuchung von Knochendefekten und deren Rekonstruktion überwiegend auf röntgenographische Verfahren. Aus diesem Grund beinhalten die meisten derzeit verwendeten kontrastierenden CPC Systeme Materialzusätze mit hoher molarer Masse, um Röntgenstrahlung effektiv zu absorbieren oder zu streuen und so den Kontrast im Röntgenbild zu erhöhen. Häufig genutzte Zementzusätze werden der CPC-Matrix in einem Anteil von 10 - 15 wt% in Form von Bariumsulfat (BaSO_4), Zirkonoxid (ZrO_2), Tantal- oder Wolframpulver (1 - 2 g), Bismutsubsalicylat ($\text{C}_7\text{H}_5\text{BiO}_4$) oder Erdalkalimetallsalzen hinzugegeben [14-20]. Diese Zementzusätze beeinflussen die Abbindezeit. Durch stark abweichende mechanische Eigenschaften des Komposit-Füllers und der Matrix verringern Zusätze wie ZrO_2 die mechanischen Eigenschaften des Implantatmaterials, nicht zuletzt aufgrund von Partikelagglomerationen durch inhomogene Vermischung mit dem Matrixmaterial [15, 18-20]. Besonders die beiden am häufigsten verwendeten CPC-Zusätze BaSO_4 und ZrO_2 haben, aufgrund der vermehrten Differenzierung von Makrophagen zu Osteoklasten, einen negativen Effekt auf den Knochenumbauzyklus und führen durch ihre

zytotoxischen Eigenschaften zu entzündlichen Reaktionen [21]. Die biologische Wirkung von Metallpulvern in CPC ist bisher nicht geklärt. Neuere Ansätze zur Kontrastierung von CPC nutzen die Zugabe von bis zu 20 wt% modifiziertem HAp Pulver, welches mit schwereren Metallionen wie z.B. Strontium (Sr^{2+}) versetzt ist [19, 22, 23]. Aus den für kontrastierende CPCs genutzten röntgenaktiven Materialzusätzen resultiert eine steigende Zahl von Röntgenuntersuchungen mit schädlicher ionisierender Strahlung. Dies hat zur Folge, dass die Strahlenbelastung der Patienten durch sich wiederholende Untersuchungen stetig steigt. Bisher existiert kein kommerzielles CPC-Kontrastmittel für die biomedizinische Bildgebung, welches ohne die Nutzung ionisierender Strahlung abgebildet werden kann.

2.1.2 Kristallstruktur und Substitutionen

Natürlicher Apatit ist eines der prominentesten Beispiele natürlicher hexagonaler Kristalle. Stöchiometrischer HAp hingegen kristallisiert bei Raumtemperatur im monoklinen Kristallsystem der Raumgruppe $P2_1/b$ ($a = 9,84214 \text{ \AA}$, $b = 2a$, $c = 6,8814 \text{ \AA}$, $\gamma = 120^\circ$) [7]. Bei einer Temperatur von $250 \text{ }^\circ\text{C}$ existiert jedoch ein Phasenübergang zur hexagonalen Kristallform der Raumgruppe $P6_3/m$ ($a = 9,4302 \text{ \AA}$, $b = a$, $c = 6,8911 \text{ \AA}$, $\gamma = 120^\circ$) [7]. Die Kristallstruktur von natürlichem HAp, welcher eine Dichte von $3,61 \text{ g/cm}^3$ aufweist, ist immer durch Substitutionen gestört, die die hexagonale Kristallform stabilisieren (Abbildung 2.3). Dies hat zur Folge, dass Apatite in der Natur ausschließlich in dieser kristallographischen Form vorliegen. Die Elementarzelle (EZ) eines stöchiometrischen HAp bzw. FAp besteht aus einem rhomboedrischen Prisma, das über eine vertikale Ebene in zwei triangulär prismatische Untereinheiten geteilt werden kann. Die Struktur eines stöchiometrischen Apatits kann durch Zusammenlagerungen von $\text{Ca}_9(\text{PO}_4)_6$ -Gruppen, so genannten Posner Clustern, beschrieben werden [24]. Diese bestehen aus PO_4 -Tetraedern, die über ihre Ecken an Ca^{2+} -Ionen gebunden sind. In der HAp-EZ liegen Ca^{2+} - (Bindungsstelle I und II), P^{5+} - und O^{2-} -Ionen (Bindungsstelle I und II) sowie OH^- auf bzw. nahe vier (001)-Ebenen [1]. Die Ionen Ca(II), P, O(I), O(II) und OH befinden sich auf den horizontalen Spiegelebenen bei $z = 1/4$ und $z = 3/4$ [25]. Zwischen ihnen liegt Ca(I) bei $z \sim 0, \sim 0,5$ und O(III) bei $z \sim 0,07; \sim 0,57$ [1]. Aufgrund unterschiedlicher Bindungsmöglichkeiten der 10 Ca^{2+} -Ionen bestimmen zwei charakteristische Strukturen den Aufbau einer HAp-Elementarzelle – Ca(I)O_9 - und $\text{Ca(II)O}_6\text{OH}$ -Polyeder. Im ersten Fall liegen Ca(I)-Ionen auf der zentralen Position $(1/3, 2/3, z)$ im Kristallgitter und sind an neun O-Ionen gebunden. Das zentrale Ca-Ion bindet dabei drei O(I)- und drei O(II)-Ionen, die eine halbe Elementarzelle über oder unter ihm liegen. Dies führt zur Entstehung eines trigonalen Prismas. Drei weitere O-Ionen O(III), die in der gleichen Ebene wie Ca(I) liegen, werden durch die Flächen des Prismas gebunden und führen zur Entstehung eines dreiseitigen trigonalen Prismas.

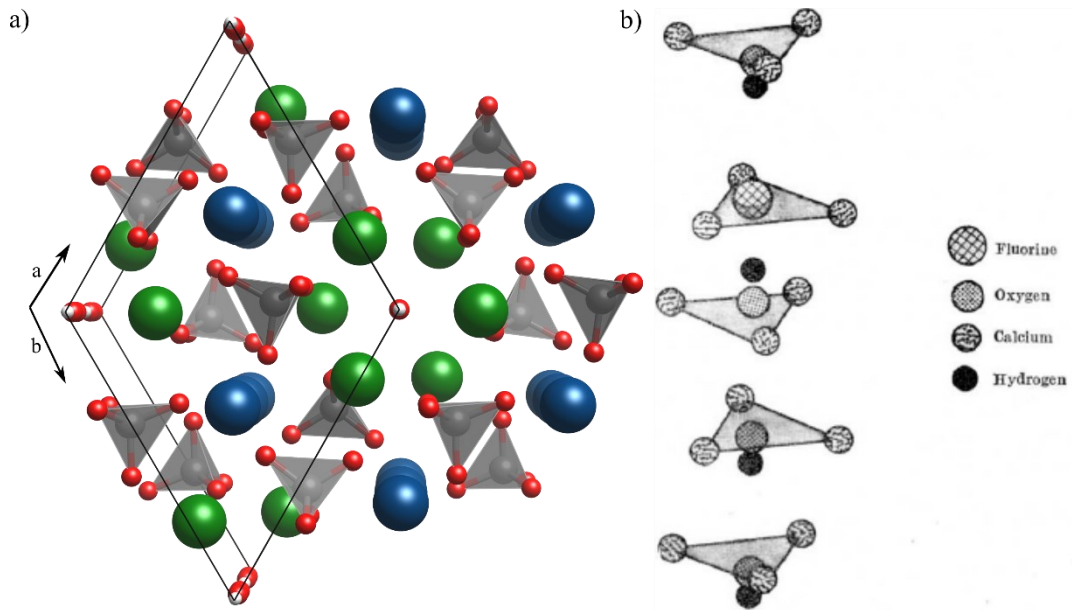


Abbildung 2.3: a) Elementarzelle von HAp mit Ca(I) blau, Ca(II) grün, Sauerstoff-Ionen rot und PO₄-Tetraedern grau, b) Positionen der verschiedenen großen Moleküle bzw. Ionen wie OH⁻ und F⁻ zwischen den beiden Ca(II)-Spiegelebenen in der Anionensäule von Apatit [25].

Im Fall des Ca(II)O₆OH-Polyeder bilden die siebenfach koordinierten Ca(II)-Ionen Bindungen zu sechs O-Ionen, O(I), O(II) sowie vier O(III), und einem Säulenanion OH⁻ bzw. F⁻, im Fall von FAp, aus. Dabei entsteht ein verzerrtes Oktaeder. Weiterhin spannen die Ca(II)-Ionen auf den Ebenen $z = 1/4$ und $z = 3/4$ Dreiecke auf, die um 60° gegeneinander verdreht sind. Durch ihr Zentrum verläuft die (0, 0, z)-Anionensäule, bei HAp eine Kette von OH⁻-Gruppen, bei FAp eine Kette aus F⁻-Ionen. Es bestehen zwischen jedem der Ca²⁺-Eckionen Bindungen zu einer Anionengruppe in dieser Säule. Während F-Ionen in der gleichen Ebene wie Ca(II)-Ionen liegen, sind OH⁻-Gruppen aufgrund ihres Ionenradius zu groß um mit den Ca(II)-Ionen in einer Ebene zu liegen. Daher sind sie ober- oder unterhalb platziert, wobei die OH⁻-Bindung parallel zur z-Achse liegt. Laut Untersuchungen von Kay, Young und Posner [25] befinden sich die H⁺-Ionen dieser OH⁻-Gruppen bei $x = y = 0$ und die O²⁻-Ionen sind um 0,3 Å über den Spiegelebenen $z = 1/4$ und $z = 3/4$ versetzt. So entsteht eine Nahordnung, da im Verlauf der gesamten Anionensäule nur eine Position, oberhalb oder unterhalb der Spiegelebene, in der gesamten Säule besetzt werden kann. Eine Besetzungsänderung von oberhalb auf unterhalb der Spiegelebene kann in einer OH⁻-Kette nicht fortlaufend realisiert werden, da bei aufeinandertreffenden Hydroxylgruppen unterhalb einer Spiegelebene bei $z = 1/4$ und oberhalb bei $z = 3/4$ die Wasserstoffatome zu nah bei einander liegen würden abstoßende Kräfte auftreten. Dies kann durch eine OH⁻-Leerstelle oder die Substitution eines größeren F⁻ gewährleistet werden. Die P⁵⁺-Ionen liegen im HAp in einer zentralen Position und sind an vier O-Ionen gebunden, ein O(I), ein O(II) sowie zwei O(III). So wird ein Tetraeder aufgespannt,

der wiederum über seine Ecken an Ca(I) und Ca(II) gebunden ist. Basierend auf der Raumgruppensymmetrie $P6_3/m$ (Raumgruppe 176) ist in diesem primitiven hexagonalen Kristallgitter eine sechszählige Drehinversionsachse verbunden mit einer horizontalen Spiegelachse zu finden, welche im Zentrum der vertikalen Ebenen der triangulären prismatischen Untereinheiten zu finden sind. An diesen Punkten sind in der Elementarzelle jedoch keine Ionen auf Gitterplätzen gebunden. Weiterhin weisen sowohl die Ca^{2+} -Kanäle als auch die Anionensäule eine dreizählige Rotationssymmetrie auf. Trotz oder vielleicht aufgrund seiner komplexen Kristallstruktur kommen Ap-Minerale in der Natur nie in ihren reinen, stöchiometrischen Zusammensetzungen vor. Das Ap-Kristallgitter besitzt die Eigenschaft Spannungen und Verzerrungen entgegenzuwirken und kann daher eine große Anzahl verschiedenster Ionensubstitution beherbergen. Es finden sich sogar Ap-Minerale, die eine vollständige Löslichkeit zweier Elemente im Rahmen einer Mischkristallreihe zeigen. Substitutionen im Ap-Kristall können in Kationen- und Anionensubstitutionen unterteilt werden. In der Hydroxylapatit-Elementarzelle existieren zwei Bindungsstellen, an denen Kationen im Kristallgitter substituiert werden können – Ca(I) und Ca(II) [1]. So kann die Summenformel bspw. für HAp umgeschrieben werden zu $Ca(I)_4Ca(II)_6[PO(I)O(II)O(III)_2]_6(OH)_2$. Dabei besitzt die Ca(I)-Bindungsstelle eine dreifache Rotationssymmetrie C_3 , während der Ca(II)-Gitterplatz eine einfache Spiegelsymmetrie C_s bzw. C_{1h} aufweist [1]. In natürlichen Apatiten sind Kationensubstitutionen z.B. durch Magnesium (Mg^{2+}), Strontium (Sr^{2+}), Blei (Pb^{2+}) und Arsen (As^{2+}) zu finden [1]. Auch monovalente Ionen wie Natrium (Na^+) und Kalium (K^+) oder trivalente Ionen wie Europium (Eu^{3+}), Cer (Ce^{3+}) und Eisen (Fe^{3+}) wurden untersucht. Bei Anionensubstitutionen im Ap-Kristall können PO_4^{3-} -Gruppen durch CO_3^{2-} ersetzt werden. In diesem Fall spricht man von Carbonatapatit Typ A [1]. Weiterhin ist eine Substitution mit Vanadat- (VO_4^{3-}), Wolframat- (WO_4^{3-}) oder Silikatgruppen (SiO_4^{3-}) möglich [1]. Bei Substitutionen in der Anionensäule des Apatitgitters handelt es sich in der Regel um F^- und Cl^- , welche OH^- ersetzen. Auch können CO_3^{2-} -Gruppen auf einem OH^- -Platz substituiert werden und zur Bildung von Carbonatapatit Typ B führen [1]. Die Substitution von diversen Ionen im Apatit führt in der Regel zu Verzerrungen im Kristallgitter, da die Ionenradien der Substituenten oftmals vom jeweiligen Ionenradius des auf dem Gitterplatz gebundenen Elements abweichen. Weiterhin sind zahlreiche Substitutionen zu finden, bei denen die Valenz der Substituenten vom Matrixkristallgitter abweicht. In Folge eines Ladungsausgleichs kommt es zur Bindung von zusätzlich gebundenen Zwischengitterionen bzw. der Bildung von Leerstellen. Diese führen zu weiteren Verzerrungen im Kristallgitter was in geringeren Kristallinitäten, Kristallitgrößen und

erhöhter Löslichkeit der CaP-Verbindung resultiert. Die in der Natur vorkommenden substituierten Apatite enthalten oftmals eine deutlich höhere Dotandenkonzentration als synthetische Apatite. Während der langen und teilweise unter extremen Bedingungen stattfindenden Mineralisation natürlicher Apatite kann die Energie im Gitter abgebaut werden.

2.2 Elemente der Seltenen Erden (REE)

Die Elemente der Seltenen Erden (englisch: rare earth elements, REE), auch Lanthanoide (Ln) genannt, umfassen die dem Lanthan chemisch ähnlichen Elemente der sechste Hauptgruppe mit dem Ordnungszahlen 58 bis 71: Cer (Ce), Praseodym (Pr), Neodym (Nd), Promethium (Pm), Samarium (Sm), Europium (Eu), Gadolinium (Gd), Terbium (Tb), Dysprosium (Dy), Holmium (Ho), Erbium (Er), Thulium (Tm), Ytterbium (Yb) und Lutetium (Lu) [27]. Zur technischen Gewinnung von REE^{3+} wird in den meisten Fällen das Mineral Monazit $(\text{Ln})(\text{P}, \text{SiO}_4)$ in seiner, durch natürliche Verwitterungs- und Schlämungsprozesse entstehenden, REE-angereicherten Form Monazitsand, genutzt [27]. Die chemische Trennung der REE erfolgt in den meisten Fällen durch einen sauren Aufschluss, bei dem durch Fällung und partielle Neutralisation sowie Oxidation Ln-Oxide entstehen. Die dreiwertigen REE wiederum werden durch Verfahren wie die fraktionierte Kristallisation oder Fällung, Ionenaustausch in Kombination mit Komplexbildung sowie Flüssig-Flüssig-Extraktion voneinander separiert [27]. Die als freie Elemente vorkommenden weichen silberglänzenden REE-Metalle weisen eine Auffüllung der drittäußersten Elektronenschale von 18 bis maximal 32 Elektronen auf [28]. Die Elektronenkonfiguration der REE $[\text{Xe}]4f^n$ ($n = 0 - 14$) zeigt die tief im Xe-Kern liegenden 4f-Niveaus (Abbildung 2.4), welche durch die 5s und 5p Orbitale durchdrungen werden. Dadurch kann der durch die inneren Elektronenschalen erfolgende abschirmende Effekt auf die

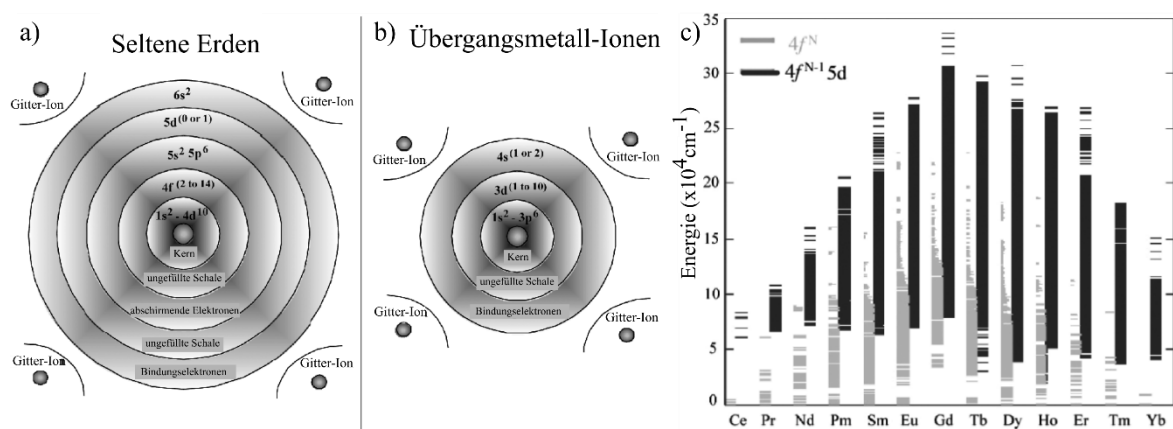


Abbildung 2.4: Die atomare Struktur von a) REE und b) Übergangsmetallen verdeutlicht die nahe am Atomkern liegenden 4f Niveaus der REE, die zur Lanthanoidenkontraktion führen. c) Energielevel der $4f^n$ und $4f^{(n-1)} 5d$ Lanthanoide [26].

positive Kernladung und die damit verbundene Anziehungskraft nicht aufrechterhalten werden. Die Folge ist eine Anziehung aller Elektronen des Atoms oder Ions mit steigender Kernladungszahl, die Lanthanoidenkontraktion [27]. Somit sinken die Atom- und Ionenradien mit steigender Ordnungszahl, was anhand des kleinen Ionenradienintervalls von insgesamt etwa $0,15 \text{ \AA}$ erkennbar ist [29]. Grundsätzlich können REE in zwei Gruppen eingeteilt werden: leichte ($<4f^7$) und schwere ($>4f^7$) REE [29].

2.2.1 Photolumineszenz-Mechanismen

Der Prozess der Photolumineszenz (PL) beschreibt die Umwandlung elektromagnetischer Anregungsstrahlung λ_{ex} mit einer Energie $E_{\text{ex}} = h\nu$, in elektromagnetische Strahlung λ_{em} mit E_{em} , bei der eine Differenz beider Energien E_{ex} und E_{em} , ein so genannter Stokes Shift, zu beobachten ist [31]. PL kann sowohl in Flüssigkeiten als auch in Feststoffen auftreten, wobei die prominentesten Leuchtstoffe im Bereich der anorganischen Materialien zu finden sind [31]. Die optische Emission eines Leuchtstoffes ist in den meisten Fällen auf im Kristallgitter gebundenen Verunreinigungen wie bspw. REE zurückzuführen. Beim Prozess der PL wird elektromagnetische Strahlung einer Anregungswellenlänge λ_{ex} im Material, von der Kristallmatrix und/oder den Dotanden, absorbiert. In diesem Zusammenhang wird ein Elektron e^- vom Valenzband (VB) des Dotanden in einen energetisch angeregten Zustand (E^*) in das Leitungsband (LB) versetzt (Abbildung 2.5). Anschließend relaxiert das e^- strahlungslos innerhalb des LB bis zur unteren Bandkante von wo aus es strahlend unter Emission charakteristischer PL mit λ_{em} in den energetischen Grundzustand (E_0) relaxiert. Der bei der PL auftretende Stokes Shift gibt Informationen über die Bindungslänge zwischen dem emittierenden Ion und seiner chemischen Umgebung [30]. Eine Klassifizierung von

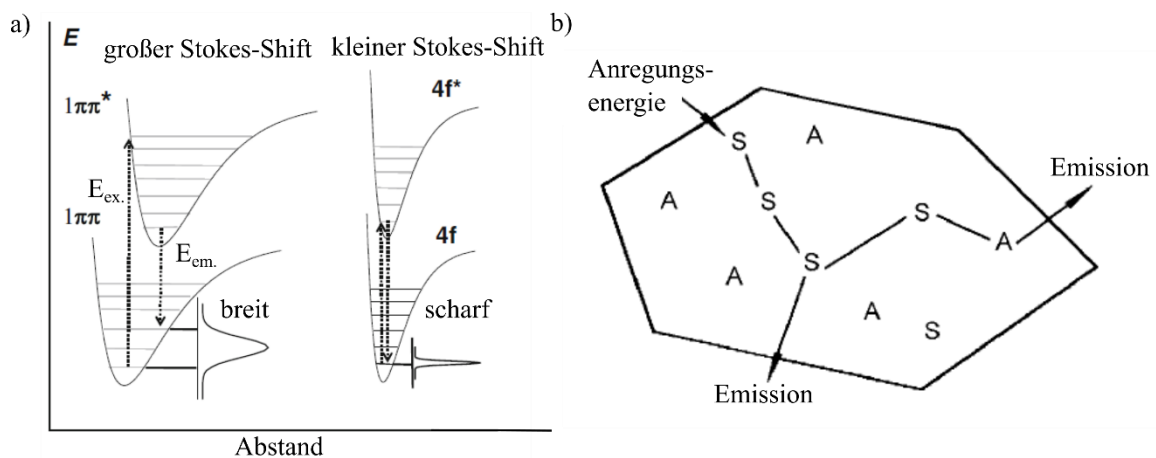


Abbildung 2.5: a) PL-Emission mit E_{ex} und E_{em} sowie dem Vergleich eines Stokes-Shift von einem organischen Chromophor (links) und einem REE [30]. b) Energietransfer von einem angeregten Sensitizer- S zu einem Aktivator-Ion A [31].

Leuchtstoffen kann anhand ihrer PL Prozesse erfolgen: Gilt $E_{\text{ex}} > E_{\text{em}}$ so liegt eine PL Downconversion (DC) vor, ist $E_{\text{ex}} < E_{\text{em}}$ kann von einer PL Upconversion (UC) gesprochen werden [31]. Die optische Anregung (PL excitation, PLE) einer DCPL kann in einem einstufigen Prozess realisiert werden, wobei UCPL ausschließlich durch mehrstufige Anregungsprozesse wie bspw. Excited State Absorption (ESA) oder Multiphotonenabsorption erfolgen [31]. Im PL-Emissionsspektrum können, aufgrund der strahlenden Emission der Dotanden, diskrete optische Übergänge beobachtet werden, die besonders im Fall von REE sehr scharf sind. Dabei sind einige der Übergänge energetisch erlaubt, andere hingegen nicht, was mit Hilfe der Spin- und Laporte-Auswahlregel beschrieben werden kann [30, 32]. Danach sind nur solche Übergänge erlaubt, deren Spinmultiplizität $\Delta S = 0$ ist. Elektrische-Dipolübergänge (ED) gleicher Parität sind verboten. Liegt ungleiche Parität, ein Bahndrehimpuls von $\Delta L \leq 6$ und ein Gesamtdrehimpuls $\Delta J \leq 6$ (2, 4, 6 wenn J oder $J' = 0$) vor, so ist der Übergang erlaubt [30]. Magnetische Dipolübergänge (MD) treten nur dann auf, wenn ungleiche Parität vorliegt und $\Delta L = 0$ sowie $\Delta J = 0, \pm 1$ gilt [30]. Dotanden, die sich im Kristallgitter in einem Ligandenfeld in nicht-zentrosymmetrischen Positionen befinden, weisen eine Vermischung der elektronischen Zustände entgegengesetzter Parität innerhalb der 4f-Wellenfunktion auf, was teilweise erlaubt induzierte elektrische Übergänge zur Folge hat [30]. Weiterhin beeinflusst das Ligandenfeld der Kristallmatrix die Form der optischen Übergänge des Leuchtzentrums. So entsteht ein elektrostatisches Kristallfeld durch Wechselwirkung der 4f- e^- mit den umgebenden Liganden, Stark-Aufspaltungen können beobachtet werden, welche wiederum Schlüsse auf die Position und Symmetrie des Leuchtzentrums im Matrixkristall zulassen [30]. PLE-Energie kann jedoch auch von einem optisch angeregten Ion S^* im Kristallgitter auf ein anderes Ion A abgegeben werden, welches in einen höheren energetischen Zustand A^* übergeht und schließlich strahlend relaxiert [31]:



In diesem Prozess wird das absorbierende Ion als Sensitizer bezeichnet, der seine Energie nichtstrahlend an einen Aktivator abgibt (Abbildung 2.5). Der zugrundeliegende Prozess des Förster-Resonanzenergietransfers (FRET) erfolgt durch eine spektrale Überlappung von S und A (Resonanzbedingung) sowie eine Austausch- oder Multipolarwechselwirkung [33]. Dabei ist der räumliche Abstand beider Ionen ein wichtiger Parameter für das Stattfinden von FRET. Der kritische Abstand R_c beschreibt die räumliche Distanz beider Ionen, bei dem FRET möglich ist, da die Energietransferrate $S \rightarrow A$ dabei gleich der Strahlungsrate von S ist [33]. Ist $R > R_c$ so dominiert die Emission von S , ist jedoch $R < R_c$ liegt FRET von S zu A vor [33]. In Elementkombinationen in denen sowohl S als auch A erlaubte elektrische Übergänge besitzen

kann R_c bis zu 30 Å betragen [33]. Liegen jedoch nur verbotene Übergänge vor, kann R_c auf 5 bis 8 Å fallen. Die Effizienz des FRET sinkt mit R_c^6 [33]. Jedoch ist auch strahlender ET möglich. Dabei überlappen sich Emissionsbanden von S mit Absorptionsbanden von A , sodass emittierte Lichtenergie von S direkt durch A reabsorbiert werden kann [33]. Neben dem ET unterschiedlicher Ionen ist auch ein ET gleicher Spezies möglich. Beim Konzentrationsquenching (KQ) bspw. tritt eine Energiemigration vom absorbierenden Ion S auf ein benachbartes Ion S auf [33]. Dieser ET ist sehr schnell und die Energie kann größere Strecken überwinden bis sie in Traps, z.B. Leerstellen und Gitterdefekte, nichtstrahlend gebunden wird [33]. Weiterhin kann Energie über Cross-Relaxationsprozesse weitergeleitet werden. Dabei gibt ein angeregtes e^- einen Teil seiner Energie an ein benachbartes Ion A ab, welches wiederum in einen optisch angeregten Zustand A^* übergeht [33]. ET kann mit verschiedenen Methoden detektiert werden. So zeigen sich im PLE-Spektrum von A auch Absorptionsbanden von S , bei gezielter optischer Anregung von S treten PL-Banden von A im Spektrum auf und die PL-Lebensdauer von S sollte durch einen ET verringert werden [33]. In diesem Zusammenhang beschreibt die PL-Lebensdauer τ die Zeit bis zu der die Intensität der PL-Emission auf den Wert $1/e$ abgefallen ist. Dieser Prozess kann in einer Exponentialfunktion [33]:

$$I = I_0 e^{(-\gamma t)} \quad (4)$$

ausgedrückt werden, wobei I_0 die Intensität der PL-Emission zum Zeitpunkt $t = 0$ beschreibt und γ für die Strahlungsrate steht. Anhand der Form der τ -Kurve können ebenfalls Rückschlüsse auf ET erfolgen. Dabei zeigt ein biexponentieller Verlauf einen ET von S zu S bzw. S zu A an [33]. Die genannte Vielzahl von ET-Möglichkeiten kann zu einer Abschwächung der PL, dem Quenching, über nichtstrahlende Relaxationen führen. Ein Maß, um derartige Prozesse zu charakterisieren und die Wirksamkeit von Leuchtstoffen zu quantifizieren ist die Quanteneffizienz (QE) η . Dabei beschreibt die totale QE η_{tot} das Verhältnis der Zahl N emittierter zu absorbierten Photonen eines Leuchtstoffes [30]:

$$\eta_{tot} = \frac{N_{emittierte\ Photonen}}{N_{absorbierte\ Photonen}} \quad (5)$$

wobei auch optische Prozesse während der Anregung, wie Absorption, Reflexion oder die Anregungen von Phononen im Matrixmaterial berücksichtigt werden. Um Verlustprozesse im Matrixkristallgitter selbst zu untersuchen, kann die intrinsische QE η_{intr} herangezogen werden. Dieser Parameter quantifiziert strahlende bzw. strahlungslose Relaxationsprozesse eines Dotanden nach einer direkten Anregung in das 4f-Niveau des Leuchtzentrums. Zur Berechnung

der intrinsischen QE werden die Strahlungskonstante k_{rad} und die gemessene Relaxationsrate k_{obs} ins Verhältnis gesetzt, was wiederum dem Verhältnis der gemessenen strahlenden Lebensdauer τ_{obs} und der berechneten strahlenden Lebensdauer τ_{rad} entspricht [30]:

$$\eta_{\text{intr}} = \frac{k_{\text{rad}}}{k_{\text{obs}}} = \frac{\tau_{\text{obs}}}{\tau_{\text{rad}}} \quad (6)$$

2.2.2 Magnetismus und Magnetresonanztomographie

Nicht nur das optische sondern auch das magnetische Verhalten der REE^{3+} wird durch die vorliegenden Mehrelektronenzustände $^{2S+1}L_J$ und die Energie der $4f-e^-$ beeinflusst [34]. So kann mit Hilfe der Quantenzahl S , dem Bahndrehimpuls L und dem Gesamtdrehimpuls J das magnetische Moment μ_{mag} der REE^{3+} berechnet werden [34]:

$$\mu_{\text{mag}} = g\sqrt{J(J+1)} \quad (7)$$

$$g = 1.5 \cdot \frac{S(S+1) - L(L+1)}{2J(J+1)} \quad (8)$$

Die berechneten und in der Literatur gefunden Werte für μ_{mag} stimmen gut überein. Nur im Fall von Eu^{3+} und Sm^{3+} weichen sie ab, da hier der erste angeregte Zustand unter Normalbedingungen bereits erreicht werden kann [34]. In Tabelle 2.1 sind die berechneten und gefundenen μ_{mag} ausgewählter REE^{3+} beispielhaft zusammengefasst. In der Praxis findet der Magnetismus von REE nicht nur Anwendung in starken Permanentmagneten. Auch im Bereich

Tabelle 2.1: Elektronenkonfiguration und berechnete sowie gefundene magnetische Momente der am häufigsten für MR NP verwendete Übergangsmetallionen und REE^{3+} [34, 35].

Element	Konfiguration 3d	Konfiguration 4f	$\mu_{\text{mag}}^{\text{ber}}$	$\mu_{\text{mag}}^{\text{gef}}$
Cr^{3+}	$\uparrow\uparrow\uparrow\ \square\ \square$		3,88	
Mn^{2+}	$\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow$		5,92	
Fe^{3+}	$\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow$		5,92	
Cu^{2+}	$\uparrow\downarrow\uparrow\downarrow\uparrow\downarrow\uparrow\downarrow\uparrow$		1,73	
Nd^{3+}			3,62	3,7
Sm^{3+}			0,85	2,1
Eu^{3+}		$\uparrow\downarrow\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow$	0,00	8,3
Gd^{3+}		$\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow$	7,94	7,8
Dy^{3+}		$\uparrow\downarrow\uparrow\downarrow\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow$	10,65	10,9
Ho^{3+}			10,60	10,6

der medizinischen Bildgebung sind REE^{3+} häufig verwendete Ionen bei der Synthese von Kontrastmitteln (KM), die in der Magnetresonanztomografie (MRT) genutzt werden [37]. Bei der MRT wird eine örtliche Verteilung der Magnetisierung M , der im Gewebe oder Material befindlichen Wasserstoffkerne (H), gemessen [38]. Dabei richten sich die magnetischen Dipolmomente der H-Kerne ähnlich einer Kompassnadel im angelegten konstanten, in z-Richtung zeigenden, Magnetfeld B aus (Abbildung 2.6). Dabei werden die thermischen Besetzungszahlen der Spin-Niveaus nach der Boltzmann-Statistik geändert [38]. Ihr Drehimpuls kann in der Bewegungsgleichung eines magnetischen Kreisels mit:

$$\vec{m} \times \vec{B} = \frac{d\vec{L}}{dt} \quad (9)$$

ausgedrückt werden [38]. Eine Präzession des Kernspins im konstanten äußeren Magnetfeld B entsteht, unter Erfüllung der Resonanzbedingung, der Larmorfrequenz, und beim Vorliegen eines Flipwinkels α , der zwischen den ausgerichteten Dipolmomenten m und B vorliegt [38]. Die Präzessionswinkelgeschwindigkeit ω_0 kann durch

$$\omega_0 = -\frac{T}{L \cdot \sin\alpha} = -\frac{m \cdot B \cdot \sin\alpha}{L \cdot \sin\alpha} = -\frac{m \cdot B}{L} \quad (10)$$

$$\omega_0 = -\gamma B \text{ mit } \omega_0 = 2\pi \cdot f_0 \text{ und } \gamma = \frac{m}{L} \quad (11)$$

formuliert werden, wobei γ das gyromagnetische Verhältnis des Kerns darstellt und f_0 die Larmorfrequenz ist [38]. ω_0 ist bei der Präzessionsbewegung unabhängig von α . Wird nun ein transversales Magnetfeld angelegt, so kann ein spiralförmiges Herausdrehen der magnetischen

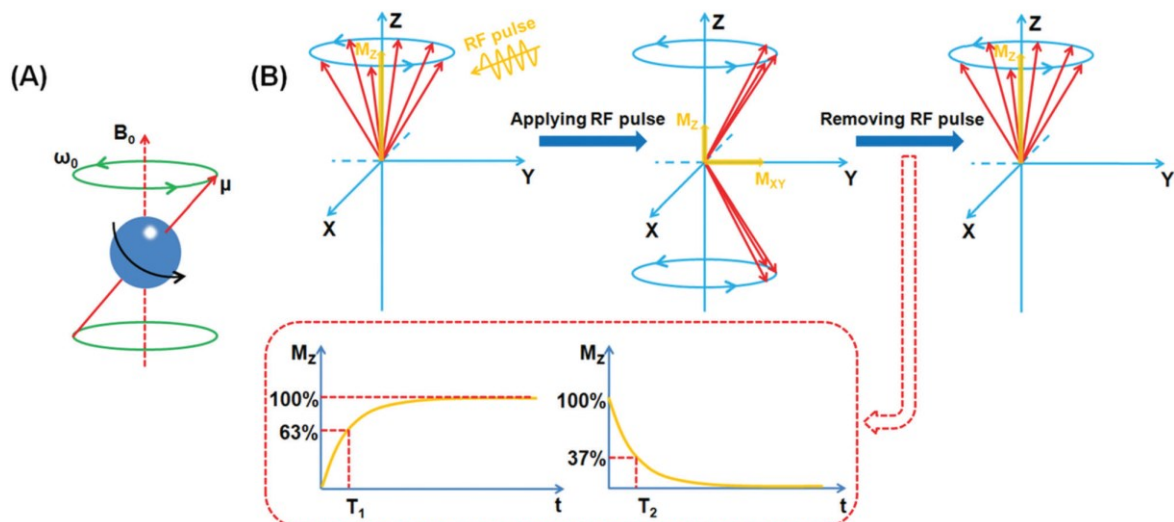


Abbildung 2.6: Das Prinzip der MRT-Bildgebung mit a) Orientierung der Präzession der Spins entlang des äußeren Magnetfeldes B_0 . b) Gezielt eingesetzte RF-Pulse führen zur Anregung der Spins. Nach Abschalten des RF-Pulses relaxieren diese mit einer longitudinalen T_1 - und einer transversalen T_2 -Relaxationszeit in den Grundzustand [36].

Momente aus der z-Richtung beobachtet werden. Nach der Zeit T_{90° ist die Lage der Spins vollständig in die x-y-Ebene gekippt [38]. Nach Abschalten des äußeren Magnetfeldes wechselwirken die ausgerichteten Spins mit den umgebenden Atomen des Materials in Form einer Spin-Gitter-Relaxation [38]. Der zuvor eingestellte Zustand zerfällt exponentiell bis das thermische Gleichgewicht, also die ursprüngliche Ausrichtung der Spins, wieder erreicht ist. Die vorher eingeprägte Magnetisierung M_z erreicht wieder den Wert im thermischen Gleichgewicht M_0 . Die Zeit, die zur Längsrelaxation der Spins benötigt wird, wird auch als longitudinale Relaxationszeitkonstante T_1 bezeichnet und kann durch:

$$M_z(t) = M_0(1 - e^{(-t/T_1)}) \quad (12)$$

ausgedrückt werden [38]. Auch die durch Anregung mittels elektromagnetischer Strahlung aufgebaute transversale Magnetisierung wird nach Abschalten des Magnetfeldes abgebaut. Die Dephasierung, oder Spin-Spin-Wechselwirkung, wird durch Zusammenstöße mit anderen magnetischen Kreiseln verursacht. Die transversale Relaxationszeitkonstante T_2 kann durch:

$$M_T = M_{T_0} e^{(-t/T_2)} \quad (13)$$

berechnet werden [38]. T_2 ist immer kleiner als T_1 , jedoch zerfällt die transversale Magnetisierung oft mit T_{2i} schneller als es durch Spin-Spin-Wechselwirkungen möglich ist. Dies kann durch Fluktuation im MR-Magneten erklärt werden, wobei lokal Spin-Ensembles unterschiedliche ω_T vollführen. Dadurch kann eine Korrektur von T_2 zu T_2^* durchgeführt werden [38]:

$$M_T = M_{T_0} e^{(-t/T_2^*)} \text{ mit } \frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_{2i}} \quad (14)$$

.Bei Applikation eines MR-Kontrastmittels (MR-KM) im Gewebe wechselwirken die magnetischen Dipole oder Nanopartikel mit den H-Kernen des im Gewebe befindlichen Wassers. Typische Relaxationszeiten von unterschiedlichen Geweben sind in Tabelle 2.2 zusammengefasst.

Tabelle 2.2: Longitudinale und transversale Relaxationszeiten T_1 und T_2 verschiedener Körpergewebe [38].

Gewebe	T_1 [ms]	T_2 [ms]	Gewebe	T_1 [ms]	T_2 [ms]
Muskel	730 ± 130	47 ± 13	Milz	680 ± 190	62 ± 27
Herz	750 ± 120	57 ± 16	Fett	240 ± 70	84 ± 36
Leber	420 ± 90	43 ± 14	Graue Masse	810 ± 140	101 ± 13
Niere	590 ± 160	58 ± 24	Weisse Masse	680 ± 120	92 ± 22

2.3 REE-dotierte Nanopartikel

2.3.1 Lumineszierende Nanopartikel

Besonders im Bereich der biomedizinischen Bildgebung sind lumineszierende NP in den letzten Jahren in den Fokus der Forschung gerückt, da sie über PL-Emission aufweisen, die durch Wahl des Dotanden auf den spektralen UV, sichtbaren oder NIR Bereich angepasst werden können [31, 37]. Die scharfen Emissionslinien, der große Stokes-Shift, die photochemische Stabilität und ihre geringe Toxizität führen zu potentiellen Anwendungen in der PL-Tomographie, als Zellmarker oder zur selektiven Visualisierung von Stoffwechselprozessen im Zellinneren [37, 39]. Die PL-Eigenschaften von REE-NP wurden dabei in zahlreichen Matrixmaterialien wie Polymeren, Silica, Glas, Übergangsmetallverbindungen, Alkalimetallverbindungen oder in Form ihrer Oxide untersucht [37, 39]. Zu den am meisten verwendeten REE für die Synthese lumineszierender NP gehören Eu^{3+} , Tb^{3+} , Nd^{3+} und Yb^{3+} , die sich durch ihre Emission im spektralen roten, grünen oder NIR-Bereich auszeichnen [39]. Nach wie vor sind Eu^{3+} -dotierte NP von großem Interesse, da sie, je nach Matrixmaterial, eine der intensivsten Emission der genannten REE zeigen und einfach zu synthetisieren sind. Dabei ist Eu^{3+} in den meisten Fällen in der Position des PL-Aktivators zu finden, der nach optischer Anregung eine charakteristische PL aufweist [31]. Neben Übergangsmetallverbindungen und Glas werden Eu^{3+} -Dotierungen zunehmend in das Kristallgitter von Apatit ($\text{Eu}:\text{Ap}$) eingebracht [39, 40]. $\text{Eu}:\text{Ap}$ weist biokompatible Eigenschaften auf und kann somit im Körper abgebaut werden. Neben den zahlreichen natürlichen Eu^{3+} -dotierten lumineszierenden CaP [1] können auch in synthetischem Ap einstellbare PL-Eigenschaften erzeugt werden. Für die Synthese von REE^{3+} -dotiertem Ap wie z.B. $\text{Eu}:\text{Ap}$ werden Verfahren der nasschemischen Fällung [41-44], Sol-Gel-Synthese [45], Festkörperreaktion [46, 47], thermische Verbrennungsmethoden [48] oder gepulste Laserablation aus einer Flüssigphase [49] genutzt. Häufig untersuchte Eu^{3+} -Konzentrationen liegen bei 0,5 - 10 mol% in Bezug zur Ca^{2+} -Konzentration im Ap [43, 50, 51], wobei die höchste in der Literatur untersuchte Eu -Konzentration in HAp 20 mol% beträgt [52-54]. Die optimalsten PL-Eigenschaften von $\text{Eu}:\text{Ap}$ konnten im Konzentrationsbereich von 2 - 10 mol% beobachtet werden. Dabei besetzten trivalente Eu^{3+} -Ionen divalente Ca^{2+} -Kationenplätze im Kristallgitter des Ap . Die charakteristische PL von $\text{Eu}:\text{Ap}$ führt zu den für das Ion typischen optischen Emissionsübergängen ${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_J$ ($J = 0 - 4$) bei etwa $\lambda_{\text{em}} = 575, 590, 620, 650$ und 700 nm durch eine Anregung mit blauem Licht der Wellenlänge $\lambda_{\text{ex}} = 395$ nm [55]. Im Fall verschiedener $\text{Eu}:\text{NP}$, besonders aber für $\text{Eu}:\text{HAp}$, wurde bereits gezeigt, dass die spektroskopische Gitterplatzsymmetrie und damit das umgebende Kristallfeld einen großen Einfluss auf die Lage als auch Intensität der optischen PL-Übergänge hat. So sind die

Übergänge ${}^5D_0 \rightarrow {}^7F_J$ mit $J = 0, 2$ elektrische Dipolübergänge, deren Emission sehr empfindlich gegenüber der lokalen Gitterplatzsymmetrie des substituierten Eu^{3+} ist [55]. ${}^5D_0 \rightarrow {}^7F_1$ hingegen ist ein magnetischer Dipolübergang, der durch lokale Symmetrieänderungen unbeeinflusst ist [55]. Weiterhin ist im Fall von Eu:HAp die Substitution von Eu^{3+} auf kristallographisch verschiedenen Gitterplätzen im PL-Spektrum deutlich sichtbar. Dabei können Eu^{3+} -Ionen auf zwei Ca^{2+} -Gitterplätzen unterschiedlicher Symmetrie substituiert werden – Ca(I) mit höherer C_3 und Ca(II) mit niedrigerer C_s Symmetrie [43]. Im ersten Fall ist der Übergang ${}^5D_0 \rightarrow {}^7F_2$ im Spektrum besonders intensiv, wobei im zweiten Fall der ${}^5D_0 \rightarrow {}^7F_1$ Übergang das lokale Maximum der Emissionsübergänge darstellt [56, 57]. Innerhalb eines optischen Übergangs können dabei die durch Kristallfeldaufspaltung bedingten Stark-Aufspaltung genauere Informationen über die REE^{3+} -Symmetrie geben. So konnten Silva et al. [58] durch Temperaturbehandlung von Eu:HAp eine Diffusion der Eu^{3+} von Ca(I) auf den Ca(II) -Gitterplatz feststellen. Dabei war im ersten Fall die Emission von ${}^5D_0 \rightarrow {}^7F_2$ um 618 nm besonders dominant und sichtbare Emission des Übergangs ${}^5D_0 \rightarrow {}^7F_0$ waren nicht zu verzeichnen. Nach vollständiger Diffusion der Ionen bei 1200 °C auf den Ca(II) -Gitterplatz zeigte sich eine deutliche PL des ${}^5D_0 \rightarrow {}^7F_0$ Übergangs bei 575 nm und das lokale Maximum des ${}^5D_0 \rightarrow {}^7F_2$ Übergangs verschob sich auf 630 nm. Die PL-Lebensdauer von Eu:Ap ist sehr langandauernd, was die NP besonders für den Einsatz in der biomedizinischen Bildgebung auszeichnet. Al-Kattan et al. untersuchten τ von Eu:HAp , der nasschemisch mit einer Dotierung von 1 bzw. 1,5 mol% Eu^{3+} gefällt und im Anschluss für 16 h bei 100 °C in der Fällungsdispersion behandelt wurde [59]. τ bei einer Wellenlänge von 612 nm beträgt für beide Konzentrationen 0,73 ms. Werte für die berechnete oder gemessene QE von Eu:Ap liegen zwischen 20 - 58 % und weisen auf eine gute PL-Performance für die biomedizinische Bildgebung hin [60-62]. Anhand der biologischen Charakterisierung mittels MTT-Assays an Fibroblasten oder Osteoblasten konnte nachgewiesen werden, dass die dotierten lumineszierenden Eu:Ap keine Zytotoxizität zeigen.

Auch Nd^{3+} -dotierte Apatite zeigen hervorragende optische Eigenschaften für den Einsatz als Leuchtstoffe. Nd^{3+} -dotierte Kristalle wie Nd:FAP , Nd:YAG und $\text{Nd:Sr}_5(\text{PO}_4)\text{F}$ waren bereits in den 60er Jahren des vergangenen Jahrhunderts Gegenstand intensiver Untersuchungen in Hinblick auf ihre Verwendung als aktives Lasermedium mit einer Emission bei $\lambda_{em} = 1064$ nm [63-70]. In diesem Zusammenhang wurden große Nd^{3+} -Einkristalle, besonders auch Nd:FAP , untersucht, die unter Zugabe von Nd_2O_3 mit dem Czochralsky-Verfahren aus der Schmelze gezogen oder im Hydrothermalreaktor gezüchtet werden. Für Nd:FAP sind weiterhin Syntheseverfahren wie die thermische Dekomposition, Fällungsreaktionen oder

Hydrothermalsynthese möglich [70-72]. Heute spielen Nd^{3+} -dotierte Materialien besonders in Form von NP vor allem in der biomedizinischen Bildgebung eine wichtige Rolle [73]. Als PL-Kontrastmittel können Nd:NP im NIR-Bereich mit $\lambda_{\text{ex}} = 808 \text{ nm}$ optisch angeregt werden und emittieren bei DCPL auch in diesem Wellenlängenbereich mit charakteristischen optischen Übergängen ${}^4\text{F}_{3/2} \rightarrow {}^4\text{I}_J$ ($J = 9/2, 11/2, 13/2$) bei etwa $\lambda_{\text{em}} = 900, 1064$ und 1340 nm (Abbildung 2.7) [74]. Dieser spektrale Bereich des ersten (BW-I, 650 - 950 nm) und zweiten (BW-II, 1000 - 1350 nm) biologischen Fensters zeichnet sich durch eine sehr geringe Lichtabsorption durch Wasser und im Blut befindlichen Hämoglobins aus, was derartige NP für Bildgebung in tieferen Gewebeschichten auszeichnet (Abbildung 2.7) [73, 74]. Zahlreiche Variationen lumineszierender Nd:NP in verschiedenen Matrixmaterialien sind in der Literatur zu finden, wobei Nd^{3+} sowohl die Rolle des Aktivators als auch des Sensitizers einnimmt [73]. DCPL aber auch UCPL kann durch Nd^{3+} -Dotierungen erreicht werden [73-75]. Besonders UCPL wird genutzt um durch NIR-anregbare Nd^{3+} eine farbige PL zu erzielen. So ist Nd^{3+} in zahlreichen NP mit Kern-und-Hülle-Struktur zu finden, wobei oft Kombinationen mit Yb^{3+} -Brückenionen ein Energietransfer zu im spektralen sichtbaren Bereich emittierenden Aktivatoren wie Er^{3+} , Ho^{3+} , Tm^{3+} oder Tb^{3+} kommt (Abbildung 2.7) [74]. Untersuchungen zu Nd^{3+} -Dotierungen in Ap

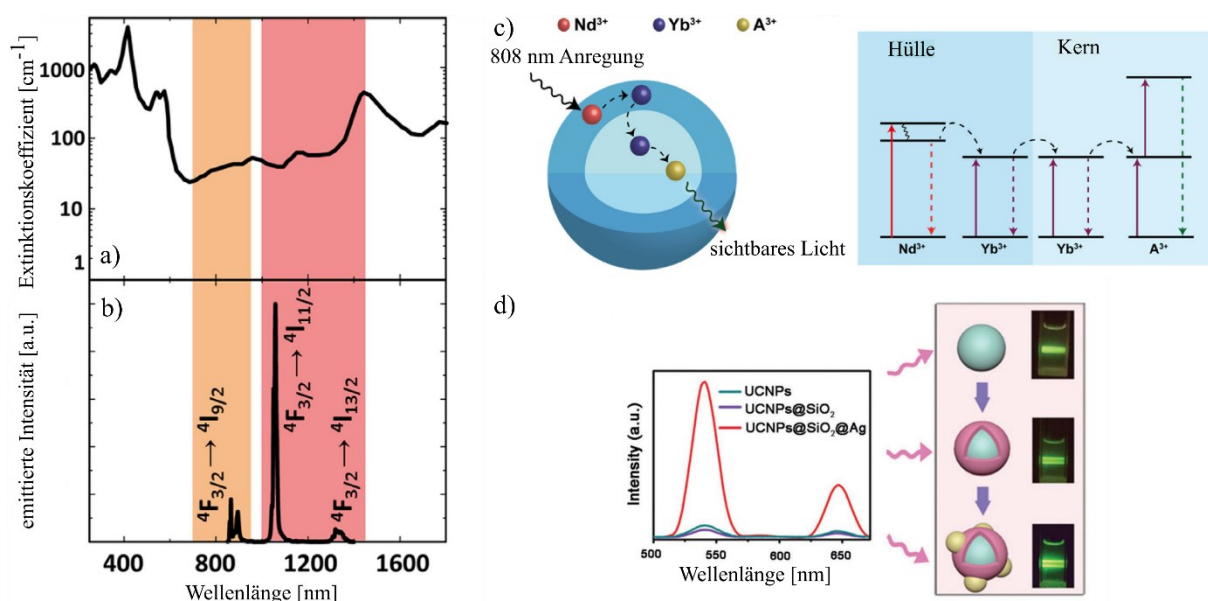


Abbildung 2.7: a) Spektrale Lage des ersten und zweiten biologischen Fensters am Beispiel eines PLE-Spektrums von menschlichem Gewebe [73], b) PL-Spektrum von $\text{LaF}_3:\text{Nd}^{3+}$ NP mit den charakteristischen optischen Übergängen des Nd^{3+} in beiden biologischen Fenstern [73], c) Nd^{3+} Kern-Hülle-NP mit dem Weg der Anregungsenergie von Nd^{3+} über das Brücken-Ion Yb^{3+} bis zum strahlenden Aktivator [73, 76], d) UCPL NP auf Basis von $\text{NaYF}_4:\text{Nd}:\text{REE}$ [75]. Das Aufbringen einer SiO_2 Hülle bzw. Silber-NP erhöht die PL-Intensität.

beschränken sich in der Literatur häufig auf das Kristallgitter von FAp, auch durch dessen historisch intensive Untersuchung in Bezug auf seine Lasereigenschaften. Die in der HAp-Elementarzelle gebundenen OH⁻-Gruppen quenchen die PL von Nd³⁺ stark. Dieser Effekt wird bei Nd³⁺-Dotierungen in FAp (Nd:FAp) umgangen, da hier OH⁻ durch Fluor (F⁻) substituiert ist, welcher die PL von Nd³⁺ weniger beeinflusst. Biokompatible Nd:FAp werden ähnlich wie andere REE:Ap meist über nasschemische Verfahren wie die Fällungsreaktion oder Ionenaustausch hergestellt [77, 78]. Dabei wird Nd³⁺ meistens in Form seines Chlorids oder Fluorids während oder nach der Fällung hinzugegeben, die verwendeten Konzentrationen liegen bei bis zu 0,5 wt% NdCl₃ im Verhältnis zu CaCl₂ im Fall einer Fällungsreaktion und zwischen 0,0002 - 0,004 mmol für Ionenaustausch. Je nach Konzentration und Synthesemethode kann auch in Nd:FAp beobachtet werden, dass das REE verschiedene kristallographische Positionen im Gitter einnimmt. Anhand von Nd:FAp Einkristallen konnte aufgrund der Übergänge im PLE-Spektrum, der elektromagnetischen Polarisierung dieser Strahlung als auch an der Zahl der aufgespaltenen Zustände gezeigt werden, dass Nd³⁺ in überwiegender Anzahl Ca(II)-Plätze im Kristallgitter einnimmt [63, 66]. Die PL-Lebensdauer von Nd:NP hängt stark von der REE-Konzentration, der Kristallinität und chemischen Umgebung im Kristall sowie dem Oberfläche-Volumen-Verhältnis ab und kann zwischen 1,5 und 123,03 μ s variieren [71].

2.3.2 Paramagnetische Nanopartikel für die MRT-Bildgebung

Bei Applikation eines NP KM stehen die mikroskopisch kleinen, paramagnetischen NP in direktem Kontakt zu umgebenden Körperflüssigkeiten wie Blut oder Hirnflüssigkeit. Die Dipole der REE³⁺ im KM beeinflussen das Relaxationsverhalten der Wasserprotonen in ihrer unmittelbaren Umgebung und führen so zu hellen oder dunklen Kontrasten im MR-Bild [38]. Abbildung 2.8 zeigt die Koordination eines Gd³⁺-Komplexes mit umgebenden Wassermolekülen und wichtige Parameter, die Einfluss auf die Effektivität eines MR KM haben. Die Hydratationszahl q ist ein Maß für die Anzahl der REE³⁺ umgebenden Wassermoleküle [36]. Eine hohe Hydratationszahl ist erstrebenswert bei effektiven KM, da somit mehr Protonen in der Umgebung des Moleküls oder der NPs durch den Kernspin des REE³⁺ beeinflusst werden können [36]. Somit ist die Größe der NP ein sehr wichtiger Parameter, der das Relaxationsverhalten der umgebenden Protonen stark beeinflusst. Mit sinkender Partikelgröße des KM steigt ihre Oberfläche und somit die Wahrscheinlichkeit eines Kontakts zu angrenzenden Protonen und umgekehrt. Auch der Abstand der Protonen zum REE ist ein wichtiger Parameter, der dessen Effektivität beeinflusst. Mit einem Faktor von $1/r^6$ fällt die Wechselwirkung des REE³⁺-Dipols mit einem Wassermolekül ab [79]. Dies bedeutet, dass

ein direkter oder naher Kontakt zu Wasser für die Funktion eines MR KM essenziell ist. Die Rate mit der Wassermoleküle in direktem Kontakt zum REE^{3+} (innere Schale) mit Umgebungswasser (äußere Schale) ausgetauscht wird, wird mit τ_M beschrieben. Die Rotationskorrelationszeit τ_R des REE^{3+} enthaltenen Moleküls oder Partikels beschreibt die Reorientierungszeit des Metall-Protonen-Vektors [36]. Hohe Werte von τ_R bedeuten geringe Taumelraten der Dipole und führen somit zu einer Verbesserung der Protonenrelaxivität [36]. Im Fall von Dy^{3+} und Ho^{3+} ist der Einfluss von NP auf die longitudinale Relaxation der Protonen vernachlässigbar, besonders, wenn kein direkter Kontakt zwischen dem REE^{3+} und Wasser besteht [80]. Ein Einfluss auf r_1 kann in einem solchen Fall nur durch die Diffusion von Wassermolekülen auf der Oberfläche der paramagnetischen NP mit Hilfe der Außenhüllen-Theorie erklärt werden [80]. Besteht jedoch die Möglichkeit, dass Wassermoleküle in die erste oder zweite Koordinationssphäre des REE^{3+} vordringen, so kann die Bloembergen-Morgan-Theorie angewendet werden [80]. Besteht keinerlei Kontakt zwischen REE^{3+} und Protonen wird eine Beeinflussung der transversalen Relaxationsrate r_2 durch Inhomogenitäten im Magnetfeld der NP selbst hervorgerufen. Der Einfluss von REE^{3+} auf die Relaxation von Protonen kann sehr unterschiedlich sein. So ist die induzierte Relaxation von KM, die Dy^{3+} und Ho^{3+} enthalten fast 100-fach geringer als die von Gd^{3+} -Chelaten oder-NP [82]. Der Grund dafür liegt in den unterschiedlichen Elektronen-Relaxations-Zeiten der REE^{3+} . Während Dy^{3+} und Ho^{3+} sehr kurze Relaxationszeiten von etwa 20 ps aufweisen, zeigt Gd^{3+} eine relativ lange Relaxationszeit

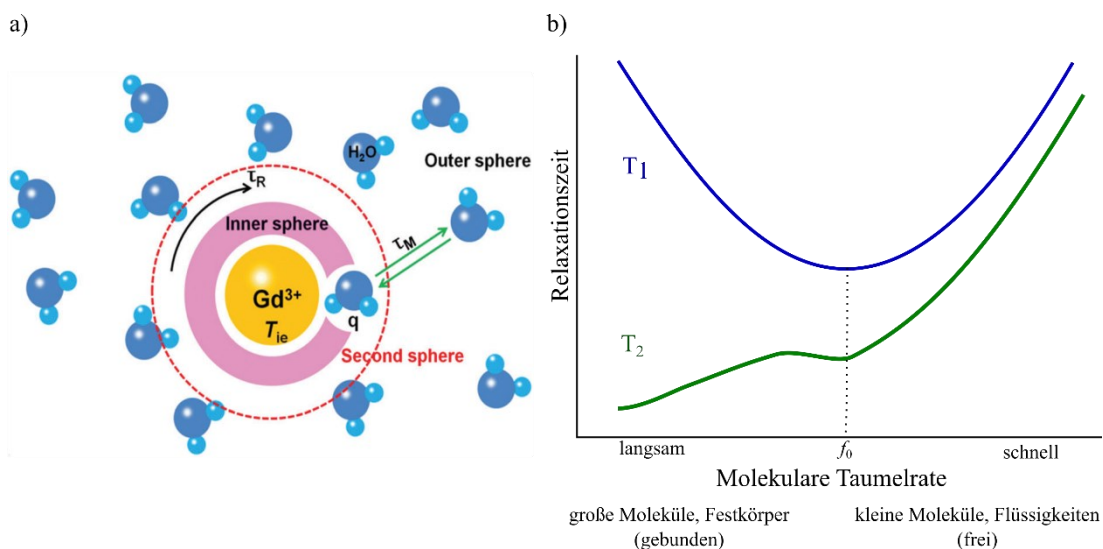


Abbildung 2.8: a) Beeinflussung der Relaxationszeiten T_1 und T_2 von Wasser-Protonen, die sich in unmittelbarer Umgebung von Ln^{3+} -Chelaten oder -NP (am Bsp. von Gd^{3+}) befinden [36]. b) Im Fall von NP oder großen Molekülen ist die T_1 -Zeit lang, während die T_2 -Zeit kurz ist. Dadurch entstehen geringe longitudinale Relaxationsraten $1/T_1$ und hohe transversale Relaxationsraten $1/T_2$ (nach Bloembergen et al. [81]).

von 176 ps [82]. Da die Relaxationsrate der inneren Schale nach der Solomon– Bloembergen-Theorie proportional zur geringsten Korrelationszeit ist, ist die Relaxationszeit für Dy^{3+} - und Ho^{3+} -basierte NP kurz, verglichen mit Gd^{3+} NP [82].

Für die Synthese von paramagnetischen NP KM, die in der MRT-Bildgebung eingesetzt werden, kommen neben Übergangsmetallionen häufig Elemente der Seltenen Erden zum Einsatz [36, 80, 82-84]. Besonders REE wie Gd^{3+} , Dy^{3+} und Ho^{3+} weisen in der Gruppe der Lanthanoide die höchsten magnetischen Momente auf (Abschnitt 2.2.2) und führen trotz einer teilweise geringen Dotandenkonzentration zu erheblichem magnetischem Verhalten, das in MRT-Bildern zur Ausbildung positiver oder negativer Kontraste führt (Abbildung 2.9) [80, 84]. Im klinischen Einsatz finden sich derzeit zwei kommerzielle MR-KM-Systeme: das aus einem Gd^{3+} -haltigen Chelatkomplex bestehende Gd-DTPA (Gadopentetat-Dimeglumin) mit Handelsnamen Magnevist[®], Dotarem[®] oder Omniscan[™] wird seit 1988 als T_1 KM in der MR-Bildgebung eingesetzt [85]. Gd-DTPA fand bisher Millionenfache Anwendung, besonders im Bereich der Angiographie, der Untersuchung des Nervensystems sowie der Evaluierung der Blut-Hirn-Schranke [83], und ist auch heute ein Standard-KM bei MRT-Untersuchungen. Als T_2 -KM haben sich in der Vergangenheit superparamagnetische Eisenoxid NP (SPIO, Fe_3O_4)

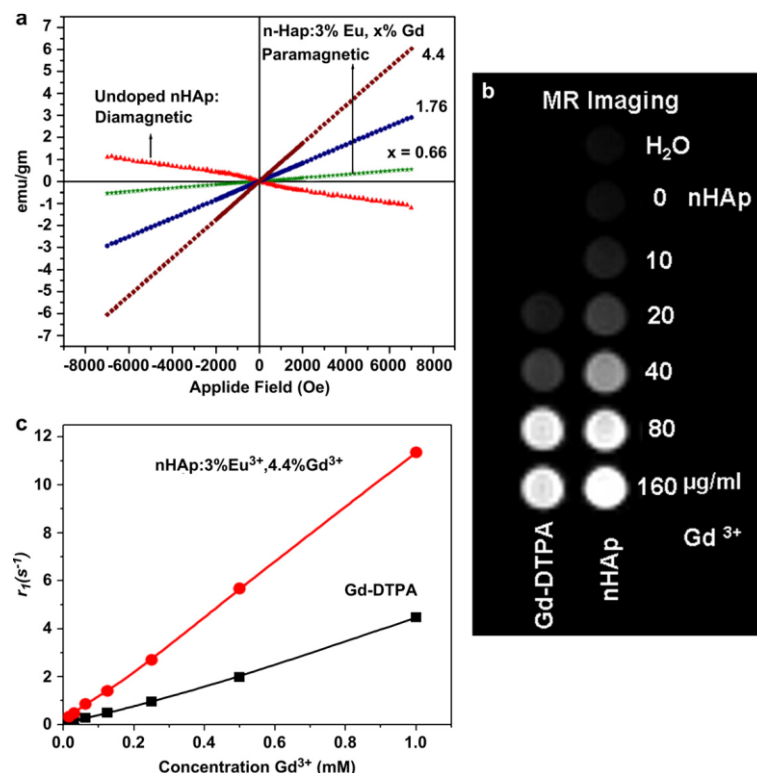


Abbildung 2.9: a) Magnetisierung von Eu:Gd:HAp in Abhängigkeit der Dotandenkonzentration. b) Die Inkorporation von Gd^{3+} in das Kristallgitter von HAp führt zu positiven MR-Kontrasten in T_1 -gewichteten Bildern was auch an c) der hohen longitudinalen Relaxivität r_1 verglichen mit Gd-DTPA erkennbar ist [40].

etabliert, die unter den Handelsnamen Resovist[®], Feridex[®] und Gastromark[™] bekannt sind [85]. Sie werden vor allem bei Untersuchung von Leber, Milz, Lymphknoten und Knochenmark verwendet [83]. Neben diesen bekannten und zahlreich eingesetzten KM wurden auch andere Partikelsysteme untersucht. So findet Gd³⁺ als positives T_1 MR NP KM auch Einsatz in Form seines Oxids, Fluorids oder Phosphates [35]. Verbindungen wie Manganoxid (MnO) oder Eisenkobalt (FeCo) sind ebenfalls untersuchte T_1 MR KM [35]. Die r_1 -Relaxivitäten dieser KM liegen zwischen 0,12 und 70 mM⁻¹s⁻¹, wobei die besten Effekte der Kontrastierung bei hohen r_1 -Werten erzielt werden können, da diese die hellsten Kontraste in MR-Bildern erzeugen [35]. Negative T_2 KM führen zu dunklen Kontrasten im entstehenden MR-Bild. Neben etablierten SPIO-Systemen werden Übergangsmetallionen wie Mangan (Mn²⁺) oder Nickel (Ni²⁺) für die Synthese von T_2 KM genutzt [35]. Auch wurden bereits MR KM untersucht, die sowohl T_1 als auch T_2 Kontraste hervorrufen. Tegafaw et al. [85] untersuchten NP, die aus einem gemischten Gd³⁺-Dy³⁺-Oxid bestehen. Dabei konnten sie die vorteilhafte Kombination dieser zwei Ionen nachweisen, die sowohl positive als auch negative Kontraste erzeugen. Trotz der Entwicklung zahlreicher MR-kontrastiver Chelate, Übergangsmetall-, Oxid- und Fluorid-NP steht die Untersuchung REE³⁺-dotierter biokompatibler magnetischer NP in den letzten Jahren im Fokus der Forschung. Auch hier sind CaPs ideale Matrixmaterialien für MR NP KM, die in den meisten Fällen mit Gd³⁺ oder Dy³⁺ dotiert sind. In der Literatur sind nicht für alle magnetischen Ap auch MR-Untersuchungen zu finden. Um eine erfolgreiche Dotierung und die Inkorporation paramagnetischer Eigenschaften zu prüfen, erfolgt jedoch in den meisten Fällen die Messung der Magnetisierung der NP z.B. mittels Schwingmagnetometrie. Sie soll hier als vergleichender Parameter der verschiedenen Systeme untereinander dienen. So konnten z.B. Chen et al. [50] die Magnetisierung von Eu:Gd:HAp mit unterschiedlichen Dotandenkonzentrationen nachweisen. Es zeigte sich, dass Gd:HAp mit einer Konzentration von 5 mol% Gd³⁺ die höchste Magnetisierung von etwa 0,25 emu/g (bei ca. 10000 Oe) besitzt. Ashokan et al. [40] konnten ebenfalls paramagnetisches Verhalten von Eu:Gd:HAp zeigen. Die höchste Magnetisierung von ca. 6 emu/g bei 7000 Oe konnte hier mit 3Eu:4,4Gd:HAp erzielt werden. Auch in Gd:HAp konnte durch die Einbringung des REE³⁺ mit hohem magnetischem Moment deutliches paramagnetisches Verhalten detektiert werden. Liu et al. [86] zeigten, dass 10Gd:HAp bei ca. 19000 Oe eine Magnetisierung von 0,9 emu/g besitzt. Auch die Inkorporation von Dy³⁺ führt zu magnetischem Verhalten von CaPs. Meenambal et al. [87] wiesen nach, dass β -TCP mit 6 mol% Dy³⁺ eine Magnetisierung von 0,42 emu/g bei 10000 Oe besitzt. In den meisten Fällen werden paramagnetischen REE:Ap durch Co-Dotierung von lumineszierenden Ionen multimodale Eigenschaften verliehen (Abschnitt 2.3.3). Tabelle 2.3 und Tabelle 2.4 sollen als

Tabelle 2.3: Beispielhafte Darstellung der r_1 und r_2 Relaxivitäten verschiedener MR-KM.

KM-System	r_1 [$s^{-1}mM^{-1}$]	r_2 [$s^{-1}mM^{-1}$]	H [Tesla]	Quelle
GD-DTPA	4,1	4,9	7	[35]
Gd ₂ O ₃	9,9	10,5	1,5	[88]
Dy ₂ O ₃	0,008	65,04	1,5	[89]
Dy(OH) ₃	0,97	181,57	1,5	[89]
NaDyF ₄	101	6479	9,4	[90]
MnO	7,02	47,97	1,5	[91]
SPIO	19,7	39,5	1,5	[92]
Fe ₃ O ₄ (Resovist®)	-	186	1,5	[35]

Übersicht der MR-kontrastiven Eigenschaften REE-dotierter Materialien dienen. Dabei wird deutlich, dass paramagnetische REE-dotierte Ap in den meisten Fällen mit Co-Dotierungen synthetisiert werden, dass sie in der multimodalen Bildgebung in Form von MR- und optischer Verfahren genutzt werden können.

2.3.3 Multimodale REE³⁺-dotierte Nanopartikel

In den vergangenen Jahren entwickelte sich das Gebiet bildgebender Techniken hin zu dem aufstrebenden Gebiet der multimodalen Bildgebungsverfahren, bei denen unterschiedliche bildgebende Modi wie optische und magnetische Verfahren (z.B. CT und MRT) vereint werden. Im Zuge dessen steigt auch der Bedarf an multimodalen KM stetig an. Zahlreiche NP KM-Systeme wurden untersucht wobei besonders biokompatible Matrixmaterialien wie Ap die günstigsten Eigenschaften in Hinblick auf die Verträglichkeit für einen Einsatz in biologischer Umgebung zeigen [93]. Besonders im Fokus stehen dabei luminomagnetische KM. Die hohe PL-Emission der REE³⁺ gepaart mit ihrem starken magnetischen Moment führt dazu, dass diese Elementgruppe die günstigsten Dotanden für multimodale KM hervorbringt. Häufige Dotandenpaarungen finden sich in der Kombination von lumineszierenden Ionen wie Eu³⁺, Tb³⁺ oder Nd³⁺ (siehe 2.3.1) und magnetischen Ionen wie Dy³⁺, Gd³⁺ oder Ho³⁺ (siehe Abschnitt 2.3.2) [93]. Neben der Vereinigung von optischen und magnetischen Eigenschaften, die durch eine geschickt gewählte REE-Co-Dotierung entstehen, kann die Wahl der Kombination aus lumineszierenden und magnetischen REE³⁺ positive Auswirkungen auf die PL-Eigenschaften des Mischkristalls haben. Multimodale NP KM werden für Verfahren wie die optische Bildgebung, MRT, CT, Röntgen und SPECT verwendet [93, 94]. Auch so genannte theranostische (therapeutisch und diagnostische) multifunktionale REE:NP kommen zum

Einsatz, bei denen ein magnetischer Dotand eine therapeutische Wirkung z.B. Hyperthermie hervorruft, während ein lumineszierender Dotand die Bildgebung der NP ermöglicht [74, 78, 95-97]. Die Synthese multimodalen NP erfolgt analog zur der, der einfach-dotierten REE:NP. Lediglich werden statt nur einem gleich zwei oder mehrere verschiedene REE³⁺-Salze oder Oxide in entsprechender Konzentration während der nasschemischen Reaktion hinzugefügt. Da Eu³⁺ eines der am häufigsten verwendeten lumineszierenden REE³⁺ ist, wurden unter Nutzung seiner hervorragenden optischen Eigenschaften die meisten KM untersucht und biokompatible Matrixmaterialien getestet – so auch multimodaler Eu:Ap [40, 50, 51, 86, 93, 96, 98, 99]. Ap-Dotierungen mit Eu³⁺ werden oft mit magnetischen REE-Ionen wie Dy³⁺ und Gd³⁺ kombiniert. Es finden sich jedoch auch Co-dotierungen aus Eu³⁺ und einem weiteren lumineszierenden REE wie z.B. Tb³⁺, Ce³⁺ oder Nd³⁺ [1] (siehe Abschnitt 2.3.1). Im ersten Fall entsteht ein multimodales KM, welches auf optische und magnetische Bildgebungsmodi anspricht. Im zweiten Fall liegt ein monomodales optisches KM vor, dessen spektrale Anregung und Signalantwort auf verschiedene Wellenlängenbereiche erweitert ist. Chen et al. [50] haben gezeigt, dass die Mikrowellen-unterstützte Hydrothermalsynthese von Eu³⁺-Gd³⁺-co-dotiertem HAp (Eu³⁺ + Gd³⁺ = 5 mol%, Eu³⁺:Gd³⁺ = 2:1, 1:1, 1:2) zur Bildung eines Zweitphasen-freien multimodalen Mischkristalls führt. Neben dem Nachweis der charakteristischen Eu³⁺ Emissionsübergänge ⁵D₀ → ⁷F_J (J = 0-4) mit λ_{ex} = 394 nm konnte der Anstieg der PL-Emissionsintensität mit steigender Eu³⁺-Konzentration beobachtet werden. Die intensivste optische Emission zeigte sich bei einem HAp-Mischkristall, der ausschließlich mit 5 mol% Eu³⁺ dotiert wurde. Jedoch wurde auch deutlich, dass die PL-Emission bei einem Mischungsverhältnis von Eu³⁺:Gd³⁺ = 1:2 höher ausfällt als bei einem Anteil von Eu³⁺:Gd³⁺ = 1:1. Dies lässt Rückschlüsse auf einen Energietransfer zwischen den beiden REE³⁺ zu. Bei der Untersuchung der magnetischen Eigenschaften zeigte sich ein vom lumineszierenden REE³⁺ unbeeinflusstes paramagnetisches Verhalten der NP mit linearen Relaxationsraten 1/T₁ und 1/T₂. Mit steigender Konzentration der NP konnte eine Signalverstärkung in T₁-gewichteten und ein Signalverlust in T₂-gewichteten Bildern detektiert werden, was zeigt, dass diese NP als positives KM geeignet sind (Relaxivitäten siehe Tabelle 2.4). Ashokan et al. [40] untersuchten ebenfalls Eu:Gd:HAp. Sie stellten jedoch eine feste Konzentration von 4,4 mol% Gd³⁺ ein und variierten die Eu³⁺-Konzentration von 0,5 bis 3 mol%. Auch hier zeigte sich eine steigende PL-Intensität mit steigendem Eu³⁺-Anteil. Auffällig war jedoch die hohe Intensität des ⁵D₀ → ⁷F₄ Überganges, der das globale Maximum im PL-Spektrum ist. Die Untersuchungen ergaben, dass die hohe Konzentration der Dotanden zu einer Fällung von atomaren Clustern aus EuPO₄ führt, in denen elektronische Übergänge

Tabelle 2.4: PL-Emission des intensivsten optischen Übergangs λ_{em} sowie r_1 und r_2 Relaxivitäten verschiedener multimodaler REE:Ap Systeme.

KM-System	λ_{em}	r_1 [$s^{-1}mM^{-1}$]	r_2 [$s^{-1}mM^{-1}$]	H [Tesla]	Quelle
Dy: β -Ca ₃ (PO ₄) ₂	572 nm	-	3,43	1,5	[87]
Tb:Gd:HAp	545 nm	-	-	-	[86]
Eu:Gd:HAp	615 nm	0,0023	0,0029	0,5	[50]
Eu:Gd:HAp	700 nm	12	-	1,5	[40]

zwischen nächsten Nachbarn ${}^5D_0 \rightarrow {}^7F_4$ zu einem erlaubten Übergang machen. Auch Liu et al. [86] konnten durch Dotierung mit Tb³⁺ (2 mol%) und Gd³⁺ (0 - 15 mol%) nachweisen, dass die Kombination eines lumineszierenden und eines magnetischen REE³⁺ multimodale Eigenschaften in den HAp-Mischkristall überführt. Sie wiesen nach, dass bei konstanter Tb³⁺-Konzentration und gleichzeitig steigendem Gd³⁺-Anteil die PL-Emissionsintensität der NP steigt. Es wurde detektiert, dass Gd³⁺ als Sensitizer für den ${}^5D_4 \rightarrow {}^7F_5$ Übergang des Tb³⁺ fungiert. Auch hier wiesen die NP paramagnetisches Verhalten auf, das mit steigender Gd³⁺-Konzentration zunimmt. Die modifizierten NP führen zu einer erhöhten longitudinalen Relaxationsrate und können daher als positives KM eingesetzt werden. Positive Effekte von Co-Dotierungen auf die optischen Eigenschaften des REE³⁺-Mischkristalls konnten auch in anderen Matrixmaterialien nachgewiesen werden. Som et al. [100] dotierten Yttriumoxysulfit mit 3 mol% Eu³⁺ und Dy³⁺. Durch Variation des Eu³⁺/Dy³⁺-Verhältnisses zeigte sich, dass die Emission des Eu³⁺ durch Zugabe von Dy³⁺ unterstützt wird. Durch die spektrale Überlappung der PL-Emission des Dy³⁺ sowie der PLE des Eu³⁺ liegt ein effektiver nicht-strahlender ET nahe (Abbildung 2.10). Durch Messung der REE³⁺-Lebensdauern konnte bestätigt werden, dass ein ET durch eine elektrische Dipol-Quadrupol Wechselwirkung stattfindet. Neben Eu³⁺ findet auch Nd³⁺ häufigen Einsatz in multimodalen NP KM. Zwar wurde Nd³⁺ in diesem Zusammenhang wenig in biokompatiblen Matrizes wie Ap untersucht, dennoch werden seine vorteilhaften optischen Eigenschaften auch bei multimodalen KM benötigt. Nd³⁺ findet besonders in Fluoridhaltigen kristallinen Matrixmaterialien wie z.B. NaYF₄ zahlreiche Anwendung [73, 74]. Mimum et al. [72] synthetisierten luminomagnetische GdF₃:Nd³⁺ NP ($c_{Nd^{3+}} = 0,5 - 2$ mol%) mit Hilfe einer thermischen Zersetzungsreaktionen. Eine intensive NIR-DCPL des Übergangs ${}^4F_{3/2} \rightarrow {}^4I_{11/2}$ bei 1064 nm konnte mit einer QE von 11 % nachgewiesen werden. Darüber hinaus zeigt die feste Lösung der NP paramagnetisches Verhalten durch erhöhte longitudinale Signalintensität. Die NP sind gut für einen Einsatz als optisches oder positives magnetisches KM geeignet. Die vorteilhafte Kombination von optischen und magnetischen Eigenschaften in

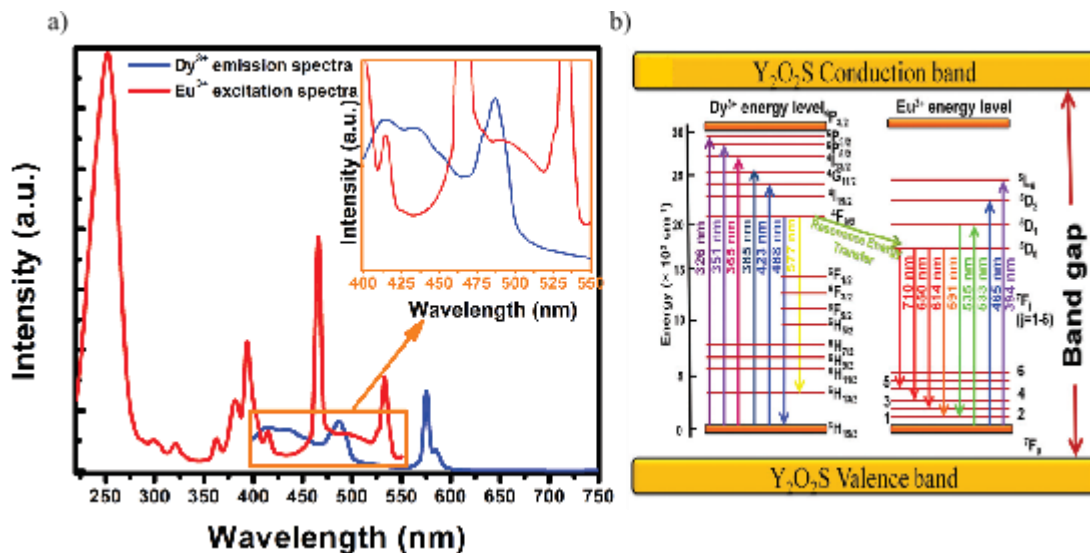


Abbildung 2.10: a) spektrale Überlappung der PL-Emission des Dy^{3+} mit der PLE des Eu^{3+} in Y_2O_2S führt zu einem b) Energietransfer $Dy^{3+} \rightarrow Eu^{3+}$ [100].

einem MK konnte auch z.B. durch Dotierung von $GdPO_4$ mit Nd^{3+} gezeigt werden [101]. Neben steigender NIR-PL-Emission mit steigender Nd^{3+} -Konzentration, weisen die Nanopartikel paramagnetische Eigenschaften und eine maximale Magnetisierung von 2 emu/g auf. Feng et al. [102] untersuchten ebenfalls die Dotierung von lumineszierenden Nd^{3+} -Ionen in einem paramagnetischen Kristallgitter. $NaHoF_4:Nd^{3+}$ zeigte einen ET von Nd^{3+} zu Ho^{3+} , das unter Abstrahlung einer eher seltenen NIR-PL die Rolle des Aktivator-Ions im Kristallgitter einnimmt. Besonders die magnetischen Eigenschaften des Ho^{3+} führen dazu, dass diese NP als negatives MR KM in der biomedizinischen Bildgebung eingesetzt werden kann (Tabelle 2.4). Auch ist es möglich die vorteilhaften Eigenschaften eines REE³⁺-Mischkristalls zu nutzen, der mit einem lumineszierenden REE³⁺ und einem Schwer- oder Edelmetallion dotiert ist. Die theranostische Wirkung von Eu:Fe-dotiertem HAp ($Eu^{3+} + Fe^{3+} = 10 \text{ mol}\%$) nutzt die Visualisierung der NP durch die rote Eu^{3+} -PL sowie eine therapeutische Wirkung der Kristalle durch Nutzung der Hyperthermie der paramagnetischen Fe^{3+} -Ionen im Kristallgitter [96]. Auch bimetallische Silber-Neodym NP zeigen luminomagnetische Eigenschaften. Aufgrund ihrer PL im biologischen Fenster, ihrer Wirkung als positives MR-KM und dem hyperthermischen Verhalten bei Laseranregung, gelten diese NP als ein geeignetes Material für theranostische Behandlung u.a. mittels NIR-, MRT- und CT-Bildgebung.

3 METHODEN UND EXPERIMENTELLER TEIL

3.1 Synthese REE-dotierter Apatite

Die Synthese der verschiedenen REE:Ap wurde in einem zweistufigen Prozess, bestehend aus der nasschemischen Fällung von dotiertem Apatit sowie einer anschließenden Hydrothermalbehandlung, durchgeführt. Die Substitution mit dreiwertigen Ionen der Seltenen Erden (Eu^{3+} , Dy^{3+} , Nd^{3+} , Gd^{3+}) erfolgte dabei direkt während der Fällungsreaktion. Der Berechnung der Salzeinwaagen liegt die Annahme einer Kationensubstitution auf Ca(I)- bzw. Ca(II)-Gitterplätzen im Apatitkristallgitter zugrunde (Tabelle 3.1). Somit ist ein Ladungsausgleich z.B. über die Bildung von Leerstellen bei einer Dotierung von trivalenten REE-Ionen auf divalenten Ca^{2+} -Plätzen zu berücksichtigen. Daraus folgend wurde ein Ladungsausgleich über sinkende Ca^{2+} -Konzentrationen bei steigenden REE^{3+} -Dotandenkonzentrationen für alle REE:Ap eingestellt. Die Konzentrationen der Dotanden beziehen sich in folgender Nomenklatur auf prozentual substituierte Molaritäten in Bezug auf die Ca^{2+} -Konzentration eines stöchiometrischen HAp bzw. FAp mit der Zusammensetzung $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ bzw. $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$. So wurden 0,5; 1; 1,5; 2; 5 und 10 mol% Ca^{2+} durch REE^{3+} substituiert (im Folgenden bezeichnet als z.B. 0,5Eu:HAp, 1Nd:FAP). Co-dotierte Apatite wurden mit einer maximalen Konzentration von 2 mol% $\text{REE}_1^{3+}:\text{REE}_2^{3+}$ -Ionen, aufgeteilt in die Verhältnisse 0,5:1,5; 1:1 und 1,5:0,5, hergestellt. Bei der Synthese von REE:Ap lag besonderes Augenmerk auf der Vermeidung chemischer Verunreinigungen und damit

Tabelle 3.1: Chemische Zusammensetzung der REE:Ap und $\text{REE}_1^{3+}:\text{REE}_2^{3+}$:Ap am Beispiel von Eu:HAp und Eu:Dy:HAp.

Probenbezeichnung	Theoretische Summenformel	$c_{\text{Ca}^{2+}}$	$c_{\text{Eu}^{3+}}$	$c_{\text{Dy}^{3+}}$
		[mol]	[mol]	[mol]
HAp Referenz	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	1,00	0,00	-
0,5EuHAp	$\text{Ca}_{9,925}\text{Eu}_{0,05}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	0,9925	0,0050	-
1Eu:HAp	$\text{Ca}_{9,850}\text{Eu}_{0,1}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	0,9850	0,0100	-
1,5Eu:HAp	$\text{Ca}_{9,775}\text{Eu}_{0,15}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	0,9775	0,0150	-
2Eu:HAp	$\text{Ca}_{9,700}\text{Eu}_{0,20}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	0,9700	0,0200	-
5Eu:HAp	$\text{Ca}_{9,250}\text{Eu}_{0,50}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	0,9250	0,0500	-
10Eu:HAp	$\text{Ca}_{8,500}\text{Eu}_1(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	0,8500	0,1000	-
0,5Eu:1,5Dy:HAp	$\text{Ca}_{9,700}\text{Eu}_{0,5}\text{Dy}_{0,15}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	0,9700	0,0050	0,0150
1Eu:1Dy:HAp	$\text{Ca}_{9,700}\text{Eu}_{0,10}\text{Dy}_{0,10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	0,9700	0,0100	0,0100
1,5Eu:0,5Dy:HAp	$\text{Ca}_{9,700}\text{Eu}_{0,15}\text{Dy}_{0,05}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	0,9700	0,0150	0,0050

verbundenen unerwünschten Substitutionen. So erfolgte die Herstellung aller Salzlösungen mit Reinstwasser. Die Fällung der Biominerale wurde durch das Mischen von 100 ml ($\text{Ca}^{2+} + \text{REE}^{3+}$)-Lösung mit 100 ml 0,6 mol PO_4^{3-} -Lösung bzw. 100 ml (0,6 mol $\text{PO}_4^{3-} + 2$ mol F^-)-Lösung vollzogen, wobei der pH-Wert durch 30 ml 32 wt% NH_4OH auf pH 11 eingestellt wurde. Die verwendeten Molaritäten können beispielhaft für das System Eu:HAp sowie Eu:Dy:HAp *Tabelle 3.1* entnommen werden. Um eine höchstmögliche Kristallinität der NP zu erreichen und die Bildung von Carbonatsubstitutionen zu vermeiden, wurden die Dispersionen nach der Fällungsreaktion für 5 h bei 16,5 bar und 200 °C in einem Hydrothermalreaktor (Mini Reactor 4560, Parr Instruments, USA) behandelt. Nach der Synthese erfolgten das Waschen des Niederschlages mit deionisiertem Wasser sowie die Trocknung im Gefriertrockener für 5 h bei 0,047 mbar.

3.2 Synthese REE-dotierter Calciumphosphat-Knochenzemente

Um das Potential kontrastierender PL-Eigenschaften lumineszierender REE:Ap für Anwendungen im biomedizinischen Bereich zu untersuchen, wurden lumineszierende Calciumphosphat-Knochenzemente (CPC) hergestellt. Sowohl rot lumineszierender Eu:HAp als auch im NIR emittierender Nd:FAp wurden dabei als Pulverzusatz bei der CPC-Synthese eingesetzt. Für die Herstellung von Eu^{3+} - und Nd^{3+} -dotiertem CPC (Eu:CPC und Nd:CPC) wurden die REE^{3+} -Bulkkonzentration (c_B) der lumineszierenden Ionen aus einer statistischen Verteilung von REE:Ap NP und darin enthaltenen REE^{3+} in der CPC-Matrix ermittelt. Es wurden jeweils fünf Chargen Eu:CPC und Nd:CPC hergestellt, bei denen c_B von 0,5 bis 2,5 mol% variiert. Die dafür verwendeten REE:Ap Rohpulver weisen REE-Konzentrationen von $c_{\text{REE}} = 0,5; 1; 1,5; 2; 5$ und 10 mol% auf. Probenbezeichnungen wie beispielsweise 2Eu0.5B stehen für Eu:CPC mit einer Eu^{3+} -Bulkkonzentration B von 0,5 mol%, der über die Zugabe von 2Eu:HAp hergestellt wurde (*Tabelle 3.2*). Ziel der für die Synthese berechneten

Tabelle 3.2: Zusammensetzung und Nomenklatur von REE:CPC am Beispiel von Eu:CPC.

$c_{\text{Eu}^{3+}}$ des Rohpulvers [mol%]	$c_{\text{Eu:HAp}}$ (Eu:CPC) zur Einstellung einer Bulkkonzentration b [wt%]					Nomen- klatur
	b = 0,5	b = 1	b = 1,5	b = 2	b = 2,5	
1	49,7					1Eu:bB
1,5	33,2					1,5Eu:bB
2	25,1	50,1				2Eu:bB
5	10,5	20,8	31,1	41,2	51,3	5Eu:bB
10	5,6	11,2	16,7	22,1	27,4	10Eu:bB

REE:Ap-Einwaagen ist die Vergleichbarkeit der PL-Emission von REE:CPC mit REE:Ap gleicher REE-Konzentration. Ausgangsmaterial für die Präparation von REE:CPC war α -TCP, welches über eine Feststoffreaktion von Calciumhydrogenphosphat (CaHPO_4 , Mallinckrodt-Baker) und Calciumcarbonat (CaCO_3 , Merck) im molaren Verhältnis von 2:1 vermischt und für 5 h bei 1400 °C hergestellt wurde. Der gesinterte Kuchen wurde gemörsert, durch ein 125 μm Sieb gestrichen und anschließend in einer Kugelmühle mit einer Umdrehungszahl von 200 min^{-1} für 4 h gemahlen [103]. Für die Präparation von REE:CPC wurde eine 1 M Trinatriumcitrat-Lösung ($\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$, Carl Roth, Deutschland) mit 2,5 wt% Dinatriumhydrogenphosphat (Na_2HPO_4 , Carl Roth, Deutschland) zu einer Mischung aus α -TCP und REE:Ap in einem Pulver-zu-Flüssigkeitsverhältnis (PLR) von 1,5 $\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ gegeben (Tabelle 3.2). Die entstandene REE:CPC-Paste wurde in Silikonformen überführt und bei hoher Luftfeuchtigkeit bei 37 °C für die Abbindereaktion gelagert.

3.3 Charakterisierungsmethoden

3.3.1 Röntgendiffraktometrie

Die kristalline Phasenzusammensetzung und -struktur von REE:Ap wurde mittels Röntgendiffraktometrie (XRD, D5000, SIEMENS) unter Nutzung von $\text{CuK}\text{-}\alpha$ -Strahlung mit einer Wellenlänge von $\lambda = 0,154 \text{ nm}$ untersucht. Für die Messungen wurden 40 kV Betriebsspannung, 30 mA Betriebsstrom und eine Abtastrate von 0,02 °/s in einem Winkelbereich von 25 - 55° 2θ genutzt. Die Zuordnung der Reflexe und die damit verbundene Bestimmung der Kristallphasen erfolgten unter der Nutzung einer XRD-Datenbank (Diffrac.Suite, Bruker). Der Grad der Kristallinität X_c von REE:Ap wurde durch die Gleichung:

$$X_c = \left[1 - \frac{V_{112/300}}{I_{300}} \right] \quad (15)$$

Berechnet [104]. Hier bezeichnet $V_{112/300}$ die Intensität des Untergrundes zwischen den Reflexen (112) und (300) und I_{300} die Intensität des (300)-Reflexes. Des Weiteren wurden mittlere Kristallgrößen durch die Scherrer Gleichung:

$$D = \frac{K \cdot \lambda}{FWHM_{002} \cdot \cos\theta} \quad (16)$$

berechnet, wobei der Formfaktor durch $K = 0,9$, die Wellenlänge λ der verwendeten Röntgenstrahlung, die Halbwertsbreite $FWHM_{002}$ des (002)-Reflexes sowie der Winkel θ dieses Signals genutzt wurden [105].

Die Berechnung des kritischen Abstandes von REE^{3+} in einem Ap-Mischkristall erfolgt nach Som et al. [100] anhand folgender Formel:

$$R_{REE_1^{3+} - REE_2^{3+}} \approx 2 \cdot \left[\frac{3V}{4\pi\chi N} \right]^{1/3} \quad (17)$$

Mit dem Volumen der Ap-EZ V , der Anzahl der Ionen in der EZ N und der Konzentration des REE^{3+} je EZ χ . Das Volumen der HAp EZ wurde mit:

$$V = a^2 c \cdot \sin(60^\circ) \quad (18)$$

für das hexagonale Kristallsystem berechnet. Die Länge der kristallographischen Achsen erfolgte unter Zuhilfenahme der Werte aus der JCPDS Datenbankzuordnung für HAp mit $a = 9,418 \text{ nm}$ und $c = 6,884 \text{ nm}$.

3.3.2 Fourier-transformierte Infrarotspektroskopie

Zur Bestimmung der chemischen Zusammensetzung und Verifizierung der Kristallstruktur von REE:Ap wurden Analysen mittels Infrarotspektroskopie durch abgeschwächte Totalreflexion (attenuated total reflection FTIR, ATR-FTIR, Alpha-P, Bruker) genutzt. Die Messungen erfolgten unter Zuhilfenahme eines Diamantkristalls mit einer Schrittweite von $1,4 \text{ cm}^{-1}$ in einem Messbereich von $4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$. Die gewonnenen Daten wurden zur Vergleichbarkeit untereinander auf den intensivsten Reflex bei 1022 cm^{-1} normiert.

3.3.3 Transmissionselektronenmikroskopie

Zur Identifikation der Partikelmorphologie und -größe wurden transmissionselektronenmikroskopische Untersuchungen (TEM, EM 900, Zeiss) durchgeführt. Zur Präparation der Proben wurde REE:Ap in Ethanol im Ultraschallbad dispergiert und auf ein, mit einem Kohlenstofffilm benetztes, Kupfernetz getropft. Für die Messung wurde eine Beschleunigungsspannung von 80 kV genutzt und Aufnahmen mit einer digitalen Spiegelreflexkamera (EOS 450, Canon) durchgeführt. Statistische Kristallitgrößenverteilungen wurden mittels Partikelanzählung bestimmt, wobei die Länge der bevorzugten Wachstumsrichtung, der c-Achse, von 1000 bis 1200 Kristallen ausgewertet wurde.

3.3.4 Spektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma

Zur qualitativen und quantitativen Analyse der verschiedenen REE-Dotierungen wurde das Verfahren der Massenspektrometrie genutzt. Für die Analyse der vergleichsweise schweren REE^{3+} -Ionen erfolgte die Analyse mittels Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma (ICP-MS, XSeries II, Thermo Scientific). Für die Untersuchung der Ca- und P-Konzentration erfolgte die Analyse mittels optischer Emissionsspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma (ICP-OES, 725 ES, Varian, Deutschland). Die Präparation der Proben erfolgte durch Lösen von 50 mg REE:Ap Pulver in Salpetersäure (HNO_3).

3.3.5 Photolumineszenzspektroskopie

Eu³⁺-dotierte CaP Für die Messung von Photolumineszenzanregungs- und emissionsspektren bei $T = 300$ K wurde eine 150 W Xenonlampe (Tunable PowerArc Illuminator, OBB Corp.) als Anregungsquelle genutzt. Dabei erfolgte die Fokussierung der Strahlung auf die Probenoberfläche, der in einer Ulbrichtkugel (IS236A-4, Thorlabs Inc.) befindlichen Proben. Die nach Anregung mit einer Wellenlänge von $\lambda_{\text{ex}} = 395$ nm emittierte Strahlung wurde mittels eines Spektrometers (Maya2000 Pro, Ocean Optics) detektiert. PL-Messungen bei $T = 5$ K wurden mit der dritten harmonischen Strahlung $\lambda_{\text{ex}} = 355$ nm eines Nd:YAG-Lasers (DPSS 10-100, Innolas) durchgeführt. Dabei wurde die Probenoberfläche in einem Winkel von 45° relativ zum CCD-Spektrometer (SP-2500i, Princeton Instruments) angeregt. Anschließend erfolgte die Korrektur der Messdaten anhand der Detektorempfindlichkeit mittels Quanteneffizienzkurven des Detektors. Die PL-Lebensdauer τ wurde unter Zuhilfenahme eines zeitaufgelösten Fluoreszenzspektrometers (FluoroLog FL3-22, Horiba) gemessen. Dabei erfolgte die Anregung der Proben durch eine Xenonblitzlichtlampe mit $\lambda_{\text{ex}} = 395$ nm sowie die zeitaufgelöste Detektion des PL-Signals des Übergangs ${}^5D_0 \rightarrow {}^7F_2$ mit einem Bandpassfilter von 605 bis 630 nm. Die Messdaten wurden in Hinblick auf die Lampenintensität sowie die Detektorempfindlichkeit mit verschiedenen Korrekturfiles der FluoroLog-Software normiert. Aus den gewonnenen Daten erfolgte die Berechnung der PL-Lebensdauer τ durch den Abfall der Strahlungsintensität auf $1/e$. Dazu wurden die Daten der PL Intensität I mit einer exponentiellen Zerfallsfunktion zweiter Ordnung:

$$I = A_1 e^{-\frac{t}{\tau_1}} + A_2 e^{-\frac{t}{\tau_2}} \quad (19)$$

gefittet, wobei A_1 und A_2 Konstanten darstellen, t die Zeit und τ_1 sowie τ_2 schnelle und langsame Lebensdaueranteile bezeichnen [106]. Aus den gefitteten Parametern wurde die durchschnittliche PL-Lebensdauer τ_{av} berechnet [107]:

$$\tau_{\text{av}} = \frac{(A_1 \cdot \tau_1)^2 + (A_2 \cdot \tau_2)^2}{A_1 \cdot \tau_1 + A_2 \cdot \tau_2} \quad (20)$$

Berechnungen der PL-Quanteneffizienz η wurden mit Hilfe der Fluorolog-Software durchgeführt. Grundlage dafür war die Messung der Probenabsorption- sowie PL einer undotierten Referenzprobe (HAp) und der Eu:HAp. PLE-Spektren wurden unter Anregung von $\lambda_{\text{ex}} = 395$ nm in einem Wellenlängenbereich von $\lambda_{\text{em}} = 385 - 405$ nm detektiert. Die Aufnahme von PL-Emissionsspektren erfolgte ebenfalls unter Anregung von $\lambda_{\text{ex}} = 395$ nm und Detektion bei $\lambda_{\text{em}} = 605 - 630$ nm. Durch Division der Absorptions- und Emissionsintensitäten von

Vergleichs- und Messprobe, erfolgte die Berechnung der Werte für η . Berechnung der intrinsischen Quanteneffizienz η_{intr} kann mit folgenden Gleichungen berechnet werden [55]:

$$\eta_{intr} = \frac{\tau_{obs}}{\tau_{rad}} \quad (21)$$

Mit der gemessenen Lebensdauer τ_{obs} und der berechneten strahlenden Lebensdauer τ_{rad} :

$$\frac{1}{\tau_{rad}} = A_{MD,0} \cdot n^3 \left(\frac{I_{tot}}{I_{MD}} \right) \quad (22)$$

Mit dem Verhältnis der integrierten Intensitäten aller optischen Übergänge im Spektrum I_{tot} zum magnetischen Dipolübergang $^5D_0 \rightarrow ^7F_1$, dem Einstein-Koeffizient $A_{MD,0}$ von $14,65 \text{ s}^{-1}$ und dem Brechungsindex $n = 1,65$ von HAp.

Die Charakterisierung der PL-Eigenschaften von Eu^{3+} -dotiertem Calciumphosphat-Knochenzement (Eu:CPC) erfolgte analog zu Eu:HAp.

Nd³⁺-dotierte CaP PLE-Spektren von Nd:FAp wurden bei 300 K unter Nutzung eines Nd:YAG-Lasers (SpitLight DPSS10-100, InnoLas) im Wellenlängenbereich von 400 bis 850 nm in 2 nm-Schritten angeregt. Die PLE-Signale wurden mit einer CCD-Kamera (Spec-10:256E/LN, Princeton Instruments) detektiert und die Emissionswellenlänge $\lambda_{em} = 871 \text{ nm}$ ausgewertet. Die Aufnahme von PL-Emissionsspektren bei $T = 5$ und 300 K erfolgte aus apparativen Gründen unter Nutzung von zwei verschiedenen Anregungswellenlängen und Detektoren. Dabei wurde der erste PL-Übergang $^4F_{3/2} \rightarrow ^4I_{9/2}$ mit $\lambda_{ex} = 532 \text{ nm}$ eines gepulsten (9 ns, 200 Hz) Nd:YAG-Lasers (SpitLight DPSS10-100, InnoLas) angeregt und das PL Signal mit einer CCD-Kamera (Spec-10:256E/LN, Princeton Instruments) bis zu einem Wellenlängenbereich von 1000 nm detektiert. Die Übergänge $^4F_{3/2} \rightarrow ^4I_J$ mit $J = 11/2$ und $13/3$ wurden mit $\lambda_{ex} = 808 \text{ nm}$ einer Laserdiode (LDC-01, Meos) angeregt. Hier erfolgte die Detektion des NIR-PL-Signals bis zu 1400 nm mit einem InGaAs-Array-Detektor (OMA V:1024-1.7, Princeton Instruments). Anschließend erfolgte die Datenkorrektur unter Zuhilfenahme von Detektorkorrekturkurven.

Die Messung der PL-Lebensdauern τ von Nd-dotierten Apatiten erfolgte mit einem zeitaufgelösten Fluoreszenzspektrometer (FluoroLog, Horiba). Dabei wurden die dotierten Proben durch eine Xenonblitzlichtlampe mit $\lambda_{ex} = 532 \text{ nm}$ angeregt und das PL-Signal des Übergangs $^4F_{3/2} \rightarrow ^4I_{11/2}$ mit einem Bandpassfilter von 900 bis 1100 nm zeitaufgelöst detektiert. Die Messdaten wurden in Hinblick auf die Lampenintensität sowie die Detektorempfindlichkeit mit verschiedenen Korrekturfiles der FluoroLog-Software normiert. Berechnungen der PL-Quanteneffizienz η wurden mit Hilfe der Fluorolog-Software durchgeführt. Grundlage dafür war die Messung der Probenabsorption- sowie Emission einer undotierten Referenzprobe

(FAp) und der Nd:FAp. PLE-Spektren wurden unter Anregung von $\lambda_{\text{ex}} = 532$ nm in einem Wellenlängenbereich von $\lambda_{\text{em}} = 400 - 900$ nm detektiert. Die Aufnahme von PL-Emissionsspektren erfolgte ebenfalls unter Anregung von $\lambda_{\text{ex}} = 532$ nm und Detektion bei $\lambda_{\text{em}} = 900 - 1100$ nm. Durch Division der Absorptions- und Emissionsintensitäten von Vergleichs- und Messprobe, erfolgte die Berechnung der Werte für η .

3.3.6 Schwingmagnetometrie

Die magnetischen Eigenschaften REE-dotierter Apatite wurden mit Hilfe eines Schwingmagnetometers (vibrating sample magnetometer, VSM, MicroMag 3900, Princeton Measurements Corporation) gemessen, bei dem wenige Milligramm Pulver in ein Glasröhrchen überführt wurden. Während der Analyse wurde die magnetische Feldstärke H zwischen -14000 und 14000 Oe variiert. Es erfolgte die Normierung der Messdaten auf die jeweilige Probenmasse sowie die Masse des Glasgefäßes.

3.3.7 Magnetresonanztomographie

Zur Evaluierung der MR-contrastiven Eigenschaften von REE:Ap sowie ihrer longitudinalen (T_1) und transversalen (T_2) Relaxationszeitkonstanten wurden Untersuchungen mit einem 9,4 Tesla Kleintierscanner (BioSpec 94/20, Bruker) durchgeführt. Die Präparation der NP erfolgte durch die Herstellung von Materialphantomen, die in 2 wt% Agar-Agar eingebettet wurden. Für die Messung von T_1 und T_2 wurden je 200 mg der dotierten Nanopulver präpariert. Die Bestimmung der charakteristischen Kontrastmitteleigenschaften von REE:Ap erfolgte unter Analyse verschiedener Konzentrationsreihen. Dazu wurden aus den verschiedenen REE:Ap-Chargen Proben mit einer Dotandenkonzentration von 1 mol% des magnetischen Elements (Dy, Gd) sowie je eine co-dotierte Probe Eu:Dy und Nd:Gd (1Eu:1Dy:HAp, 1Nd:1Gd:FAp) ausgewählt. Zur Untersuchung dieser Konzentrationsreihen wurden für jede Nanopulverprobe je fünf Konzentrationsschritte abgewogen und präpariert. Die dabei verwendeten Konzentrationen von Dy bzw. Gd sind 0,10; 0,25; 0,50; 0,75 und 1,00 mmol/L. Alle Proben wurden bis zur Messung in einem wenig thermisch leitfähigen Polymer-Probenhalter gelagert, um eine konstante Probentemperatur zu gewährleisten. Die Berechnung von T_1 -Karten erfolgte über Daten, die mit einer Multiple Repetition Time Saturation-Recovery Sequenz mit Wiederholungszeiten (TR) von 7000, 5000, 3000, 2500, 2000, 1500, 1200, 800, 500, 250 ms und einer Echozeit (TE) von 4,0 ms, aufgenommen wurden. Die Probenschichtdicke während der Messung betrug 1 mm mit einer Auflösung von $(0,250 \text{ mm})^2$ in der Ebene. T_2 Karten wurden mittels mehrfacher Wiederholung von Einzelechosequenzen mit Echozeiten von $TE_n = 4,0/ 6,0/ 8,0/ 10/ 13/ 16/ 20/ 25/ 30/ 35/ 40/ 45/ 50/ 60/ 80/ 100$ ms, einer Schichtdicke von 1 mm und einer Ebenenauflösung von $(0,250 \text{ mm})^2$ gemessen.

3.3.8 Biologische Charakterisierung

Um Effekte der REE:Ap NP in einem komplexeren biologischen System zu untersuchen wurden Untersuchungen im Blutgefäßsystem eines schalenfreien Hühnereis (hen's egg test on the chick area vasculosa, HET-CAV) nach Schlenk et al. [108] durchgeführt. Dazu wurden befruchtete Hühnereier für 72 h bei 37 °C bebrütet. Anschließend wurden diese in Petrischalen (Greiner Bio-One) mit einer Ringerlösung von pH = 7 überführt und für weitere 24 h bebrütet. Nur intakte Eier mit einer gut ausgebildeten Area Vasculosa nach den Hamburger und Hamilton Stadien 14 - 17 wurden für die Experimente ausgewählt [109]. Die Dispersion, der zu testenden NP-Proben, wurde vor dem Experiment in sterilem Wasser durchgeführt. Direkt vor der Injektion wurden die NP-Wasser-Proben in Borosilikatglaskapillaren (World Precision Instruments) überführt. Ein Dispersionsvolumen von 2 µL von jeder Probe mit einer Konzentration von 0,5 mg/mL NP wurde in die Vitellinvene der Area Vasculosa mehrerer Hühnerembryonen mittels eines Mikroinjektors (Sutter Instrument Company) injiziert. Nach den Empfehlungen des Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Method (ICCVAM) für HET-CAM-Tests, wurde eine 0,9 %-ige Natriumchlorid-Lösung als Negativkontrollprobe verwendet [110]. Da die NP-Proben in sterilem Wasser (WFI) dispergiert wurden, ist WFI auch die Lösungsmittelkontrollprobe bei jedem Experiment. Als Positivkontrollprobe wurde eine Lösung aus verzweigtem Polyethylenimin (25 kDa, 25 mg/mL, BASF) verwendet. Jede NP-Probe wurde in zwei unabhängigen Experimenten mit einer Probenzahl von insgesamt N = 7 untersucht. Die mit NP-Injektion behandelten Hühnereier wurden nach 0, 1, 2, 4, 8 und 24 h in Hinblick auf Thrombosen, Hämorrhagie, vaskuläre Lyse oder Embryonenletalität untersucht.

4 KRISTALLCHEMIE DER DOTIERTEN APATITE

4.1 Kristallstruktur und -morphologie

Abbildung 4.1 zeigt Röntgendiffraktogramme repräsentativer REE³⁺-dotierter (REE = Eu³⁺, Dy³⁺, Nd³⁺, Gd³⁺) HAp und FAp mit Dotandenkonzentrationen von 2 mol% REE³⁺ (Abbildung 4.1 a) und den höchsten untersuchten Dotandenkonzentrationen von 10 mol% REE³⁺ (Abbildung 4.1 b). Trotz der Inkorporation von REE³⁺ in das Kristallgitter der CaPs zeigen sowohl REE:HAp als auch REE:FAp alle charakteristischen Beugungsreflexe von hexa-

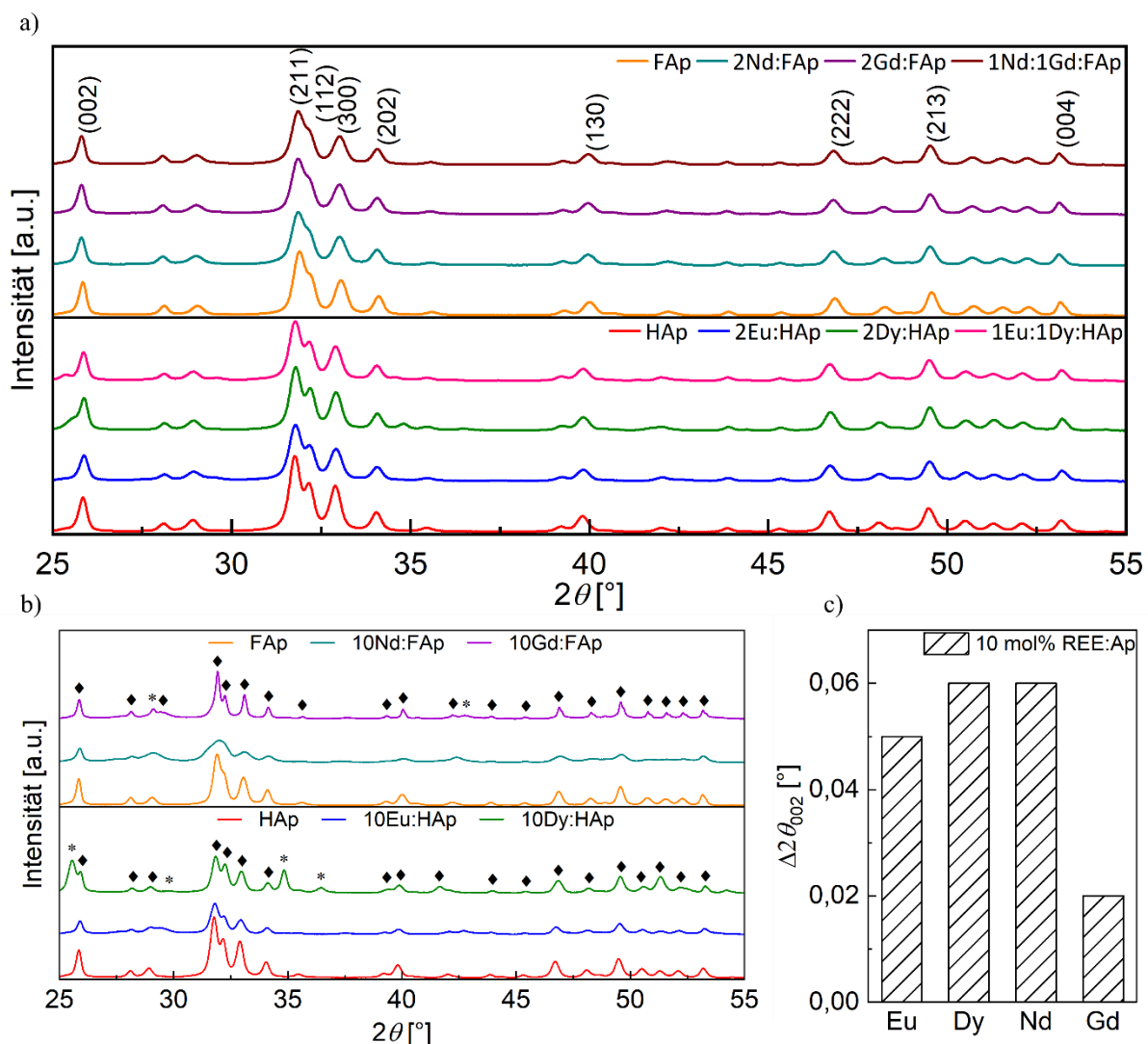


Abbildung 4.1: Röntgendiffraktogramme von REE:Ap. a) Repräsentative Proben mit einer Dotanden-Konzentration von 2 mol% (REE₁+REE₂) und b) der höchsten untersuchten Konzentration von 10 mol% REE³⁺, „◆“ symbolisiert Beugungsreflexe von HAp bzw. FAp und „*“ symbolisiert Signale einer REE:PO₄-Zweitphase. c) Die Dotierung mit trivalenten REE auf divalenten Ca²⁺-Gitterplätzen führt zu einer Verschiebung der Reflexe, hier am Beispiel des (002)-Reflexes im Vergleich zu HAp respektive FAp.

Tabelle 4.1: Lage der intensivsten Röntgenbeugungsreflexe von HAp und FAp sowie deren relative Intensität I und Zuordnung der Kristallebenen (hkl) nach der JCPDS Datenbank.

$2\theta_{\text{HAp}}$	$I_{\text{HAp}} [\%]$	(hkl)	$2\theta_{\text{FAp}}$	$I_{\text{FAp}} [\%]$	(hkl)
31,74	100	(211)	31,89	100	(211)
32,16	65,3	(112)	33,06	55,9	(300)
25,82	62,3	(002)	25,84	53,0	(002)
32,88	62,0	(300)	34,12	32,0	(202)

gonalem HAp oder FAp (JCPDS-Nr. HAp: 09-0432, FAp: 87-2426) der Raumgruppe $P6_3/m$ (Tabelle 4.1). Die Diffraktogramme von REE:Ap (REE = Eu^{3+} , Dy^{3+} , Nd^{3+} , Gd^{3+}) mit einer Dotandenkonzentration von 2 mol % stehen hier als repräsentative Beispiele aller dotierten REE:Ap mit niedrigen Konzentrationen von 0,5 bis 5 mol%. Mit steigender REE-Konzentration werden in den Diffraktogrammen eine Verbreiterung sowie sinkende Intensität der Reflexe deutlich. Dieser Effekt ist im Fall der höchsten untersuchten Dotandenkonzentration von 10 mol%, für die Systeme REE:Ap (REE = Eu^{3+} , Dy^{3+} , Nd^{3+}) am stärksten ausgeprägt. Dabei ist erkennbar, dass besonders im Bereich zwischen 31 und 33 ° 2θ die Reflexe (211) und (112) nicht mehr deutlich voneinander abzugrenzen sind. Außergewöhnlich ist jedoch die sichtbare Verschmälerung sowie deutliche Erhöhung der Reflexintensität mit steigender Dotandenkonzentration bis 10 mol% im Fall von Gd:FAp. Über die Phasenzuordnung mit Hilfe einer Datenbank wird deutlich, dass REE:Ap (REE = Eu^{3+} , Nd^{3+} , Gd^{3+}) bei geringen Konzentrationen bis 2 mol% wie auch die Referenzproben HAp und FAp einphasige Kristalle ausbilden. Im Fall einer Dotierung von REE:Ap mit 10 mol% (REE = Eu^{3+} , Dy^{3+} , Nd^{3+}) liegt die Entstehung einer Zweitphase vor, die an der Ausbildung neuer Reflexe bei etwa 25,5; 29,5; 34,8 und 36,5° 2θ mit steigender Dotandenkonzentration, erkennbar ist. Diese kann sowohl der Kristallstruktur von $\text{REE}^{3+}\text{PO}_4$ (JCPDS-Nr. 31-0296), als auch einem artverwandten Calcium-REE-Mischkristall (JCPDS-Nr. 31-0294) zugeordnet werden. Auch im Fall von co-dotiertem $\text{REE}_1:\text{REE}_2:\text{HAp}$ ist die Bildung dieser Zweitphase erkennbar, jedoch ist ihr Anteil am Gesamtvolumen deutlich geringer als bei REE:Ap. Wie in Abbildung 4.1c deutlich wird, ist im Vergleich zu den undotierten Referenzproben HAp und FAp eine Verschiebung aller Beugungsreflexe zu größeren 2θ -Werten, vor allem bei den höchsten untersuchten Konzentrationen von 10 mol% REE^{3+} , erkennbar (Abbildung 4.1 c). Unter Nutzung der in Kapitel 3.3 genannten Methoden wurden die Kristallitgrößen und Kristallinitäten von REE:Ap analysiert. In Tabelle 4.2 sind die mit der Scherrer-Gleichung berechneten, durchschnittlichen Kristallitgrößen entlang der kristallographischen c -Achse von

REE:Ap in Abhängigkeit der Dotandenkonzentration dargestellt. In allen dotierten Ap-Systemen ist dabei eine Verringerung der Kristallitgrößen mit steigenden REE-Konzentrationen ($\text{REE} = \text{Eu}^{3+}, \text{Dy}^{3+}, \text{Nd}^{3+}, \text{Gd}^{3+}$) erkennbar (Tabelle 4.2). Undotierter HAp weist dabei eine Kristallitgröße von 26,7 nm auf, während FAp NP 31,3 nm groß sind. Durch Dotierung mit REE^{3+} sinken die Kristallitgrößen im Fall von REE:HAp um maximal 8,7 nm (Eu:HAp), im Fall von REE:FAp um 10,4 nm (Nd:FAp). Bei der höchsten untersuchten Dotandenkonzentration von 10 mol% weist Eu:HAp die geringste Kristallitgröße mit 18,0 nm auf, Gd:FAp mit 26,3 nm die höchste. Ein ähnlicher Effekt wird beim Vergleich der Kristallinitäten von reinem und dotiertem Ap deutlich (Abbildung 4.2 a). Auch hier sinken die Werte der Kristallinität von REE:Ap mit steigender Dotandenkonzentration (Tabelle 4.2). REE:Ap zeigt eine Verringerung der Kristallinität auf Werte von 22,6% (Dy:HAp) bis 43,7% im Fall von Nd:FAp. Auch hier bildet Gd:FAp eine Ausnahme, die Kristallinität des Materials sinkt im Vergleich zu FAp bis zu einer Konzentration von 5 mol%, steigt jedoch bei einer Dotierung von 10 mol% wieder deutlich an und liegt nur 6,2% unter der von reinem FAp. Um genauere Aussagen über die Kristallstruktur der Elementarzelle von REE:Ap treffen zu können,

Tabelle 4.2: Kristallitgrößen D und Kristallinitäten X_c von HAp, FAp und dotierten REE:Ap einer Dotandenkonzentration von 10 mol%.

	HAp	FAp	10Eu:HAp	10Dy:HAp	10Nd:FAp	10Gd:FAp
D [nm]	26,7	31,3	18,0	23,9	20,9	26,3
X_c [%]	67,7	73,3	46,3	45,1	29,6	67,1

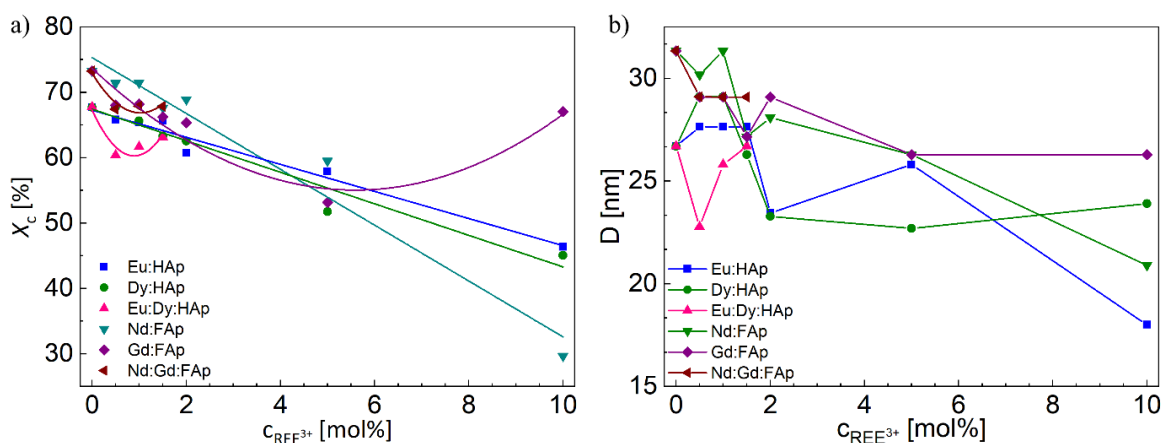


Abbildung 4.2: a) Kristallinität X_c und b) Kristallitgröße D von REE:Ap in Abhängigkeit der REE³⁺-Dotandenkonzentration. Für co-dotierte REE:Ap wird die Konzentration des lumineszierenden Ions Eu^{3+} oder Nd^{3+} angezeigt.

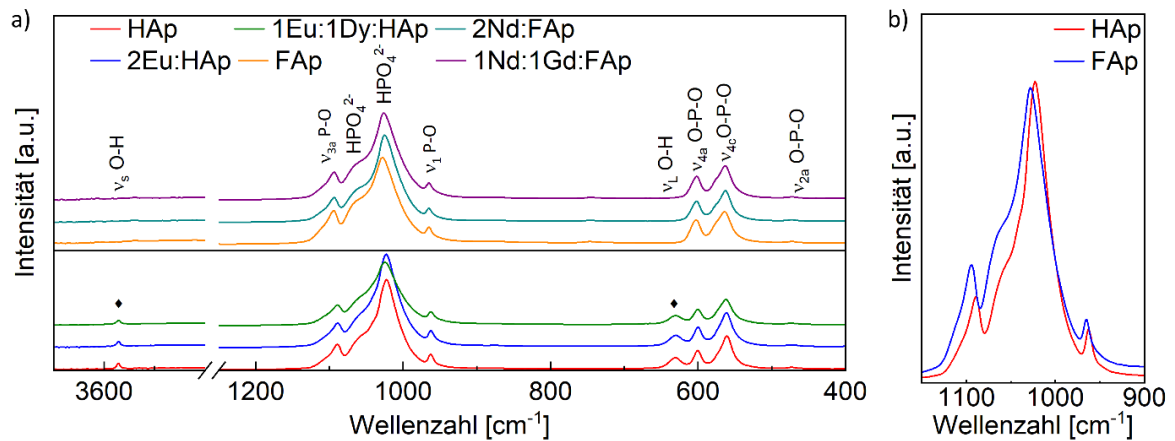


Abbildung 4.3: Repräsentative ATR-FTIR Signale von a) REE:Ap mit einer Dotandenkonzentration von 2 mol% (REE_1+REE_2) und b) HAp und FAp im Vergleich.

wurden alle REE:Ap in Hinblick auf ihre Infrarotschwingungsmoden untersucht. Dabei wird deutlich, dass die dotierten CaPs die charakteristischen Schwingungsbanden von Carbonatfreiem HAp respektive FAp zeigen (Abbildung 4.3, Tabelle A1 im Anhang) [111, 112]. Die REE:Ap weisen die zwei- und dreifach entarteten Biegeschwingungsmoden v_{2a} , v_{4c} und v_{4a} bei etwa 472, 561 und 601 cm^{-1} der O-P-O-Bindung der Phosphatgruppen auf. Sie und die nicht-entartete symmetrische Streckschwingungsmode v_1 P-O der Phosphatgruppe sowie die dreifach entartete asymmetrische Streckschwingungsmode v_{3a} P-O bei 962 cm^{-1} und 1089 cm^{-1} repräsentieren die charakteristische Phosphatstruktur von Apatit, sowohl in HAp als auch FAp. Weiterhin konnten Kristallfehler und Hydrogenphosphatgruppen (HPO_4^{2-}) anhand von Banden bei etwa 1022 cm^{-1} und 1061 cm^{-1} für alle REE:Ap detektiert werden. Im Fall von HAp und seinen REE^{3+} -dotierten Varianten ist die, für Hydroxylgruppen (OH^-) charakteristische, Librationsschwingungsmode v_L sowie die Streckschwingungsmode v_s bei 630 cm^{-1} und 3572 cm^{-1} erkennbar. Aufgrund der leicht abweichenden Kristallstruktur zwischen HAp und FAp ist die intensivste Bande bei 1022 cm^{-1} (HAp) für FAp um ca. 5,6 cm^{-1} zu höheren Wellenzahlen verschoben (Abbildung 4.3b). Weiterhin sind die für OH-Gruppen charakteristischen Librationsschwingungen in FAp zu geringeren Wellenzahlen auf 745 und 3538 cm^{-1} verschoben. Die Intensität und Lage der Banden von REE:Ap bleibt trotz steigender Dotandenkonzentration unverändert. Abbildung 4.4 zeigt TEM-Aufnahmen von HAp, FAp und REE:Ap mit repräsentativen Dotandenkonzentrationen von 2 und 10 mol%. In den Bildern ist deutlich erkennbar, dass sowohl HAp als auch FAp homogene hexagonale Nanokristalle ausbilden. Die Kristallfacetten sind dabei deutlich sichtbar, was auf die Entstehung von nanoskaligen Einkristallen hindeutet. REE:Ap NP weisen ebenso wie HAp und FAp eine homogene Kristallmorphologie auf. Es wird jedoch deutlich, dass die Dotierung mit REE^{3+} eine Verringerung der Kristallitgröße mit sich bringt, was in TEM Aufnahmen für Eu:HAp und

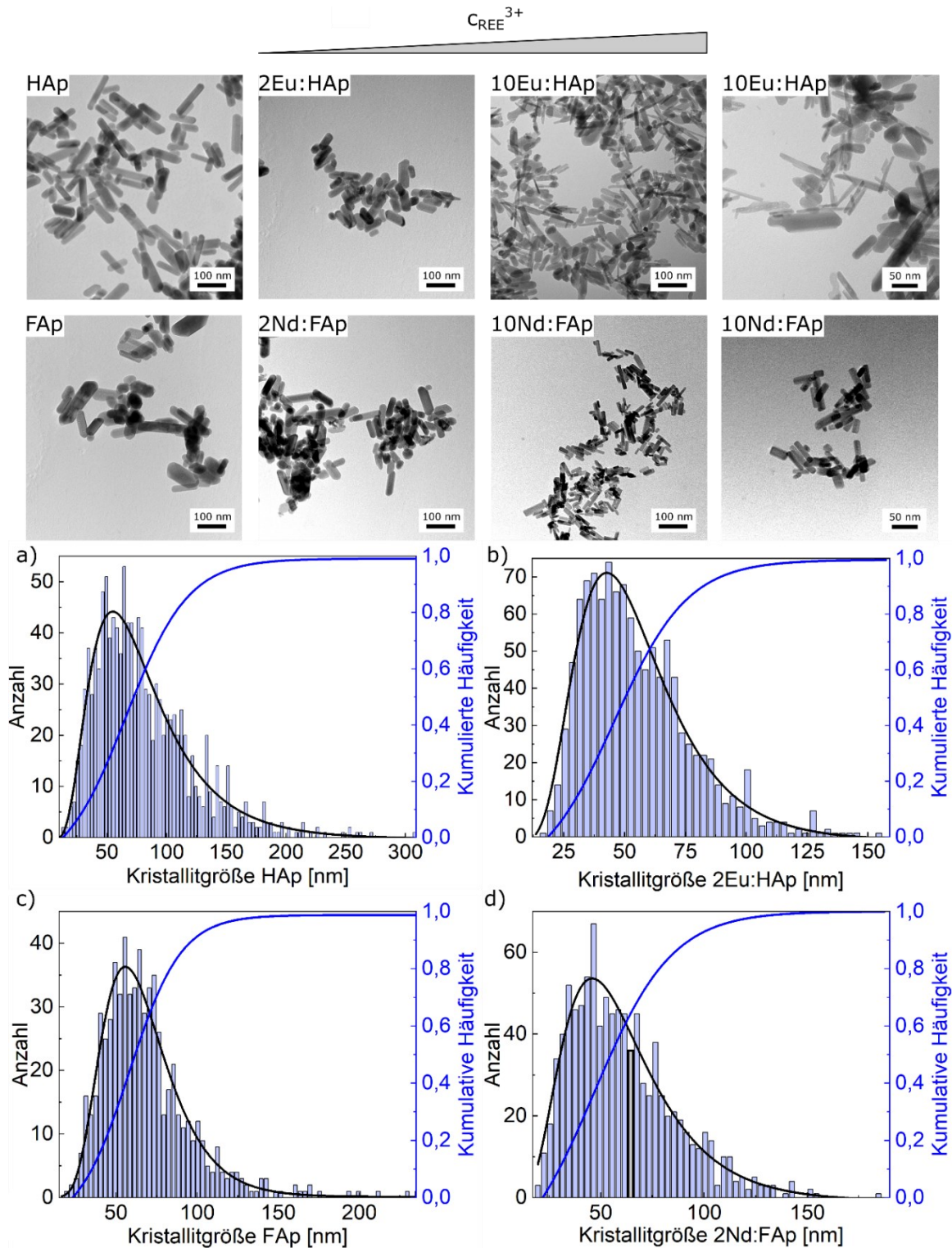


Abbildung 4.4: Repräsentative TEM-Aufnahmen von Eu:HAp und Nd:FAP mit steigender Dotandenkonzentration. Besonders bei einem Anteil von 10 mol% REE^{3+} ist eine Änderung der Kristallmorphologie erkennbar. a-d) Die Partikelgrößenverteilung repräsentativer REE:Ap.

Nd:FAP mit REE-Konzentrationen von 2 und 10 mol% erkennbar ist. Wie in Tabelle 4.3 zusammengefasst, wird ebenfalls deutlich, dass auch die Breite der Kristallgrößenverteilungen

D_{90} - D_{10} mit steigenden REE^{3+} -Dotierungen enger werden. Weiterhin ist zu beobachten, dass sich besonders bei FAp das Aspektverhältnis der Kristalle durch eine Dotierung mit REE^{3+} deutlich ändert.

Tabelle 4.3: Breite der Kristallitgrößenverteilung D_{90} - D_{10} ausgewählter REE:Ap.

Material	D_{90} - D_{10} [nm]	Material	D_{90} - D_{10} [nm]
HAp	98,7	FAp	111,3
2Eu:HAp	55,4	2Nd:FAp	63,1
2Dy:HAp	51,9	2Gd:FAp	65,3
10Eu:HAp	65,2	10Nd:FAp	44,4
10Dy:HAp	59,3	10Gd:FAp	64,6
1Eu:1Dy:HAp	50,8	1Nd:1Gd:FAp	64,9

4.2 Chemische Zusammensetzung

Die Quantifizierung einer erfolgreichen REE^{3+} -Dotierung ($\text{REE} = \text{Eu}^{3+}, \text{Dy}^{3+}, \text{Nd}^{3+}, \text{Gd}^{3+}$) in Apatit wurde, wie in Abschnitt 3.3.4 beschrieben, mit verschiedenen Verfahren der Spektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma untersucht. Eine Zusammenfassung aller Messergebnisse dazu ist in Tabelle A2 im Anhang zu finden. Die exakte chemische Zusammensetzung in Abhängigkeit der bei der Synthese eingesetzten REE^{3+} -Konzentrationen ist für REE:Ap ($\text{REE} = \text{Eu}^{3+}, \text{Dy}^{3+}, \text{Nd}^{3+}, \text{Gd}^{3+}$) in Abbildung 4.5 und Tabelle 4.4 dargestellt. Im Fall von Eu:HAp (Abbildung 4.5 a) wird ersichtlich, dass die Ca^{2+} -Konzentration in den NP mit steigender Eu^{3+} -Konzentration, entsprechend der Ladungsausgleich-berücksichtigenden Calcium-salzeinwaage, sinkt. Mit steigender Eu^{3+} -Konzentration während der Synthese steigt auch der in den Proben tatsächlich dotierte Anteil von Eu^{3+} deutlich an. Die nominell höchst dotierte Probe dieser Reihe, 10Eu:HAp, weist eine tatsächliche Inkorporation von 9,87 mol% Eu^{3+} auf. Der gemessene Eu^{3+} -Dotandengehalt weicht nur leicht von den eingesetzten Eduktkonzentrationen während der Synthese ab und liegt im Rahmen des Fehlers. Auch der Phosphoranteil, welcher in Form von Phosphatgruppen im Apatit gebunden ist, bleibt im Rahmen des Fehlers auch mit steigender REE^{3+} -Dotandenkonzentration annähernd konstant. Ein analoges Verhalten ist auch für die anderen REE:Ap ($\text{REE} = \text{Dy}^{3+}, \text{Nd}^{3+}, \text{Gd}^{3+}$) zu beobachten (Abbildung 4.5 b - f). In Tabelle 4.4 sind die gemessenen REE^{3+} -Konzentrationen der nominell höchst dotierten Proben 10 mol% REE:Ap ($\text{REE} = \text{Eu}^{3+}, \text{Dy}^{3+}, \text{Nd}^{3+}, \text{Gd}^{3+}$) zusammengefasst. Dabei wird deutlich, dass die genutzten Dotandenkonzentrationen der lumineszierenden Elemente Eu^{3+} und Nd^{3+} , im Rahmen des Fehlers, vollständig in das Kristallgitter von HAp respektive FAp substituiert wurden. Im Gegensatz dazu ist erkennbar,

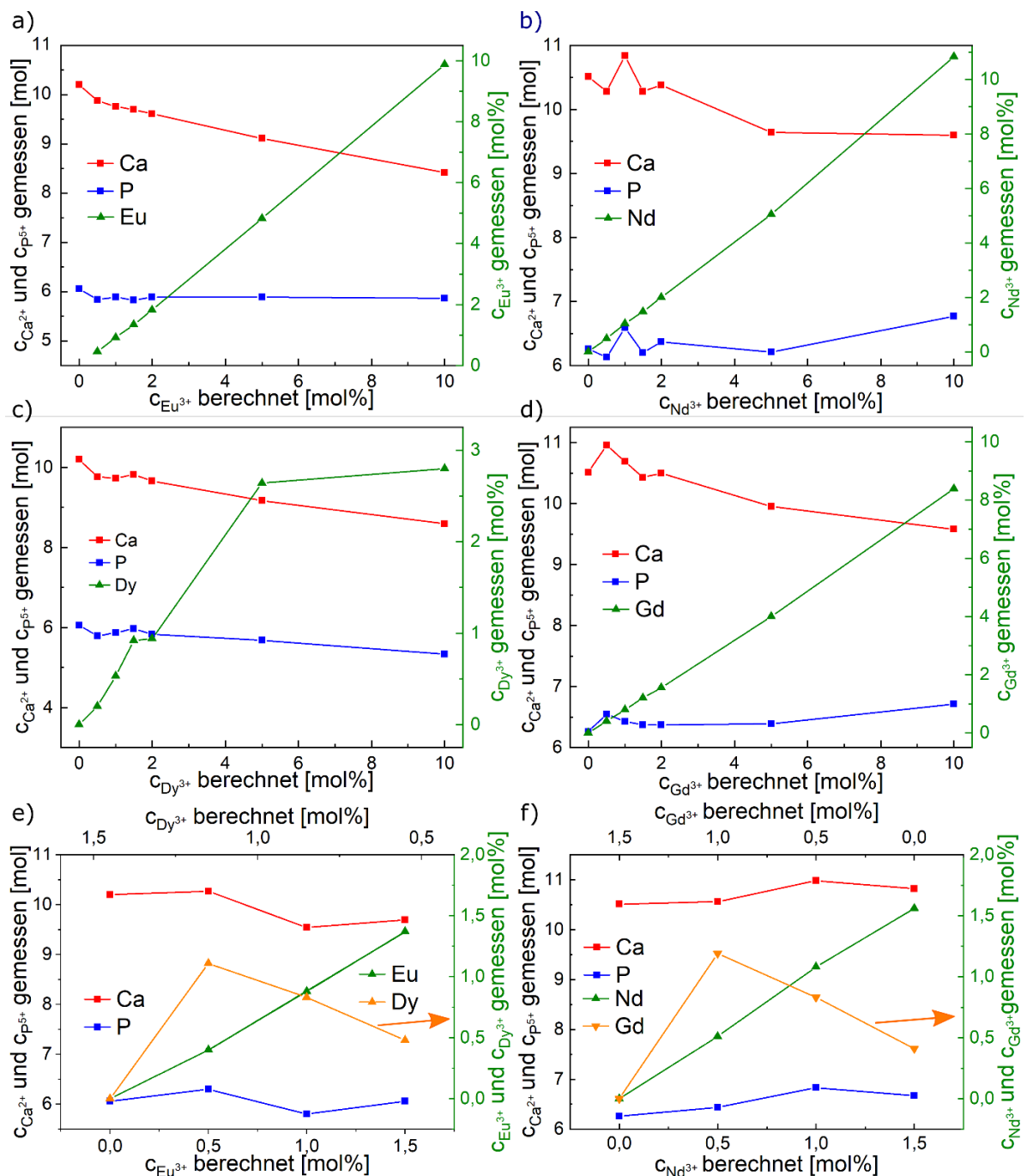


Abbildung 4.5: ICP Ergebnisse von a) Eu:HAp, b) Nd:FAP, c) Dy:HAp, d) Gd:FAP, e) Eu:Dy:HAp und f) Nd:Gd:FAP. Gezeigt werden die Konzentrationen der REE $^{3+}$ sowie die von Ca^{2+} und P^{5+} .

dass insbesondere Dy $^{3+}$ aber auch Gd $^{3+}$ nicht vollständig entsprechend ihrer nominellen Konzentration in CaP substituiert sind. Der Dy $^{3+}$ -Gehalt von Dy:HAp steigt zwar mit steigender Dy $^{3+}$ -Konzentration während der Synthese an, jedoch sind die Abweichungen von den theoretisch berechneten nominellen Ionenkonzentrationen bei Dy:HAp höher. Nur 2,80 mol% Dy $^{3+}$ wurden im Fall von 10Dy:HAp maximal im HAp-Kristallgitter substituiert, bei 10Gd:FAP sind es 8,38 mol%. Während der Präparation von Dy:HAp für die ICP-Analyse konnte ein in

Säure schwerlöslicher Niederschlag beobachtet werden. Dieser wurde anschließend durch einen Totalaufschluss mit Fluorwasserstoff (HF) auf seine chemische Zusammensetzung untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass der Niederschlag aus einem Ca-dotierten Dysprosiumphosphat (Ca:DyPO_4) mit einem Dy/P-Verhältnis von 1,06 und einem $(\text{Ca}+\text{Dy})/\text{P}$ -Verhältnis von 1,13 besteht. Co-dotierter Eu:Dy:HAp zeigt ebenfalls steigende Eu^{3+} - und Dy^{3+} -Konzentrationen mit steigender nomineller Zugabe während der Synthese. Bei einer Dotandenkonzentration von 1 mol % Eu^{3+} und 1 mol % Dy^{3+} werden 0,88 mol % Eu^{3+} und 0,83 mol % Dy^{3+} tatsächlich in den HAp-Kristall eingebaut. Im Fall von co-dotiertem HAp sind 17 - 38 % der eingesetzten Dy^{3+} -Ionen in einer DyPO_4 -Zweitphase gebunden. Ein ähnlicher Effekt ist auch bei co-dotiertem Nd:Gd:FAp erkennbar. Hier sind 1,08 mol% Nd^{3+} und 0,83 mol% Gd^{3+} im Mischkristall detektierbar. Abbildung 4.6 zeigt die $(\text{Ca}+\text{REE})/\text{P}$ -Verhältnisse der REE:Ap in Abhängigkeit der REE^{3+} -Dotandenkonzentration. Ausgehend von einem Ca/P-Verhältnis von 1,67 für HAp und FAp wird deutlich, dass sich aufgrund der Bildung eines Ca-defizitären Apatits der Wert von $(\text{Ca}+\text{REE})/\text{P}$ mit steigender REE^{3+} -Konzentration zu kleineren Werten verschiebt. Der geringste Wert von $(\text{Ca}+\text{REE})/\text{P}$ wird für 10Nd:FAp mit 1,43 erreicht (Tabelle 4.4).

Wie die Ergebnisse der physikochemischen Materialanalyse zeigen, ist die nasschemische Fällungsreaktion mit anschließender Hydrothermalbehandlung ein geeignetes Verfahren um carbonat-freien reinen oder REE^{3+} -dotierten Ap herzustellen. Bei der Analyse der chemischen Zusammensetzung von REE:Ap ($\text{REE} = \text{Eu}^{3+}, \text{Dy}^{3+}, \text{Nd}^{3+}, \text{Gd}^{3+}$) wird anhand der gemessenen Ionenkonzentrationen im Material deutlich, dass besonders die Elemente Eu^{3+} und Nd^{3+} in das

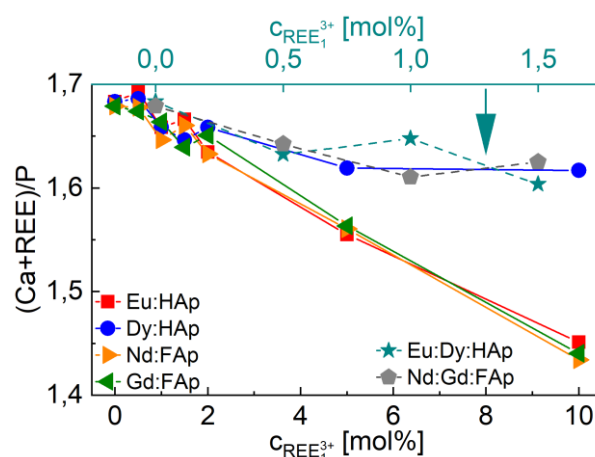


Abbildung 4.6: $(\text{Ca}+\text{REE})/\text{P}$ -Verhältnisse von REE:Ap mit $\text{REE} = \text{Eu}^{3+}, \text{Dy}^{3+}, \text{Nd}^{3+}$ und Gd^{3+} in Abhängigkeit der REE^{3+} -Konzentration. Dabei sind in der unteren x-Achse die REE^{3+} -Konzentrationen von REE:Ap dargestellt, die obere x-Achse zeigt REE^{3+} -Konzentrationen von co-dotiertem $\text{REE}_1:\text{REE}_2:\text{Ap}$.

Tabelle 4.4: Chemische Zusammensetzung von REE:Ap mit der höchsten verwendeten Dotandenkonzentration von 10 mol% REE³⁺.

	$c_{Ca^{2+}}$	$c_{P^{5+}}$	$c_{Eu^{3+}}$	$c_{Dy^{3+}}$	$c_{Nd^{3+}}$	$c_{Gd^{3+}}$	$\frac{(Ca + REE)}{P}$
	[mol]	[mol]	[mol%]	[mol%]	[mol%]	[mol%]	
10Eu:HAp	8,42	5,87	9,87	-	-	-	1,45
10Dy:HAp	8,59	5,33	-	2,80	-	-	1,62
10Nd:HAp	9,60	6,77	-	-	10,83	-	1,43
10Gd:HAp	9,58	6,71	-	-	-	8,39	1,44

Ap-Kristallgitter inkorporiert werden. Im Fall dieser beiden Elemente sowie im Rahmen eines Synthese-bedingten Einwaagefehlers und eines Messfehlers der Konzentrationen bei der ICP-Analyse, wurde eine nominelle Substitution von annähernd 100 % im Rahmen der Konzentrationsreihen ermittelt. Bei REE:Ap (REE = Dy³⁺, Gd³⁺) fällt jedoch auf, dass nur ein prozentualer Anteil, der bei der Synthese verwendeten REE³⁺-Ionen, im Kristallgitter von Ap substituiert werden. Besonders beim System REE:Ap (REE = Eu³⁺, Dy³⁺) wird deutlich, dass Dy³⁺ das einzige Element aller untersuchter REE:Ap ist, dass bei der Dotierung im Apatitkristallgitter zur Bildung einer Sekundärphase führt. Wie bereits beschrieben, kann diese Phase einem (geringfügig Ca-dotierten) Dysprosiumphosphat-Mischkristall zugeordnet werden, dessen Volumenanteil mit steigender Dy³⁺-Konzentration steigt. Auch in der Literatur wird berichtet, dass bei der Synthese von REE:Ap Zweitphasen, wie z.B. REE³⁺-Phosphate auftreten können [113-115]. Der tatsächlich im HAp-Kristallgitter substituierte Anteil von Dy³⁺ und Gd³⁺ ist aber wie bereits erwähnt teilweise deutlich geringer. Die quantitative Menge der in einen Mischkristall inkorporierten Ionen hängt dabei von verschiedensten Faktoren ab. Aus der Literatur ist bei ähnlichen Untersuchungen festgestellt worden, dass unter bestimmten Bedingungen bis zu 20 mol% REE³⁺ in Ap substituiert werden kann [53, 116]. Auch treten in der Natur dotierte Ap auf, die deutlich höhere Dotandenkonzentrationen aufweisen, hier sind allerdings die Synthesebedingungen deutlich anderes als die im Labor: es liegen extreme Temperaturen und hoher Druck vor und diese Mischkristalle reifen über lange Zeitspannen hinweg. Zusätzlich spielt die Art und Eigenschaften der Dotanden eine wichtige Rolle. So haben ihr Ionenradius und ihre magnetischen Eigenschaften deutlichen Einfluss auf die entstehenden Kristalle. Wie in Tabelle 4.5 erkennbar ist, weichen die Ionenradien von Eu³⁺ respektive Nd³⁺ nur wenig von dem des Ca²⁺-Ions ab, verglichen mit den im jeweils selben System HAp bzw. FAp untersuchten Ionen Dy³⁺ und Gd³⁺. Dadurch findet im jeweiligen System REE:Ap (REE = Eu³⁺/Dy³⁺, Nd³⁺/Gd³⁺) eine bevorzugte Inkorporation von Eu³⁺ bzw.

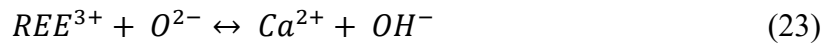
Nd^{3+} statt, es liegt eine Diskriminierung der REE Dy^{3+} und Gd^{3+} vor, die auch in der Literatur schon für andere Dotanden beobachtet wurde [1]. Bei näherer Betrachtung der Ionen Ca^{2+} , Eu^{3+} und Dy^{3+} wird deutlich, dass in diesem System Dy^{3+} den kleinsten Ionenradius besitzt, der am stärksten von dem des Ca^{2+} -Ions abweicht. Eine Dotierung mit diesem kleinen Ion ist folglich energetisch äußerst ungünstig für den HAp-Kristall, da vermehrt Verzerrungen auftreten, die die Kristallstruktur stören und das geordnete Kristallwachstum unterbrechen. Wie in Tabelle 4.5 ebenso erkennbar ist, weist Dy^{3+} in der Reihe der Untersuchten REE^{3+} die höchste Elektronegativität (EN) auf. In Gegenwart der Elemente Ca^{2+} , P^{5+} , Dy^{3+} (und Eu^{3+}) im Moment der nasschemischen Fällung ist es denkbar, dass Dy^{3+} und P^{5+} schneller als die anderen genannten Elemente miteinander reagieren, da sie die höchsten EN-Werte besitzen und folglich eine chemische Bindung angestrebt wird. Somit ist eine bevorzugte Bildung von DyPO_4 anzunehmen. Der weder in Dy:HAp noch in DyPO_4 nicht in gebundener Form enthaltene Anteil von Dy^{3+} wurde vermutlich aufgrund der energetisch ungünstigen Substitutionseigenschaften von Dy^{3+} auf Ca^{2+} -Gitterplätzen nicht ausgefällt und verbleibt in der Syntheselösung. Im Fall von Gd:FAP ist die nominell substituierte Konzentration von Gd^{3+} zwar deutlich höher als die von Dy^{3+} , jedoch wird auch hier der Anteil von 100 % der eingesetzten Dotandenkonzentration während der Synthese im gefällten Mischkristall nicht inkorporiert. Für die nasschemische Fällung von Gd:FAP wurde Gadoliniumnitrat-Hydrat $\text{Gd}(\text{NO}_3)_3 \cdot x \text{H}_2\text{O}$ genutzt. Wie in der Summenformel des Edukts erkennbar ist, liegt eine unbekannte Anzahl an Kristallwassermolekülen in diesem Salz vor. Aus diesem Grund wurde $\text{Gd}(\text{NO}_3)_3 \cdot x \text{H}_2\text{O}$ vor der Synthese einem Trocknungsschritt im Gefriertrockner unterzogen, um jegliche Kristallwasserbestandteile zu entfernen und eine genaue Einwaage anhand der chemischen Berechnung der Dotandenkonzentration zu gewährleisten. Zwar wurde das Salz 24 Stunden getrocknet und luftdicht verschlossen aufbewahrt, jedoch ist es nicht gänzlich auszuschließen, dass Kristallwassermoleküle nicht vollständig ausgetrieben bzw. während der Lagerung erneut adsorbiert wurden. Daraus könnten Fehler in der Gd^{3+} -Einwaage während der Synthese hervorgehen, die in abweichenden Gd^{3+} -Konzentrationen im gefällten Gd:FAP resultieren. Des Weiteren besitzt Gd^{3+} im System REE:Ap (REE = Nd^{3+} , Gd^{3+}) einen kleineren Ionenradius verglichen mit Nd^{3+} und Ca^{2+} (Tabelle 4.5). Auch hier ist wie im Falle von Dy:HAp die Dotierung eines wesentlich kleineren Ions auf einem Gitterplatz eines großen Ions für den Kristall energetisch ungünstig, da vermehrt Verzerrungen entstehen. Aus diesem Grund ist der substituierte Anteil von Gd^{3+} kleiner als der von Nd^{3+} , welches sich durch die geringere Ionenradiusabweichung besser auf dem Ca^{2+} -Gitterplatz einfügt. Weiterhin ist als gemeinsame Eigenschaft, der diskriminierten Ionen Dy^{3+} und Gd^{3+} , das magnetische Moment der beiden

Elemente zu nennen. Verglichen mit den magnetischen Eigenschaften der anderen hier untersuchten REE³⁺ fällt auf, dass Dy³⁺ und Gd³⁺ das höchste magnetische Moment in der Reihe der REE mit Eu³⁺, Nd³⁺, Gd³⁺ und Dy³⁺ aufweisen. Ein Zusammenhang zu magnetischen Eigenschaften und der Kristallisation von NP in gleichzeitiger Anwesenheit weniger stark magnetischer Ionen ist aus der Literatur nicht bekannt. Die chemische Zusammensetzung co-dotierter REE:Ap (REE = Eu³⁺/Dy³⁺, Nd³⁺/Gd³⁺) kann im Rahmen synthesebedingter Fehler als erfolgreich angesehen werden. Besonders bei so geringen Dotandenkonzentrationen ist die Bildung einer Zweitphase oder die bevorzugte Inkorporation eines der beiden Elemente nicht zu erwarten. Die hervorgerufenen Gitterverzerrungen und Fehlstellen bei derart geringen Substitutionen ermöglichen eine weitestgehend vollständige Inkorporation der eingesetzten Edukte. Bereits durch ICP-Analysen konnte bestätigt werden, dass REE³⁺ in Folge einer Mischkristallbildung in das Kristallgitter von Ap inkorporiert wurden. Mit Hilfe von ATR-FTIR-Untersuchungen erfolgte die Analyse der Gitterschwingungen dieser dotierter REE:Ap. Trotz einer Dotierung mit REE³⁺ konnten keine signifikanten Änderungen in den FTIR-Spektren in Abhängigkeit der REE³⁺-Dotandenkonzentration nachgewiesen werden. Die entstandenen Ap weisen alle aus der Literatur bekannten Schwingungen für Carbonat-freien Ap mit absorbiertem Kristallwasser und Kristallfehlern auf. Nur im Vergleich der REE:HAp und REE:FAp wird der kristallchemische Unterschied zum FAp deutlich: eine verschobene Lage der OH-Schwingung von 3570 cm⁻¹ zu kleineren Wellenzahlen bei etwa 3540 cm⁻¹ und das Fehlen der OH-Schwingung um 630 cm⁻¹. Durch einen Vergleich mit Literaturwerten wird deutlich, dass ein FAp-Mischkristall mit mindestens 95 % F⁻-Ionen vorliegt [112].

4.3 Ladungsausgleich im Gitter und Kristallwachstum

Wie XRD-Daten zeigen, ist eine phasenreine Mischkristallbildung nur für geringe REE³⁺-Konzentrationen bis 2 mol% möglich. Alle REE:Ap zeigen bei höheren Dotandenkonzentrationen die Bildung von (Ca-haltigen) REE³⁺-PO₄ Sekundärphasen. Dies und die sinkenden Kristallitgrößen und Kristallinitäten von REE:Ap (REE = Eu³⁺, Dy³⁺, Nd³⁺, Gd³⁺) mit steigender REE³⁺-Konzentration zeigen, dass die Substitution von REE³⁺ weitreichende Folgen auf die Kristallchemie von Ap haben. Wie aus der Literatur bekannt ist, erfolgt im Apatitkristallgitter eine Substitution von trivalenten REE³⁺-Ionen auf divalenten Ca²⁺-Gitterplätzen. Eine quantitativ gleiche Substitution von Ca²⁺ durch REE³⁺ hätte einen Ladungsüberschuss einer positiven Ladung zur Folge, der zur Wahrung der Ladungsneutralität abgebaut werden müsste. Wie in Kapitel 3.1 beschrieben wurde, erfolgte die Berücksichtigung des Ladungsausgleiches der synthetisierten REE:Ap bereits bei der Synthese durch Einwaage von auf den Ladungsausgleich angepassten Eduktmengen. Der Ausgleich eines positiven

Ladungsüberschusses im Apatitkristallgitter kann über zwei verschiedene Mechanismen erfolgen. Zum einen besteht die Möglichkeit einer Substitution in der OH-Anionensäule des HAp. Hier wird ein positiv geladenes Wasserstoffion H^+ abgegeben und ein zweifach negativ geladenes Sauerstoffion O^{2-} verbleibt an dieser Stelle:



Weiterhin kann ein Ladungsausgleich über die Bildung von Ca^{2+} -Leerstellen V erfolgen. Dabei führen drei zweifach positive geladene Ca^{2+} -Leerstellen zum Abbau eines positiven Ladungsüberschusses durch eine Dotierung von zwei dreifach positiv geladenen REE^{3+} -Ionen.



In beiden Fällen des Ladungsausgleichs entstehen Leerstellen im Apatitkristallgitter, die zu einer Verzerrung der Elementarzelle führen. In Übereinstimmung mit ATR-FTIR-Analysen kann keine Veränderung der Intensität oder Lage der OH-Schwingungen im System REE:Ap (REE = Eu^{3+} , Dy^{3+}) ausgemacht werden. Auch bei REE:Ap (REE = Nd^{3+} , Gd^{3+}) ist die Form und Lage der F-Schwingung mit steigender REE^{3+} -Konzentration konstant. Daraus kann geschlossen werden, dass die durch REE^{3+} -Substitution entstehenden Leerstellen nicht über einen Ladungsausgleich in der Anionensäule des REE:Ap sondern durch Leerstellen auf den Ca^{2+} -Gitterplätzen kompensiert werden. Diese Tatsache steht in Einklang mit den bei der Synthese angepassten Ca^{2+} -Einwaagen, die einen Leerstellenladungsausgleich auf diesen Gitterplätzen zur Folge haben. Weiterhin sind in allen ATR-FTIR-Untersuchungen für REE:Ap die lokal intensivsten Schwingungen solche, die Kristallfehler und HPO_4^{2-} -Gruppen in nichtstöchiometrischem HAp anzeigen (HAp 1022 cm^{-1} , FAp 1028 cm^{-1}). Hier wird deutlich, dass durch einen Ladungsausgleich auf Seiten der Ca^{2+} -Gitterplätze nichtstöchiometrische REE:Ap entstehen. Die daraus resultierende Gitterverzerrung ist an der Verschiebung der XRD-Reflexe zu größeren 2θ -Werten erkennbar. Dies bestätigt eine Verkürzung der kristallographischen c-Ache, wobei, wie aus der Literatur bekannt ist, eine gleichzeitige Verlängerung der a- und b-Achsen resultiert. Im Fall von REE:Ap beruht eine Verkürzung der kristallographischen c-Ache nicht ausschließlich auf einer Verzerrung der Elementarzelle (EZ) durch Leerstellenbildung. Wie in Tabelle 4.5 zu sehen ist, weisen die für die Synthese von REE:Ap gewählten REE^{3+} kleinere Ionenradien als Ca^{2+} auf. Hier führt die Substitution eines kleineren Ions ebenfalls zu einer Verkürzung der Achsen in der EZ. Da durch Verzerrungen und Leerstellenbildung die Unordnung im komplexen Kristallgitter von REE:Ap zunimmt, sinkt die Kristallinität des Materials mit steigender Dotandenkonzentration. Auffällig ist, dass im Fall von Gd:FAp die Kristallinität der dotierten NP im Vergleich zu allen anderen REE:Ap

Tabelle 4.5: Rutherford-Ionenradien, Elektronegativitäten nach Pauling und berechnete magnetische Momente der REE³⁺-Dotanden [27].

Ion	Rutherford Ionenradius [pm]	Elektronegativität des Atoms	μ_{mag}^{ber}
Ca ²⁺	106	1,00	
P ⁵⁺	44	2,19	
Eu ³⁺	98	1,20	0
Dy ³⁺	91	1,22	10,65
Nd ³⁺	104	1,14	3,62
Gd ³⁺	97	1,20	7,94

(REE = Eu³⁺, Dy³⁺, Nd³⁺) weniger stark abnimmt. Im Gegenteil, bei der maximalen untersuchten Gd³⁺-Konzentration von 10 mol% sind im Diffraktogramm schärfere Reflexe erkennbar, die mit einer Kristallinität ähnlich der von reinem FAp verglichen werden können. Das Kristallgitter von FAp verfügt im Gegensatz zu HAp im Allgemeinen über eine höhere Symmetrie (Kap. 2.1.2), da hier F-Ionen in der Anionensäule, die im Gegensatz zu OH-Gruppen im HAp, nicht über bzw. unter der Ca(II)-Kristallebene verschoben sind. Eine REE³⁺-Dotierung resultiert demzufolge hier in geringeren Verzerrungen. Dabei können die gebildeten Leerstellen durch eine Gd³⁺-Dotierung im Volumen besser ausgeglichen werden, was zu einer höheren Ordnung als in REE:Ap (REE = Eu³⁺, Dy³⁺, Nd³⁺) führt. Weiterhin weist Gd:FAp eine geringere substituierte Dotandenkonzentration als Nd:FAp auf, verglichen mit Dy:FAp befinden sich die Dotanden in einem Kristallgitter höherer Ordnung. Auch ist deutlich erkennbar, dass mit steigender Dotandenkonzentration die Kristallitgrößen der REE:Ap sinken und die Breite der Kristallgrößenverteilung enger wird. Die sinkenden Kristallitgrößen stehen in direktem Zusammenhang mit den REE³⁺, die in den Ap-Kristall integriert werden. Während der nasschemischen Fällung der REE:Ap kommt es zur homogenen Keimbildung, die sowohl durch die Übersättigung der verwendeten Salzlösungen, aber auch durch die Geschwindigkeit ihrer Vermischung beeinflusst wird. Während der Keimbildung und dem Kristallwachstum von Apatit ist freie Gibbsche Energie (ΔG_c) die treibende Kraft. Ihre Änderung während der Kristallisation muss negativ sein.

$$-\Delta G_c = RT \ln S \quad (25)$$

Wobei R die universelle Gaskonstante, T die Temperatur und S das Übersättigungsverhältnis beschreiben [1]. Die freie Gibbsche Energie zur Kristallbildung ΔG_c besteht jedoch aus zwei Komponenten [1]:

$$\Delta G_c = \Delta G_{bulk} + \Delta G_{surf} \quad (26)$$

ΔG_{bulk} , der Energie, die durch die Bildung von chemischen Bindungen gewonnen wird. Dieser Wert ist immer negativ. Und ΔG_{surf} , die Arbeit, die aufgewendet werden muss, um die Oberfläche des Kristalls während des Wachstums zu vergrößern. ΔG_{surf} ist immer positiv. Im Rahmen der hier synthetisierten REE:Ap kann davon ausgegangen werden, dass in Bezug auf die Keimbildung die Ap-Chargen untereinander vergleichbar sind, da die Reaktionsbedingungen, aber auch die verwendeten Konzentrationen der Edukte bei der Herstellung der Materialien, je nach Dotandenkonzentration, konstant gehalten wurden. Demzufolge ist davon auszugehen, dass die Proben vergleichbare Zahlen an Keimen während der Synthese bilden konnten, die wiederum durch die zur Verfügung stehenden Ionen in den wässrigen Salzlösungen zu Kristallen ähnlicher Größe heranwachsen. Durch verschiedenste Untersuchungen in der Literatur ist bekannt, dass Verunreinigungen oder Dotanden weitreichende Auswirkungen auf die Kinetik des Kristallwachstums haben. So ist bekannt, dass es im Fall von Apatit verschiedene Ionen gibt, die als Wachstumsinhibitoren fungieren z.B. Mg^{2+} , Zn^{2+} , HCO_3^- [1]. Auch für REE^{3+} ist es denkbar, dass diese Ionen das Kristallwachstum der Ap-Keime stören und so bei gleicher Keimzahl die Kristalle mit steigender Dotandenkonzentration in geringerem Maße wachsen und in kleineren Kristalliten resultieren. Für derartige Wachstumsinhibitoren ist bekannt, dass sie die an den aktiven Wachstumsstellen am Kristall absorbieren, diese Bindungsstellen damit blockieren und die Kristallite nicht weiter wachsen können [1] Weitere Theorien zeigen, dass die freie Oberflächenenergie ΔG_{surf} der Kristallite durch Absorption von Dotanden deutlich steigt, zudem auch noch in Abhängigkeit der Ladung dieser Verunreinigungen, und damit das Kristallwachstum behindern [1]. Im System Eu:Dy:HAp scheint die Kombination beider Dotanden in der co-dotierten Variante die weitreichendsten Folgen auf das Kristallwachstum zu haben, da hier die Kristallite am kleinsten sind. Für das System Nd:Gd:FAP ist die Rolle von Nd^{3+} als Wachstumsinhibitor anhand der Kristallitgrößen deutlich. Die untersuchten Kristallite der reinen Referenzmaterialien HAp und FAP und der REE:Ap ($REE = Eu^{3+}$, Dy^{3+} , Nd^{3+} , Gd^{3+}) zeigen die aus der Literatur häufig bekannte hexagonale Morphologie mit einem bevorzugten Kristallwachstum entlang der kristallographischen c-Achse. In der Literatur werden verschiedenste Parameter diskutiert, die die Morphologie von entstehenden Ap-Kristallen beeinflussen können. Dazu gehören Einflüsse wie das Ca/P-Verhältnis, die Art und chemische Zusammensetzung und Konzentration der Edukte, das Vorhandensein von Additiven, die Temperatur während oder nach der Reaktion (Hydrothermalbehandlung), die Reaktionsgeschwindigkeit während der Fällungsreaktion, Ladungen auf der NP-Oberfläche und der pH-Wert, um nur einige zu nennen [117]. Trotz

zahlreicher Untersuchungen konnten aber bis heute noch nicht alle Auswirkungen der verschiedenen Parameter zweifelsfrei zugeordnet und belegt werden. Bei der Herstellung der vorliegenden REE:Ap (REE = Eu^{3+} , Dy^{3+} , Nd^{3+} , Gd^{3+}) wurden für alle Chargen die gleichen Eduktsalze Calciumnitrat-Tetrahydrat $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ sowie Diammoniumhydrogenphosphat $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ und Ammoniumhydroxid NH_4OH verwendet. Innerhalb der jeweiligen Materialreihen kamen bei der Kristallherstellung auch die immer gleichen REE³⁺-Salze zu Einsatz. Da alle Pulverproben mit dem gleichen Reaktionsregime wie der Fällung bei Raumtemperatur und einer hydrothermalen Behandlung bei 200°C synthetisiert wurden, scheint im vorliegenden Fall die Synthesetemperatur keinen Einfluss auf die Partikelform zu haben. Durch die Untersuchung der CaP-Löslichkeitsisothermen wurde deutlich, dass bei der Synthese von HAp das besser lösliche Oktacalciumphosphat (OCP) oftmals ein gemäß der Ostwaldschen Stufenregel metastabiler Precursor oder Zwischenprodukt im Laufe der Kristallisation und hydrothermalen Reifung sein kann. So kann sich OCP in HAp umwandeln. Auch bei vorliegenden REE:Ap ist dies möglich. Zwar konnte eindeutig nachgewiesen werden, dass die entstandenen NP kein OCP enthalten, die Morphologie dieses Zwischenproduktes hat aber oftmals einen großen Einfluss auf die finale Kristallform. So kann OCP durch epitaktisches Wachstum von HAp ineinander umgewandelt werden und die resultierenden Kristalle haben dann eine dem OCP sehr ähnliche hexagonale Plättchenform [118].

5 PHOTOPHYSIKALISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 System Eu:Dy:HAp

5.1.1 Photolumineszenz

Im System REE:Ap (REE = Eu^{3+} , Dy^{3+}) wurden repräsentative PL-Anregungsspektren (PLE) der höchst dotierten Probe 10Eu:HAp zwischen 350 – 450 nm aufgenommen (Abbildung 5.1 a

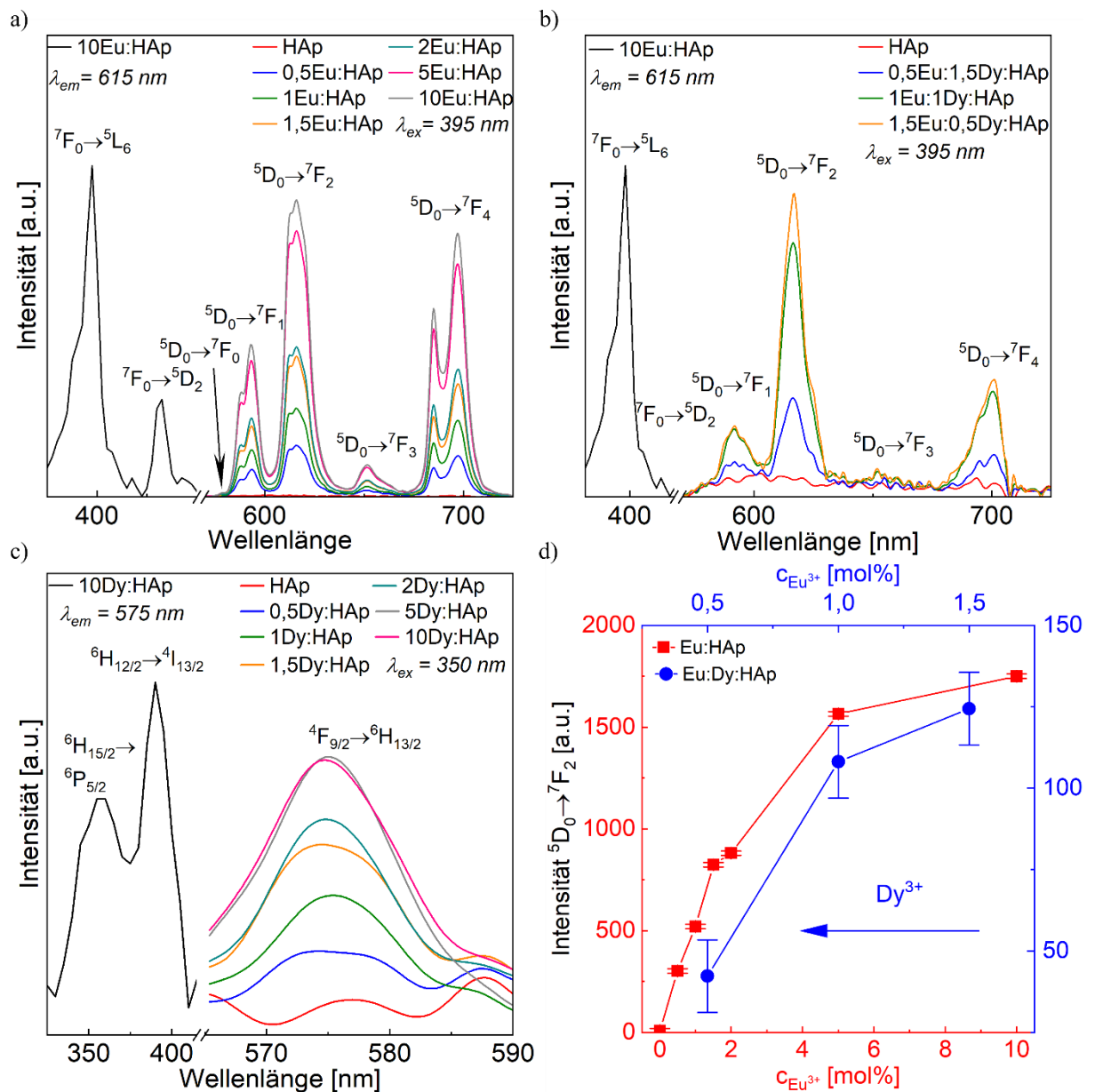


Abbildung 5.1: PLE und PL-Emissionsspektren von REE:Ap (REE = Eu^{3+} , Dy^{3+}) bei 300 K a) Eu:HAp mit $c_{\text{Eu}^{3+}} = 0,5 - 10 \text{ mol}\%$, b) Eu:Dy:HAp mit $c_{\text{Eu}^{3+} + \text{Dy}^{3+}} = 2 \text{ mol}\%$ im Verhältnis 1:3, 1:1 und 3:1, c) Dy:HAp $c_{\text{Dy}^{3+}} = 0,5 - 10 \text{ mol}\%$. d) zeigt einen Vergleich der PL-Emissionsintensitäten des intensivsten optischen Übergangs ${}^5D_0 \rightarrow {}^7F_2$ von Eu:HAp und Eu:Dy:HAp.

und b). Die zur Auswertung der Intensitäten genutzte Wellenlänge lag bei $\lambda_{em} = 615$ nm. Dabei zeigt das Material die intensivste Absorptionsbande gemäß des charakteristischen Eu^{3+} -Übergangs ${}^7\text{F}_0 \rightarrow {}^5\text{L}_6$ bei 395 nm. Darüber hinaus ist der Übergang ${}^7\text{F}_0 \rightarrow {}^5\text{D}_2$ bei 430 nm deutlich erkennbar. Die Absorptionseigenschaften von Dy:HAp wurden in einem Wellenlängenbereich von 325 – 410 nm für $\lambda_{em} = 575$ nm untersucht (Abbildung 5.1 c). Hier zeigen sich zwei optische Dy^{3+} -Übergänge – ${}^6\text{H}_{15/2} \rightarrow {}^6\text{P}_{5/2}$ und ${}^6\text{H}_{12/2} \rightarrow {}^4\text{I}_{13/2}$ bei 355 respektive 400 nm. Letzt genanntes Signal weist die höhere Intensität von beiden Absorptionsübergängen auf. Zur Analyse der PL-Emission im System REE:Ap (REE = Eu^{3+} , $\text{Eu}^{3+}/\text{Dy}^{3+}$) wurde die Anregungswellenlänge gemäß der PLE mit entsprechend $\lambda_{ex} = 395$ nm gewählt. Vier charakteristische PL Eu^{3+} -Emissionsbanden ${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_J$ ($J = 1 - 4$) erscheinen bei Eu:HAp und Eu:Dy:HAp um 595, 613, 655 und 690 nm (Abbildung 5.1 a und b). Die intensivsten Signale werden von den paritätsverbotenen elektronischen Übergängen $J = 2$ und 4 hervorgerufen, wobei ${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_2$ das lokale Maximum repräsentiert. Der magnetische Übergang ${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_1$ bei 595 nm weist eine ausgeprägte Intensität auf, ${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_0$ bei 580 nm hingegen besitzt eine sehr geringe Intensität, die fast nicht vom Signalrauschen unterscheidbar ist. Die Emissionsbanden $J = 1 - 4$ zeigen Stark-Aufspaltungen, wobei für Eu:HAp jedes der Signale zwei sichtbare Maxima enthält, die durch Kristallfeldaufspaltung entstehen. Bei einer Co-Dotierung mit zwei Ionen unterschiedlicher Ionenradien, wie im Fall von Eu:Dy:HAp, sind die PL-Emissionsbanden verbreitert und zeigen keine Stark-Aufspaltung, abgesehen von einer Schulter des $J = 4$ Übergangs. Die PL Intensität von Eu:HAp und Eu:Dy:HAp steigt mit steigender Eu^{3+} -Konzentration in den Pulvern bis zum Maximum der untersuchten REE $^{3+}$ -Konzentrationen in 10Eu:HAp und 1,5Eu:0,5Dy:HAp. Bis zu einer Dotandenkonzentration von 5 mol% Eu^{3+} ist für Eu:HAp ein linearer Anstieg der PL-Intensitäten zu beobachten. Für 10Eu:HAp kann dies ebenfalls detektiert werden, jedoch liegt die PL-Intensitätszunahme unterhalb des vorher beobachteten linearen Bereichs. Die PL-Intensität von Eu:Dy:HAp steigt ebenfalls linear bis zur maximalen untersuchten Eu^{3+} -Konzentration von 1,5 mol% und ist im Vergleich zu Eu:HAp gleicher Eu^{3+} -Konzentration wesentlich niedriger, wie in Abbildung 5.1 d) dargestellt ist. Im Fall von Dy:HAp ist durch eine Anregung von $\lambda_{ex} = 350$ nm ein breiter charakteristischer PL-Emissionspeak bei 577 nm zu erkennen, der dem paritätsverbotenen Übergang ${}^4\text{F}_{9/2} \rightarrow {}^6\text{H}_{13/2}$ zugeordnet werden kann (Abbildung 5.1 c). Auch hier steigt die PL-Intensität mit steigender Dotandenkonzentration bis zu 2 mol%. Ab dieser Konzentration bleibt die Emissionsintensität trotz steigender Dotandenkonzentration konstant. Aufgrund des Erliegens jeglicher Gitterschwingungen bei kryogenen Temperaturen, zeigen Tieftemperatur-PL-Untersuchungen hochaufgelöste Spektren mit sehr scharfen Emissionsbanden. Unter

Anregung von $\lambda_{\text{ex}} = 355 \text{ nm}$ sind für REE:Ap (REE = Eu^{3+} , $\text{Eu}^{3+}/\text{Dy}^{3+}$) fünf charakteristische Emissionsübergänge entsprechend ${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_J$ ($J = 0 - 4$) zu beobachten (Abbildung 5.2 a). Hier wird deutlich, dass für beide Apatitvarianten besonders die Übergänge $J = 0 - 3$ Stark-Aufspaltungen mit mehreren Subaufspaltungen zeigen (Tabelle A3 im Anhang.). Sowohl für Eu:HAp als auch für Eu:Dy:HAp zeigt der elektrische Übergang ${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_0$ die Aufspaltung in zwei Komponenten bei 575 und 580 nm, welche beide etwa gleiche Intensität aufweisen. Der magnetische Übergang ${}^7\text{D}_0 \rightarrow {}^5\text{F}_1$ weist eine zweifache Aufspaltung in Signale bei 590 und 597 nm auf. Des Weiteren spiegelt der elektrische Übergang ${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_2$ das globale Maximum der PL-Emissionsspektren aller Eu:HAp und Eu:Dy:HAp wider. Hier konnten Subaufspaltungen bei 611, 618 und 628 nm detektiert werden, wobei das Signal bei 618 nm die höchste Intensität aller Aufspaltungen im gesamten PL-Spektrum zeigt. Auf Grundlage der Kryo-PL-Untersuchungen konnten die PL-Emissionsintensitäten von Eu:HAp und Eu:Dy:HAp verglichen werden (Abbildung 5.2 b). Dabei wird deutlich, dass die Intensität des ${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_2$ Übergangs von Eu:HAp linear mit steigender Dotandenkonzentrationen ansteigt. Eu:Dy:HAp hingegen zeigt eine steigende PL-Intensität mit steigender Eu^{3+} -Konzentration für Proben mit 0,5 und 1 mol% Eu^{3+} . Bei einer Eu^{3+} -Konzentration von 1,5 mol% ist ein Absinken der PL-Intensität erkennbar. Weiterhin weist Eu:Dy:HAp verglichen mit Eu:HAp gleicher Eu^{3+} -Konzentrationen im Fall der Proben 0,5Eu:1,5Dy:HAp und 1Eu:1Dy:HAp eine höhere PL-Intensität auf. Dabei ist die Emissionsintensität von 1Eu:1Dy:HAp mehr als verdoppelt

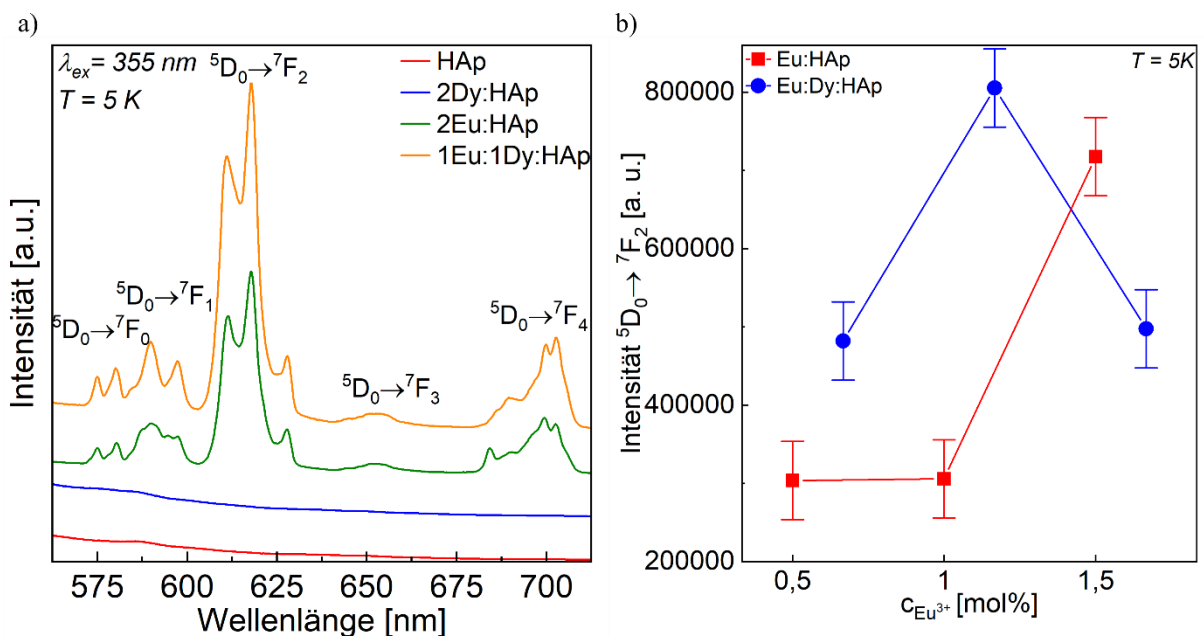


Abbildung 5.2: Darstellung repräsentativer PL-Emissionsspektren von REE:Ap bei 5K. a) PL von Eu:HAp, Dy:HAp, und Eu:Dy:HAp sowie b) Vergleich der PL-Intensitäten von Eu:HAp und co-dotiertem Eu:Dy:HAp.

verglichen mit 1Eu:HAp. Dy:HAp zeigt bei 5 K, neben dem bereits bei 300 K beobachteten, optischen Übergang, keine weiteren PL-Signale. Die kritischen Abstände zwischen Eu^{3+} und Dy^{3+} können Tabelle 5.1 entnommen werden.

5.1.2 Lumineszenzprozesse und Energietransfer

Wie anhand dieser PL-Ergebnisse gezeigt wurde, konnten REE^{3+} -Dotierungen im Kristallgitter von Ap durch charakteristische PL der Eu^{3+} nachgewiesen werden. Das Konzentrationsoptimum für die PL-Emission liegt, im Rahmen der untersuchten Konzentrationen, bei 10 mol% Eu^{3+} . Wie weiterhin beschrieben wurde, sind durch eine nur geringfügig steigende PL-Intensität von 5Eu:HAp zu 10Eu:HAp beginnende Konzentrationsquenching Effekte zu erkennen. In diesem Fall tritt bei erhöhter REE^{3+} -Konzentration ein Energietransfer zwischen nah beieinanderliegenden REE^{3+} -Ionen auf. Meist sind Cross-Relaxations-Prozesse für eine Verringerung der PL-Lebensdauer und Intensität der REE^{3+} verantwortlich. Nach einer optischen Anregung eines e^- des REE^{3+} -Ions wird Energie dieses Ions auf ein benachbartes REE^{3+} abgegeben. Dabei geht das Donator-Ion auf eine energetisch niedrigere Position als vor dem Energietransfer über, das Akzeptor-Ion hingegen wird in einen energetisch angeregten Zustand gleicher Energie wie das Donator-Ion überführt. Ein Großteil der angeregten e^- beider REE^{3+} relaxiert strahlungslos über Phononenschwingungen und trägt somit nicht zur sichtbaren PL bei. Der vorliegende Mechanismus wurde bereits ausführlich in der Literatur beobachtet und beschrieben und kann auch anhand der verringerten Lebensdauer von 10Eu:HAp verglichen mit 5Eu:HAp bestätigt werden. Vor allem aber zeigt der kritische Abstand R_c der Eu^{3+} in Eu:HAp an, dass mit steigender Eu^{3+} -Konzentration dieser Abstand immer kleiner wird und die Wahrscheinlichkeit für ET-Prozesse und damit verbundenes Konzentrationsquenching steigen (Tabelle 5.1). Anhand der Berechnungen tritt das genannte Konzentrationsquenching ab einem Abstand von etwa 3,6 pm auf, der Distanz, die Eu^{3+} in 5Eu:HAp zueinander aufweisen. Durch die steigende Dotandenkonzentrationen kommt es aufgrund der Kompensation von Ladungsüberschüssen auch zur Leerstellenbildung im Kristallgitter der REE:Ap. Die so entstandenen Leerstellen

Tabelle 5.1: Kritischer Abstand R_c zwischen REE^{3+} in Eu:HAp und Eu:Dy:HAp in Abhängigkeit der REE^{3+} -Dotandenkonzentration.

$c_{\text{Eu}^{3+}}$ [mol%]	0,5	1	1,5	2	5	10
$c_{\text{Dy}^{3+}}$ [mol%]	1,5	1	0,5	-	-	-
$R_c(\text{Eu: HAp})$ [nm]	7,7	6,1	5,4	4,9	3,6	2,9
$R_c(\text{Eu: Dy: HAp})$ [nm]	4,9	4,9	4,9	-	-	-

wirken als Farbzentren oder auch Traps, die angeregte e^- einfangen und PL-Prozesse quenchen. Die sich in diesen Traps befindlichen e^- sind in einer energetisch angeregten Position, verglichen mit dem Grundzustand. Jedoch können diese nur unter Anwendung sehr hoher optischer Anregungsenergien in das LB gehoben werden, von wo aus sie anschließend strahlend relaxieren können. Die kleinen NP von Eu:HAp und Eu:Dy:HAp aber auch der anderen REE:Ap bieten eine sehr große Partikeloberfläche und damit eine große Anzahl von Oberflächendefekten, die auf gleiche Art und Weise die PL-Intensität verringern. Dieses Phänomen wurde bereits in der Literatur diskutiert [119]. Bei Eu:HAp ist zwar eine Verkleinerung der durchschnittlichen Partikelgrößen, hervorgerufen durch die steigende REE³⁺-Dotierung, zu beobachten, jedoch liegt ein gleichzeitiger Anstieg der PL-Intensität vor. Dies bedeutet, dass der durch Oberflächendefekte hervorgerufene Partikelgrößen-bedingte Oberflächenquenching-Effekt weniger dominant als die steigende PL-Intensität durch eine steigende REE³⁺-Konzentration, ist. Im Fall von 10Eu:HAp kann beobachtet werden, dass der Anstieg der PL-Intensität unterhalb einer hypothetisch linearen Extrapolation des Intensitätsanstieges liegt. Hier könnte neben dem Konzentrationsquenching auch ein Oberflächenquenching durch die geringe Partikelgröße vorliegen. Aus der Literatur ist jedoch ebenso bekannt, dass ab 10 mol% Eu³⁺-Dotierung sinkende PL-Intensitäten vorliegen, die durch ein vorherrschendes Konzentrationsquenching entstehen können [51, 120, 121]. In co-dotierten Eu:Dy:HAp zeigt eine geringere PL-Intensität als Eu:HAp gleicher Eu³⁺-Konzentration, dass die Inkorporation von zwei Substitutions-Ionen verschiedener Ionenradien eine vermehrte Bildung von Leerstellen und Verzerrungen im Gitter zur Folge hat. Bei tiefen Temperaturen von 5 K fällt im Fall von co-dotiertem Eu:Dy:HAp die erhöhte PL-Intensität von 0,5Eu:1,5Dy:HAp und 1Eu:1Dy:HAp im Vergleich zu 0,5Eu:HAp und 1Eu:HAp auf. Wie aus der Literatur bekannt ist [50, 100], kann bei abgestimmter Kombination von REE³⁺-Dotanden ein Energietransfer vom LB eines Ions auf das andere stattfinden. Bei der Kombination der beiden Ionen wirkt Dy³⁺ als Aktivator, der Lichtenergie absorbiert und dadurch in einen energetisch angeregten Zustand versetzt wird. Eu³⁺ fungiert als Sensitizer, der Energie von Aktivator aufnimmt und dessen e^- strahlend relaxieren, was wiederum im messbarer PL erkennbar ist (Abbildung 5.3). Auffällig ist, dass nur zwei der drei untersuchten Eu:Dy:HAp diese erhöhte PL bei tiefen Temperaturen zeigen. So kann geschlussfolgert werden, dass aufgrund der variierenden Konzentrationen von Eu³⁺ und Dy³⁺ der kritische Abstand R_c für ET im Fall der oben genannten Proben unterschritten wird und daher optimal ist. Bei 0,5Eu:1,5Dy:HAp sind ausreichend Dy³⁺-Ionen im Kristallgitter vorhanden, sodass die für Dy³⁺ charakteristische Anregungsenergie durch Licht mit $\lambda_{ex} = 355$ nm von diesen Aktivatoren

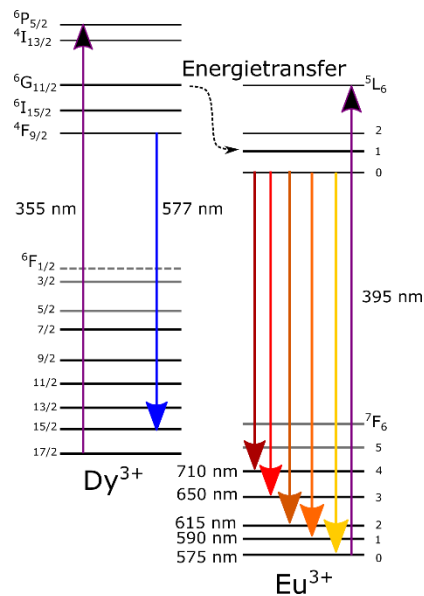


Abbildung 5.3: Schematische Darstellung des Energietransfers (gestrichelter Pfeil) von Dy^{3+} - auf Eu^{3+} -Ionen mit anschließender charakteristischer PL von Eu^{3+} .

absorbiert werden kann. Gleichzeitig ist die Konzentration von Eu^{3+} hoch genug um einen möglichst kleinen räumlichen Abstand zwischen Eu^{3+} und Dy^{3+} zu ermöglichen, sodass ein ET stattfinden kann. Die dabei im Kristallgitter befindlichen Eu^{3+} nehmen über resonanten Energietransfer oder Energiemigration bzw. Cross Relaxation die bereits absorbierte Lichtenergie auf, sodass e^- von Eu^{3+} in einen angeregten Zustand übergehen. Diese Energie wiederum wird durch PL und Phononenschwingungen abgegeben, wenn die angeregten e^- wieder in ihren Grundzustand übergehen. Bei 0,5Eu:1,5Dy:HAp ist die Konzentration an Eu^{3+} hoch genug, um mit Hilfe des Dy^{3+} - Eu^{3+} -ET eine deutliche PL hervorzurufen. Im Fall von 1Eu:1Dy:HAp ist die PL-Emission sowohl in der Reihe der Eu:Dy:HAp als auch in Vergleich mit Eu:HAp gleicher Eu^{3+} -Konzentration am höchsten und die gewählte Konzentration beider REE^{3+} kann als optimal angesehen werden. Die bei dieser Konzentration auf das Kristallgitter verteilten Ionen besitzen wieder einen Abstand, der kleiner als die kritische Distanz für Energietransfer ist. Weiterhin ist die Eu^{3+} -Konzentration höher als bei 0,5Eu:1,5Dy:HAp, was in einer höheren PL-Intensität resultiert. Gleichzeitig ist jedoch die Dy^{3+} -Konzentration immer noch hoch genug, sodass ausreichend Lichtenergie absorbiert und als zusätzlicher Energiebeitrag an Eu^{3+} übertragen werden kann. Daraus folgt, dass mehr e^- angeregt werden können und eine strahlende Relaxation in Form von PL vollziehen. Um diesen Effekt mit Hilfe des kritischen Radius R_c in Zusammenhang zu bringen, wurden nach Som et al. [100] R_c -Werte für co-dotierten Eu:Dy:HAp mit ca. 4,9 nm berechnet (Tabelle 5.1). Dieser Wert ist für alle Eu:Dy:HAp gleich, da in der Berechnungsformel die gesamte Konzentration der Dotanden ($\text{Eu}^{3+} + \text{Dy}^{3+}$) innerhalb dieser Reihe nur marginal variiert. Zusätzlich wird im Fall der co-

dotierten REE:Ap ein Volumen der EZ anhand der JCPDS Datenbankzuordnung für HAp angenommen. Da in dieser Datenbank keine kristallographischen Zuordnungsmöglichkeiten für derartige dotierte Mischkristalle vorliegen, kann die Änderung des Volumens der EZ von Eu:Dy:HAp bei dieser Kalkulation nur schwer berücksichtigt werden. Wie bereits gezeigt wurde, weisen Eu^{3+} und Dy^{3+} deutlich unterschiedliche Ionenradien auf. So ist Eu^{3+} mit 98 pm größer als Dy^{3+} mit 91 pm. Es ist wahrscheinlich dass hier die beiden Proben mit einer höheren PL-Intensität als Eu:HAp, also 0,5Eu:1,5Dy:HAp und 1Eu:1Dy auch einen geringeren kritischen Abstand der REE^{3+} zueinander aufweisen. Dies könnte durch die kleineren Ionen Dy^{3+} hervorgerufen werden, die eine Verringerung des Volumens der EZ und daraus resultierenden Kristallgitterverzerrungen mit sich bringen.

5.1.3 Quantifizierung der photophysikalischen Eigenschaften

Zur Charakterisierung lumineszenter Apatite wurden totale PL-Quanteneffizienzen (QE) η_{tot} gemessen und intrinsische QE η_{intr} berechnet. In Tabelle 5.2 und Tabelle 5.3 sind die Zusammenhänge zwischen τ und η dargestellt. Die QE von Eu:HAp lässt keinen eindeutigen Trend in Abhängigkeit der Dotandenkonzentration erkennen. So weist 1Eu:HAp die maximale QE von $\eta = 3,91\%$ auf, gefolgt von 5Eu:HAp mit $\eta = 3,26\%$. η_{intr} hingegen lässt ein Ansteigen von 7,25 auf 22,07 % bei einer Konzentration von 5 mol% Eu^{3+} erkennen. Bei weiter steigender REE^{3+} -Konzentration sinkt auch η_{intr} ab. Bei Eu:Dy:HAp ist erkennbar, dass die QE deutlich geringer als die von Eu:HAp gleicher Dotandenkonzentration ist. Jedoch zeigt die Reihe dieser co-dotierten Materialien, dass η_{tot} mit steigender Eu^{3+} -Konzentration steigt. η_{intr} hingegen besitzt ein Maximum von 4,18 % bei einer Dotierung mit 1 mol% Eu^{3+} und 1 mol% Dy^{3+} . PL-Lebensdauermessungen von REE:Ap ($\text{REE} = \text{Eu}^{3+}, \text{Eu}^{3+}/\text{Dy}^{3+}$) zeigen eine deutliche und langanhaltende PL-Emission. Im Fall von Eu:HAp steigt τ mit steigender Eu^{3+} -Konzentration

Tabelle 5.2: PL-Quanteneffizienz η von REE:Ap ($\text{REE} = \text{Eu}^{3+}, \text{Eu}^{3+}/\text{Dy}^{3+}$). η wurde unter Nutzung des Übergangs ${}^5D_0 \rightarrow {}^7F_2$ bei Anregung mit $\lambda_{\text{ex}} = 395 \text{ nm}$ analysiert.

$c_{\text{REE}^{3+}}$ [mol%]	$\eta_{\text{intr}} \text{Eu}^{3+}$ [%]	$\eta_{\text{tot}} \text{Eu}^{3+}$ [%]	$c_{\text{REE}^{3+}}$ [mol%]	$\eta_{\text{intr}} \text{Eu}^{3+}:\text{Dy}^{3+}$ [%]	$\eta_{\text{tot}} \text{Eu}^{3+}:\text{Dy}^{3+}$ [%]
0,5	7,25	2,36	0,5:1,5	1,24	0,03
1	12,66	3,91	1:1	4,18	0,24
1,5	18,28	3,23	1,5:0,5	1,18	0,42
2	20,71	2,49			
5	22,07	3,26			
10	17,65	2,24			

bis zu einem Maximum von 728 μs bei einer Dotandenkonzentration von 5 mol% Eu^{3+} (Tabelle 5.3). Bei weiterer Erhöhung der Eu^{3+} -Konzentrationen sinkt τ wieder auf einen Wert ähnlich dessen von 1,5Eu:HAp ab. Eu:Dy:HAp weist eine deutlich geringere PL-Lebensdauer als Eu:HAp auf. 0,5Eu:1,5Dy:HAp und 1,5Eu:0,5Dy:HAp zeigen mit 28 und 27 μs vergleichbare Werte für τ . 1Eu:1Dy:HAp hingegen zeigt in der Reihe dieser co-dotierten Apatite mit 96 μs die höchste PL-Lebensdauer. Verschiedenste Einflüsse wie die Art der Kristallmatrix, die Kristallinität, die Art und Konzentration der Dotanden, die Temperatur bei der Messung oder die Art der Berechnung der Werte können dabei einen entscheidenden Einfluss auf die Testergebnisse und Daten der Quanteneffizienz η und Lebensdauer τ herbeiführen. Bei den vorliegenden Proben wurden τ und η ausschließlich bei Raumtemperatur bestimmt. Es ist davon auszugehen, dass die genannten Parameter höhere Werte bei Messungen unter kryogenen Bedingungen zeigen würden, da Gitterschwingungen in diesem Fall fast vollständig zum Erliegen kommen. Dies würde dazu führen, dass Quenchingprozesse über das Kristallgitter und Phononenschwingungen minimiert werden und τ sowie η steigen. Dennoch würde der potenzielle Einsatz solcher NP KM möglicherweise vermehrt bei Raumtemperatur erfolgen, was die Wahl der Messbedingungen erklärt. Anhand der gezeigten Messdaten wird ersichtlich, dass τ von Eu:HAp mit steigender Eu^{3+} -Konzentration bis 5 mol% auf ein Maximum von 728,00 μs steigt. Mit dieser vergleichsweise langen PL-LD sind diese NP damit hervorragend für den Einsatz als NP KM in der biomedizinischen Bildgebung geeignet. Die Werte der Lebensdauer von Eu:HAp sprechen außerdem dafür, dass mit steigender Dotandenkonzentration Konzentrationsquenching der erwarteten linearen Extrapolation in dieser Konzentrationsreihe liegt, ein beginnendes Quenching durch die vergleichsweise hohe

Tabelle 5.3: PL-Lebensdauer τ von REE:Ap (REE = Eu^{3+} , $\text{Eu}^{3+}/\text{Dy}^{3+}$). Für Eu:HAp und Eu:Dy:HAp wurde die PL-Emission des Übergangs ${}^5D_0 \rightarrow {}^7F_2$ unter Anregung mit $\lambda_{\text{ex}} = 395 \text{ nm}$ analysiert.

$c_{\text{REE}^{3+}} [\text{mol}\%]$	$\tau_{\text{Eu}^{3+}} [\mu\text{s}]$	$c_{\text{REE}^{3+}} [\text{mol}\%]$	$\tau_{\text{Eu}^{3+}:\text{Dy}^{3+}} [\mu\text{s}]$
0,5	235,00	0,5:1,5	28,00
1	420,00	1:1	96,00
1,5	588,00	1,5:0,5	27,00
2	684,00		
5	728,00		
10	572,00		

REE³⁺-Konzentration anzeigen. Weiterhin können Oberflächendefekte, die durch die sinkenden Kristallitgrößen bei steigender REE³⁺-Konzentration entstehen, dieses Quenching hervorrufen, da hier mit steigendem Oberfläche-Volumen-Verhältnis der Einfluss von Oberflächendefekten auf die PL stark zunimmt. In den dotierten Eu:HAp liegen Werte für τ vor, welche in der Größenordnung ähnlicher Eu³⁺-enthaltender Mischkristalle oder Systeme sind [51, 58, 122, 123]. Neben den Untersuchungen von τ fällt auf, dass in der Literatur REE:Ap häufig nicht auf die Parameter τ und besonders η hin untersucht werden. Dies erschwert die Diskussion und Einordnung der Messergebnisse vorliegender REE:Ap deutlich. An dieser Stelle ist es dennoch wichtig herauszustellen, dass es einen deutlichen Unterschied zwischen der berechneten intrinsischen QE η_{intr} , welche in einigen Quellen diskutiert wird, und der totalen QE η_{tot} , gibt. Bei der Berechnung von η_{intr} wird das PL-Emissionsspektrum des Leuchtstoffes genutzt und die gemessene radiative PL-Lebensdauer τ_{rad} verwendet. Bei den kalkulierten Werten kann also nur eine Aussage über die QE getroffen werden, bei der eine direkte Anregung des REE³⁺ in die 4f-Energielevel als Annahme zugrunde gelegt wird [55]. Zur vollständigen Charakterisierung der Leuchtstoffeffizienz kann der Parameter η_{tot} besser zu Rate gezogen werden. Durch die Messung mit Hilfe einer Ulbricht-Kugel werden hier auch äußere Einflüsse wie die Reflexion, Absorption und Streuung des Lichtes am Matrixmaterial mitberücksichtigt, ähnlich einer praktischen Anwendung z.B. in der Bildgebung. Daher ist η_{tot} meist geringer als η_{intr} , wie auch in den vorliegenden Daten erkennbar ist. Im Allgemeinen kann gezeigt werden, dass η_{intr} von Eu:HAp geringer als bei anderen Eu³⁺-enthaltenen Materialien ist [60, 61, 124]. Jedoch sind hier die Unterschiede zu den vorliegenden REE:Ap deutlich erkennbar, die sich auch besonders auf η_{tot} auswirken: die Eu³⁺ sind in einem Mischkristall fest im Kristallgitter gebunden. Die durch den Ladungsausgleich entstehenden Leerstellen fungieren wie Traps, die die strahlende Relaxation der REE³⁺ herabsetzen. Die meisten in der Literatur zu findenden Untersuchungen beschäftigen sich mit REE-Komplexen oder Chelaten. Weiterhin ist Eu:HAp kein transparentes Material, sondern ein weißes stark reflektierendes NP-Pulvergemisch. Zwar ist der Leuchtstoff-Wirkungsgrad dieses Materials mit maximal 3,91 % für 1Eu:HAp vergleichsweise gering, trotzdem liegt nachweislich eine mit bloßem Auge erkennbare PL vor. Zusätzlich kann anhand von η_{intr} gezeigt werden, dass erst ab 10Eu:HAp leichte Quenchingprozesse beginnen, die die QE herabsetzen. Daten für τ oder die QE co-dotierter REE:HAp konnten in der Literatur nicht gefunden werden. Es wird jedoch deutlich, dass τ von Eu:Dy:HAp geringer ausfällt als für Eu:HAp gleicher Eu³⁺-Konzentration. Die geringere PL-Lebensdauer dieser Pulver ist darauf zurückzuführen, dass durch die Inkorporation von zwei REE³⁺ unterschiedlicher Ionenradien mehr Verzerrungen bei der

Leerstellenbildung im HAp-Kristallgitter entstehen. Die erzeugten Leerstellen wiederum wirken als Traps und setzen somit τ stark herab. Verbunden damit und der geringeren PL-Intensität von Eu:Dy:HAp resultiert auch eine geringere QE dieser Pulver.

5.1.4 Gitterplatzbelegung der Dotanden

Wie in Abschnitt 2.1.2 erläutert, existieren im Kristallgitter von HAp und FAp zwei Ca^{2+} -Gitterplätze unterschiedlicher Symmetrie auf denen trivalente Metallkationen substituiert werden können. Dabei besitzt der Gitterplatz Ca(I), umringt von PO_4 -Tetraedern, eine vergleichsweise höhere C_3 -Symmetrie, Ca(II) hingegen, das mit zwei weiteren Ca^{2+} -Ionen ein Dreieck in der Ebene aufspannt durch das der Anionenkanal läuft, zeigt eine niedrigere Symmetrie C_s oder C_{1h} . Aufgrund einer unterschiedlichen Ausprägung der Kristallfeldaufspaltungen eines lumineszierenden Ions auf Gitterplätzen variierender Symmetrie können verbotene zu induzierten optischen Übergängen werden. Demnach kann über das Vorhandensein und die Intensität verschiedener PL-Übergänge die Gitterplatzbelegung von REE^{3+} in einem Mischkristall analysiert werden. Kryo-PL-Spektren, in denen ausschließlich PL-Übergänge der lumineszierenden Dotanden ohne Überlagerung von Quenching durch temperaturbedingte Gitterschwingungen beobachtet werden können, geben dabei Aufschluss über die genaue Position der REE^{3+} ($\text{REE} = \text{Eu}^{3+}, \text{Eu}^{3+}/\text{Dy}^{3+}$) auf den Gitterplätzen Ca(I) bzw. Ca(II) (Tabelle A3 im Anhang). Im Fall einer Dotierung von Eu^{3+} sind aus der Literatur verschiedene, dem PL-Spektrum entnommene, Parameter zur Diskussion der Dotanden-Gitterplatzbelegung bekannt. Dabei spielt vor allem die Lage, Intensität und Anzahl der PL-Übergänge bzw. Subaufspaltungen eine wichtige Rolle. Durch Analyse der Subaufspaltungen des verbotenen elektronischen Übergangs ${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_0$ kann eine erste Einordnung der Eu^{3+} -Gitterplatzbelegung erfolgen. Das Auftreten als auch die Lage der Aufspaltungen des ${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_0$ Übergangs gibt dabei Informationen über die Anzahl der verschieden-symmetrischen besetzten Gitterplätze. Die in REE:Ap ($\text{REE} = \text{Eu}^{3+}, \text{Eu}^{3+}/\text{Dy}^{3+}$) beobachteten Aufspaltungen dieses Übergangs weisen zwei erkennbare Splits um 574 nm und 581 nm auf, die eine Besetzung von Eu^{3+} auf Ca(II) und Ca(I) im Mischkristall anzeigen [43, 125]. Weiterhin ist der ${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_2$ Übergang das globale Maximum im PL Spektrum aller REE:Ap ($\text{REE} = \text{Eu}^{3+}, \text{Eu}^{3+}/\text{Dy}^{3+}$). Dieser elektrische Dipolübergang ist sehr sensitiv für Änderungen in seiner chemischen Umgebung und ermöglicht somit eine Zuordnung der Dotanden auf die HAp-Gitterplätze [125]. Die drei deutlich erkennbaren Subaufspaltungen um 612, 618 und 628 nm spiegeln die oben genannte Belegung von Ca(I) und Ca(II)-Gitterplätzen wieder [46, 56, 122]. Zur Analyse der Belegung beider Gitterplätze wird in der Literatur häufig das Verhältnis der Intensitäten des hypersensitiven elektrischen ${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_2$ bzw. ${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_0$

Übergangs zum von der Umgebungssymmetrie unbeeinflussten magnetischen ${}^5D_0 \rightarrow {}^7F_1$ Übergang, zu Rate gezogen. Der errechnete Parameter gibt im Fall von Eu^{3+} Informationen über eine Abweichung von der Inversionssymmetrie des substituierten Gitterplatzes wieder. Im Fall von Apatit ist eine Inversionssymmetrie jedoch nicht auf den für eine Kationensubstitution zur Verfügung stehenden Gitterplätzen Ca(I) und Ca(II) vorhanden, sondern befindet sich ausschließlich auf den Zentren der Flächen, die die Elementarzelle diagonal trennen. Aus genanntem Grund wird daher auf eine Diskussion der Inversionssymmetrie in Verbindung mit Dotierungen verzichtet. Bei der Analyse von REE:Ap (REE = Eu^{3+} , $\text{Eu}^{3+}/\text{Dy}^{3+}$) ist weiterhin die Dominanz des ${}^5D_0 \rightarrow {}^7F_2$ Übergangs als globales Maximum im PL-Spektrum ein deutliches Indiz für eine Gitterplatzbelegung von Eu^{3+} auf Ca(I)-Plätzen mit höherer C_3 -Symmetrie. Auch die Anzahl und Verteilung der Kristallfeldaufspaltungen geben Indizien für die Lage der Eu^{3+} im HAp Gitter. Nach Blasse et al. [126] führen Eu^{3+} -Substitutionen auf Gitterplätzen mit einer C_3 Symmetrie, also Ca(I), zu einer Kristallfeldaufspaltung im 7F_0 -Übergang, zwei Aufspaltungen im 7F_1 -Übergang und drei Aufspaltungen im 7F_2 -Übergang. Ebenso wie es in vorliegenden Eu:HAp und Eu:Dy:HAp der Fall ist. Somit bestätigt sich, dass in Eu:HAp und Eu:Dy:HAp der überwiegende Anteil der Eu^{3+} auf Ca(I)-Gitterplätzen substituiert sind. Auch ist es möglich die Intensität der Ca(I) und Ca(II)-zugeordneten Subaufspaltungen innerhalb eines optischen Übergangs ins Verhältnis zu setzen. Dabei fällt auf, dass die Ca(II)- und Ca(I)-Beiträge in den Übergängen in Abhängigkeit der Konzentration nicht variieren. Somit wird deutlich, dass auch bei steigender Eu^{3+} -Konzentration die Dotanden vorwiegend auf Ca(I)-

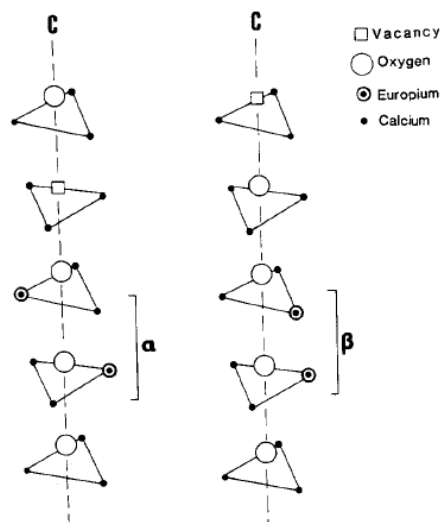


Abbildung 5.4: Schematische Darstellung möglicher Gitterplatzbelegungen von REE^{3+} in HAp. Ein Teil der substituierten Eu^{3+} -Ionen findet sich auf Ca(II)-Gitterplätzen mit geringerer Symmetrie. Hier können Eu^{3+} -Ionen in trans- (α) oder cis-Koordination (β) vorliegen [46].

Gitterplätzen positioniert sind. Nur ein geringer Teil der Dotanden findet sich auf den Ca(II)-Gitterplätzen, wo sie sich anhand der Lage der charakteristischen optischen Stark Aufspaltungen in trans-Position befinden (Abbildung 5.4). Weiterhin spricht die Kristallitgröße der Eu:HAp und Eu:Dy:HAp für eine Belegung der Ca(I)-Gitterplätze. Nach Long et al. [120] konnte gezeigt werden, dass besonders NP eine bevorzugte Belegung der Ca(I) Plätze aufweisen, da der Anteil der Partikeloberfläche überwiegt und Ca(II)-Gitterplätze besonders im Inneren der Kristallite zu finden sind. Weiterhin bestätigt dies, dass aufgrund einer Ca(I)-Besetzung der Eu^{3+} -Ionen ein Ladungsausgleich mittels $\text{OH}^- + \text{Ca}^{2+} \leftrightarrow \text{Eu}^{3+} + \text{O}^{2-} \rightarrow \text{Ca}_{10-x}\text{Eu}_x\text{HPO}_4(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_{2-x}\text{O}_x$ erfolgt [48, 115, 120] und erst bei erhöhten Eu^{3+} -Konzentrationen auch eine Substitution auf Ca(II)-Plätzen stattfindet.

5.2 System Nd:Gd:FAP

5.2.1 Photolumineszenz

Die Untersuchung der PLE von REE:Ap ($\text{REE} = \text{Nd}^{3+}, \text{Gd}^{3+}$) wurde repräsentativ für 10Nd:FAP in einem Wellenlängenbereich von 400 – 820 nm unter Analyse von $\lambda_{\text{em}} = 871$ nm durchgeführt. Dabei wurde eine Vielzahl charakteristischer Nd^{3+} -Absorptionsbanden detektiert, die in Abbildung 5.5 a) bezeichnet sind. Die intensivsten PLE-Übergänge befinden sich bei 525, 580, 745 und 805 nm. Untersuchungen der PL-Emission von REE:Ap ($\text{REE} = \text{Nd}^{3+}, \text{Nd}^{3+}/\text{Gd}^{3+}$) erfolgten unter Anregung mit $\lambda_{\text{ex}} = 532$ und 808 nm. Drei charakteristische PL-Übergänge entsprechend ${}^4\text{F}_{3/2} \rightarrow {}^4\text{I}_J$ ($J = 9/2-13/2$) konnten um 870, 1060 und 1350 nm für Nd:FAP als auch Nd:Gd:FAP beobachtet werden (Abbildung 5.5 b und c.) Das intensivste PL-Signal ist dabei dem Übergang ${}^4\text{F}_{3/2} \rightarrow {}^4\text{I}_{11/2}$ zuzuordnen. Alle PL-Banden zeigen Stark-Aufspaltungen. Die PL-Intensität von Nd:FAP steigt mit steigender Nd^{3+} -Dotandenkonzentration bis 5 mol% (Abbildung 5.5 d). Mit einer weiteren Erhöhung des Nd^{3+} -Gehalts im Fall von 10 mol% ist ein Absinken der PL-Emissionsintensität auf das Niveau von etwa 1,5Nd:FAP erkennbar. Co-dotierte Nd:Gd:FAP NP weisen PL-Intensitäten auf, die, im Rahmen eines messbedingten Fehlers, nur geringfügig von Nd:FAP gleicher Nd^{3+} -Konzentration abweichen und mit steigendem Nd^{3+} -Gehalt linear steigen. Kryo-PL-Untersuchungen von REE:Ap ($\text{REE} = \text{Nd}^{3+}, \text{Nd}^{3+}/\text{Gd}^{3+}$) unter Anregung von $\lambda_{\text{ex}} = 532$ und 808 nm zeigen die charakteristischen optischen Übergänge ${}^4\text{F}_{3/2} \rightarrow {}^4\text{I}_J$ ($J = 9/2, 11/2, 13/2$) (Abbildung 5.6). Jeder dieser Übergänge besitzt eine Vielzahl von Kristallfeld-bedingten Nd^{3+} -Subaufspaltungen (Tabelle A4 im Anhang). So sind für $J = 9/2$ zehn, für $J = 11/2$ elf und für $J = 13/2$ sieben Stark-Aufspaltungen detektierbar. Die lokalen Maxima innerhalb eines Übergangs liegen auf den Positionen von ca. 873, 1053 und 1326 nm. Da weder die Position noch die relative Intensität der Subaufspaltungen untereinander in Abhängigkeit der

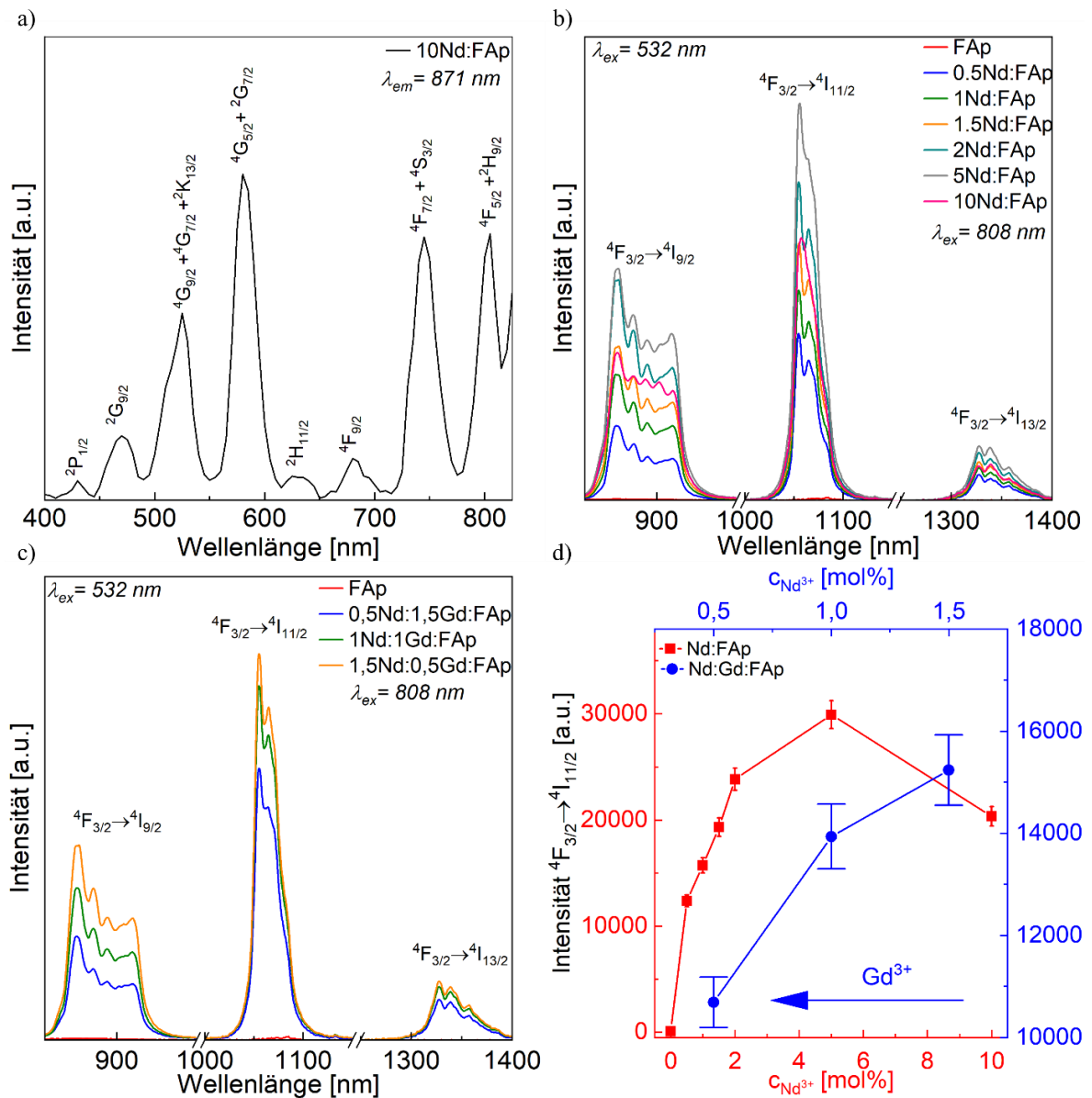


Abbildung 5.5: a) PLE-Spektrum von 10Nd:FAP mit den für Nd³⁺ charakteristischen optischen Übergängen sowie b) der PL von Nd:FAP mit $c_{Nd^{3+}} = 0,5 - 10 \text{ mol\%}$ und c) von co-dotiertem Nd:Gd:FAP mit $c_{Nd^{3+}+Gd^{3+}} = 2 \text{ mol\%}$ im Verhältnis 1:3, 1:1 und 3:1. d) Gegenüberstellung der PL-Emissionsintensitäten von Nd:FAP und Nd:Gd:FAP am intensivsten optischen Übergang $^4F_{3/2} \rightarrow ^4I_{11/2}$.

Dotandenkonzentration variiert, wird hier nur ein repräsentatives Spektrum aufgeführt. Beim Vergleich von Nd:FAP und Nd:Gd:FAP bei kryogenen Temperaturen wird deutlich, dass für beide Apatitvarianten ein Anstieg der PL-Emissionsintensitäten mit steigender Dotandenkonzentration zu beobachten ist. Jedoch besitzt Nd:Gd:FAP, besonders im Fall einer Dotierung mit 1,5 mol% Nd³⁺ eine deutlich geringere PL-Emissionsintensität als 1,5Nd:FAP. Anhand dieser Ergebnisse wird deutlich, dass REE³⁺-Dotierungen im Kristallgitter von FAP anhand ihrer charakteristischen Nd³⁺-PL nachgewiesen werden konnten. Wie die

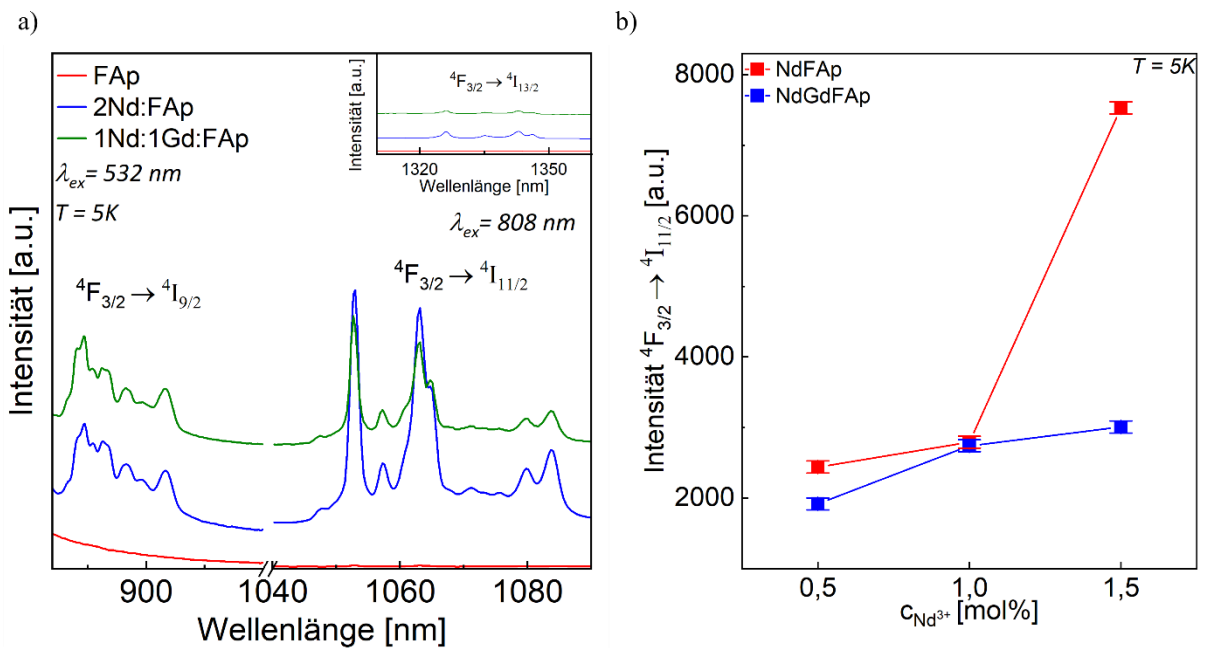


Abbildung 5.6: Darstellung repräsentativer PL-Emissionsspektren von REE:Ap bei 5K. a) PL von Nd:Fap und Nd:Gd:Fap sowie b) Gegenüberstellung der PL-Intensitäten von Nd:Fap und Nd:Gd:Fap.

Untersuchung der optischen Eigenschaften gezeigt hat, liegen die charakteristischen optischen PL-Übergänge dieser Mischkristalle im NIR Bereich mit einem lokalen Maximum um den Übergang ${}^4F_{3/2} \rightarrow {}^4I_{11/2}$ bei ca. 1064 nm und ein deutliches PL-Konzentrationsoptimum von 5 mol% Nd³⁺. Bei weiter steigender Dotandenkonzentration (10Nd:Fap) treten deutlich erkennbare Konzentrationsquenching-Effekte auf, die auch von anderen Nd³⁺-dotierten Matrixsystemen bekannt sind. Sie sind so stark ausgeprägt, dass der Mischkristall mit der der höchsten Dotandenkonzentration 10Nd:Fap eine PL-Intensität aufweist, die mit der von 1,5Nd:Fap verglichen werden kann. Im Fall co-dotierter Nd:Gd:Fap konnte in kryo-PL Untersuchungen kein positiver Einfluss einer gleichzeitigen Dotierung mit beiden REE³⁺ festgestellt werden.

5.2.2 Lumineszenzprozesse und Energietransfer

Ein Energietransfer von Gd³⁺ auf Nd³⁺ im Kristallgitter des REE:Ap liegt nicht vor. Grund hierfür sind die elektronischen Eigenschaften der beiden REE³⁺ selbst. Bei einem Energietransfer gehen e^- vom LB des einen REE³⁺ auf das LB des anderen REE³⁺ über. Neben einem kleinen räumlichen Abstand der Ionen selbst, ist es Voraussetzung, dass die elektronische Bandstruktur der beiden Elemente zueinander passt und Energieniveaus auf ähnlichen Ebenen liegen. Dies ist zwar formal im Fall von Nd:Gd:Fap gegeben, allerdings liegen sehr viele Energieniveaus innerhalb des LB von Nd³⁺ bis zur Bandkante, von der aus strahlende Relaxation stattfinden kann. Bei einem Übergang der Anregungsenergie von Gd³⁺ auf Nd³⁺

relaxieren die e^- von einem Energieniveau zum anderen und nehmen dabei immer niedrigere energetische Zustände ein, wobei die Energie der e^- in Form von Phononenschwingungen abgegeben werden. Erreicht ein e^- die Bandkante des REE^{3+} , kann es strahlend durch PL in das VB des Ions relaxieren. Im vorliegenden Fall führt der Weg des e^- durch die zahlreichen Energieniveaus des Nd^{3+} -LB zum Verlust der Energie über nichtstrahlende Relaxationsprozesse (Abbildung 5.7).

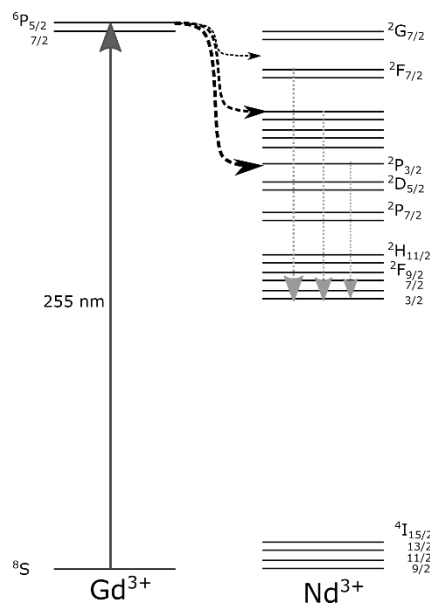


Abbildung 5.7: Schematische Darstellung eines möglichen Energietransfers von Gd^{3+} auf Nd^{3+} mit anschließender nicht strahlender Relaxation in Form von Phononenschwingungen (graue Pfeile) bei dem Weg des e^- durch das LB von Nd^{3+} .

5.2.3 Quantifizierung der photophysikalischen Eigenschaften

Die Untersuchung der PL-Lebensdauern von $\text{REE}:\text{Ap}$ ($\text{REE} = \text{Nd}^{3+}, \text{Nd}^{3+}/\text{Gd}^{3+}$) zeigt, dass bei einer Dotandenkonzentration von 0.5 mol% Nd^{3+} der höchste Wert für τ mit 26,14 μs zu erkennen ist (Tabelle 5.4). Mit steigender Nd^{3+} -Konzentration sinkt τ stetig bis zu einem Wert von 3,14 μs für 10: $\text{Nd}:\text{FAp}$. Die co-dotierten Apatite $\text{Nd}:\text{Gd}:\text{FAp}$ zeigen Lebensdauern, die im Bereich von $\text{Nd}:\text{FAp}$ liegen. Hier wird jedoch deutlich, dass in der Reihe der $\text{Nd}:\text{Gd}$ -co-dotierten Proben 1 $\text{Nd}:\text{1Gd}:\text{FAp}$ mit 22,94 μs die höchste Lebensdauer zeigt. $\text{REE}:\text{Ap}$ ($\text{REE} = \text{Nd}^{3+}, \text{Nd}^{3+}/\text{Gd}^{3+}$) besitzen im Allgemeinen PL-Lebensdauern, die um bis zu zwei Größenordnungen geringer als die im System $\text{REE}:\text{Ap}$ ($\text{REE} = \text{Eu}^{3+}, \text{Eu}^{3+}/\text{Dy}^{3+}$) sind. Aufgrund der deutlich geringeren PL-Emission und kürzerer PL-Lebensdauer von $\text{REE}:\text{Ap}$ ($\text{REE} = \text{Nd}^{3+}, \text{Gd}^{3+}, \text{Nd}^{3+}/\text{Gd}^{3+}$) war es nicht möglich für diese dotierten $\text{REE}:\text{Ap}$ η zu bestimmen. Für Nd^{3+} dotierte FAp NP ist der Vergleich der PL-Eigenschaften wie der PL-Lebensdauer mit Literaturwerten ähnlich schwierig wie für $\text{Eu}:\text{HAp}$. Die Charakterisierung von $\text{Nd}:\text{FAp}$ oder

Tabelle 5.4: PL-Lebensdauer τ von REE:Ap (REE = Nd³⁺, Nd³⁺:Gd³⁺) in Abhängigkeit der REE³⁺-Dotandenkonzentration. τ -Werte von Nd:Fap und Nd:Gd:Fap repräsentieren die Relaxation des Übergangs $^4F_{3/2} \rightarrow ^4I_{11/2}$ unter $\lambda_{ex} = 532 \text{ nm}$.

$c_{\text{REE}^{3+}} \text{ [mol\%]}$	$\tau_{\text{Nd}^{3+}} \text{ [\mu s]}$	$c_{\text{REE}^{3+}} \text{ [mol\%]}$	$\tau_{\text{Nd}^{3+}:\text{Gd}^{3+}} \text{ [\mu s]}$
0,5	26,14	0,5:1,5	22,94
1	25,84	1:1	18,41
1,5	24,99	1,5:0,5	18,34
2	18,66		
5	3,24		
10	3,14		

co-dotierten Materialien erfolgt meist an Einkristallen, deren Eigenschaften mehr oder weniger stark von denen der hier untersuchten NP abweichen. Zwar existieren Literaturwerte für τ und η Nd³⁺-dotierter Materialien. Diese gelten aber oftmals für UCPL-NP und hochkristalline, meist transparente Mischkristalle mit hoher Gitterordnung und wenigen Fehlstellen. Im Vergleich der in dieser Arbeit synthetisierten REE:Ap wird deutlich, dass die PL-Lebensdauer τ von Nd:Fap deutlich unter der von Eu:HAp und Eu:Dy:HAp liegt. In Abhängigkeit der Dotandenkonzentration in Nd:Fap steigt die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Quenchingprozessen, was am stetigen Sinken von τ mit steigender Nd³⁺-Konzentration erkennbar wird. Diese werden zum einen durch die Konzentration der Dotanden selbst als auch durch Gitterfehler, hervorgerufen durch Leerstellenbildung und sinkende Kristallitgrößen, verursacht. Auch mit Hilfe der Literatur kann bestätigt werden, dass Nd³⁺-dotierte Materialien oftmals sehr kurze PL-Lebensdauern aufweisen [71]. Aufgrund dieser geringen Lebensdauer und der geringen PL-Intensitäten konnten für Nd:Fap und Nd:Gd:Fap keine QE-Daten berechnet oder gemessen werden.

5.2.4 Gitterplatzbelegung der Dotanden

Die Zuordnung der REE³⁺-Gitterplatzbelegung basieren auf den PL-Eigenschaften ist im Fall von REE:Fap (REE = Nd³⁺, Nd³⁺/Gd³⁺) ist gemessen an der Zahl der spektralen Subaufspaltungen im PL-Spektrum umfangreich (Tabelle A4). Zwar wurden besonders für Nd:Fap, im Zuge seiner Verwendung als aktives Lasermaterial, zahlreiche Untersuchungen dazu durchgeführt, diese beschränken sich aber alle auf optisch transparente makroskopische Einkristalle, die aus der Schmelze gezogen wurden und in für die Gitterplatzanalyse in definierten kristallographischen Ausrichtungen zum Laserstrahl positioniert werden [63-66,

69]. Dabei kann die Polarisation von eingestrahltm Laserlicht ein Indiz für die Inkorporation von Nd^{3+} auf bestimmten Gitterplätzen sein. Auch Gitterplatz-spezifische PL-Anregung kann bei derartigen Kristallen für die Analyse optimal genutzt werden. In den vorliegenden Nd:FAP und Nd:Gd:FAP handelt es sich zwar um einkristalline NP, diese wiederum finden sich aber in einem polykristallinen Pulvergemisch. Demzufolge ist eine Analyse anhand der Literaturwerte für Einkristall-Nd:FAP nicht möglich und für hydrothermal synthetisierte Pulvermischungen existieren nahezu keine Daten. Nichtsdestotrotz ist aus verschiedenen Studien, z.B. auch über natürlich vorkommende Nd:FAP, bekannt, dass Nd^{3+} in den meisten Fällen beide Gitterplätze Ca(I) und Ca(II) besetzt und dabei eine Präferenz für Ca(II)-Gitterplätze zeigt [66, 67, 70, 127]. Wie von Ryan et al. [66] beschrieben, können Nd^{3+} auf Ca(II) Gitterplätzen in drei möglichen Positionen vorliegen: mit einer benachbarten Ca(II)-Leerstelle auf gleicher Ebene, mit einem O^{2-} -Ion im direkt benachbarten Platz der Anionensäule oder mit einer F^- Leerstelle in einer benachbarten Ebene (Abbildung 5.8). In den hier untersuchten Nd:FAP und Nd:Gd:FAP scheint eine Inkorporation auf Ca(II)-Gitterplätzen mit einer Leerstellenbildung über Ca^{2+} am wahrscheinlichsten, da es in den beiden anderen Konfigurationen zu einem Ausgleich des Ladungsüberschusses mit Hilfe von F^- Leerstellen kommt. Dies kann anhand der kristallchemischen Untersuchungen jedoch nicht bestätigt werden. ATR-FTIR-Untersuchungen haben gezeigt, dass der F^- -Gehalt aller Nd:FAP und Gd:FAP aufgrund unveränderter Schwingungsbandenlage und relativer Intensität unverändert bei ca. 95 % liegt.

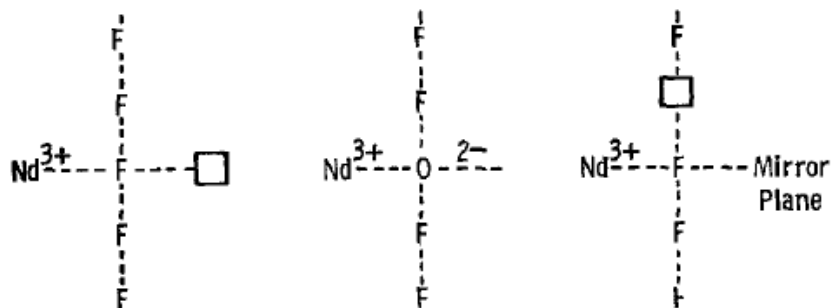


Abbildung 5.8: Schematische Darstellung möglicher Gitterplatzbelegungen von REE^{3+} in FAp. Nd^{3+} wird in FAp meist auf Ca(II)-Gitterplätzen inkorporiert. Dort kann es in drei verschiedenen Koordinationen auftreten, bei denen ein Ladungsausgleich in der näheren Umgebung über Ca^{2+} oder F^- erfolgen kann [66].

6 MAGNETISCHE EIGENSCHAFTEN

6.1 System Eu:Dy:HAp

6.1.1 Magnetisierung der Nanopartikel

Um die Dotierung mit REE^{3+} eines hohen magnetischen Moments wie Dy^{3+} zu belegen und die Inkorporation magnetischer Eigenschaften in das Apatit-Kristallgitter zu überprüfen, wurden $\text{REE}:\text{Ap}$ mittels Schwingmagnetometrie untersucht. In Abbildung 6.1 und Tabelle 6.1 sind die magnetischen Eigenschaften der $\text{Dy}:\text{HAp}$ und $\text{Eu}:\text{Dy}:\text{HAp}$ in Abhängigkeit der Dotandenkonzentration bei Variation eines angelegten Magnetfeldes zusammengefasst. Dabei wird deutlich, dass aufgrund der linear steigenden linearen Kurvenform paramagnetisches Verhalten bei allen $\text{REE}:\text{Ap}$ vorliegt. Die Magnetisierung der Pulver steigt mit steigender REE^{3+} -Konzentration. Es wurde eine maximale Magnetisierung von 0,53 emu/g für 10Dy: und 0,12 emu/g für 0,5Eu:1,5Dy:HAp bestimmt. Die $\text{REE}:\text{Ap}$, bei denen das REE^{3+} ein geringes magnetisches Moment besitzt, zeigen auch in VSM-Untersuchungen deutlich geringere Sättigungsmagnetisierungen. So erreichen 10Eu:HAp lediglich Magnetisierungen von 0,08 emu/g. Wie gezeigt werden konnte, ist demnach eine Inkorporation von magnetischen Eigenschaften in HAp durch Dotierung mittels REE^{3+} möglich. Anhand von VSM Untersuchungen wurde nachgewiesen, dass die Magnetisierung der NP mit steigender Dotandenkonzentration linear steigt. Wie gezeigt wurde, trägt eine Dotierung mit Dy^3 in HAp

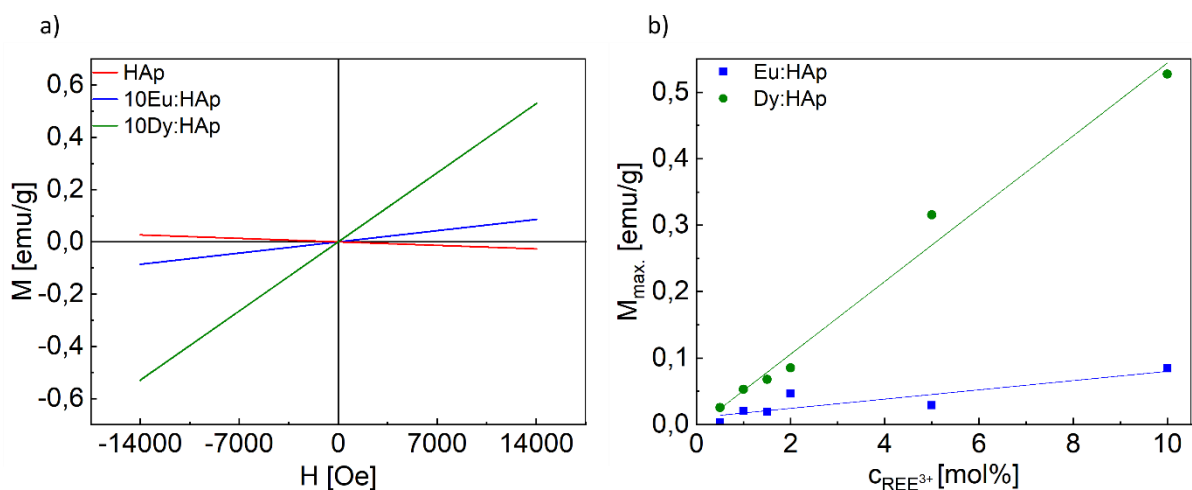


Abbildung 6.1: a) Repräsentative VSM-Untersuchungen von $\text{REE}:\text{Ap}$ ($\text{REE} = \text{Eu}^{3+}, \text{Dy}^{3+}$) mit einer Dotandenkonzentration von 10 mol%. Das paramagnetische Verhalten der $\text{REE}:\text{Ap}$ ist deutlich am linear steigenden Kurvenverlauf erkennbar. b) Verlauf der Sättigungsmagnetisierung von $\text{REE}:\text{Ap}$ ($\text{REE} = \text{Eu}^{3+}, \text{Dy}^{3+}$) in Abhängigkeit der Dotandenkonzentration von 0,5 bis 10 mol% REE^{3+} .

Tabelle 6.1: Sättigungsmagnetisierung M von REE:Ap (REE = Eu³⁺, Dy³⁺) in Abhängigkeit der Dotandenkonzentration.

$c_{\text{REE}^{3+}}$ [mol%]	$M_{\text{Eu}^{3+}}$ [emu/g]	$M_{\text{Dy}^{3+}}$ [emu/g]
0,5	0,0033	0,0256
1	0,0201	0,0531
1,5	0,0188	0,0678
2	0,0461	0,0854
5	0,0291	0,3155
10	0,0843	0,5271
0,5:1,5		0,123
1:1		0,081
1,5:0,5		0,048

zur Entwicklung einer signifikanten Magnetisierung der Mischkristalle bei. Bei den chemischen Analysen der Proben wurde deutlich, dass nur maximal 2,8 mol% der eingesetzten 10 mol% Dy³⁺-Ionen im Kristallgitter von Dy:HAp substituiert wurden. Eine Diskriminierung der Dy³⁺-Ionen während der Substitution bei Inkorporation der Ionen liegt also anscheinend vor. Für Dy:HAp konnte die Bildung einer Dy³⁺-reichen CaP-Zweitphase nachgewiesen werden. Diese trägt ebenfalls zu den magnetischen Eigenschaften des untersuchten Materials bei, da die entsprechenden Nanokristalle im Dy:HAp Pulvergemisch enthalten sind. Die hohe Magnetisierung der Dy:HAp zeigt das große Potential von Dy³⁺ zur Ausbildung von magnetischen Eigenschaften in einem Wirtsgitter. Die Magnetisierung von Eu:HAp ist verglichen mit Dy:HAp deutlich geringer, was auf die magnetischen Eigenschaften dieses Ions zurückzuführen ist. Auffällig ist, dass die Magnetisierung der co-dotierten Eu:Dy:HAp geringer als die der einfach dotierten REE:Ap, gleicher REE³⁺-Konzentration sind.

6.1.2 Erzeugung von MR-Kontrasten

Untersuchungen mittels Magnetresonanztomographie an REE:Ap geben Aufschluss über die veränderten Relaxationszeitkonstanten der dotierten Apatite. Der Einfluss einer Inkorporation von REE³⁺ mit hohem magnetischem Moment wie Dy³⁺, auf die Magnetresonanz-kontrastiven Eigenschaften von REE:Ap, wurde anhand von Materialphantomuntersuchungen mittels eines Magnetresonanztomographen (MRT) mit 9,4 Tesla untersucht. Dabei stehen besonders die longitudinalen und transversalen Relaxationszeitkonstanten T_1 und T_2 im Fokus der Untersuchungen. Bei $T_{1/2}$ -MR-Untersuchungen von REE:Ap (REE = Dy³⁺, Eu³⁺/Dy³⁺) enthalten die Materialphantomproben gleiche Massen REE:Ap, sodass der Einfluss steigender

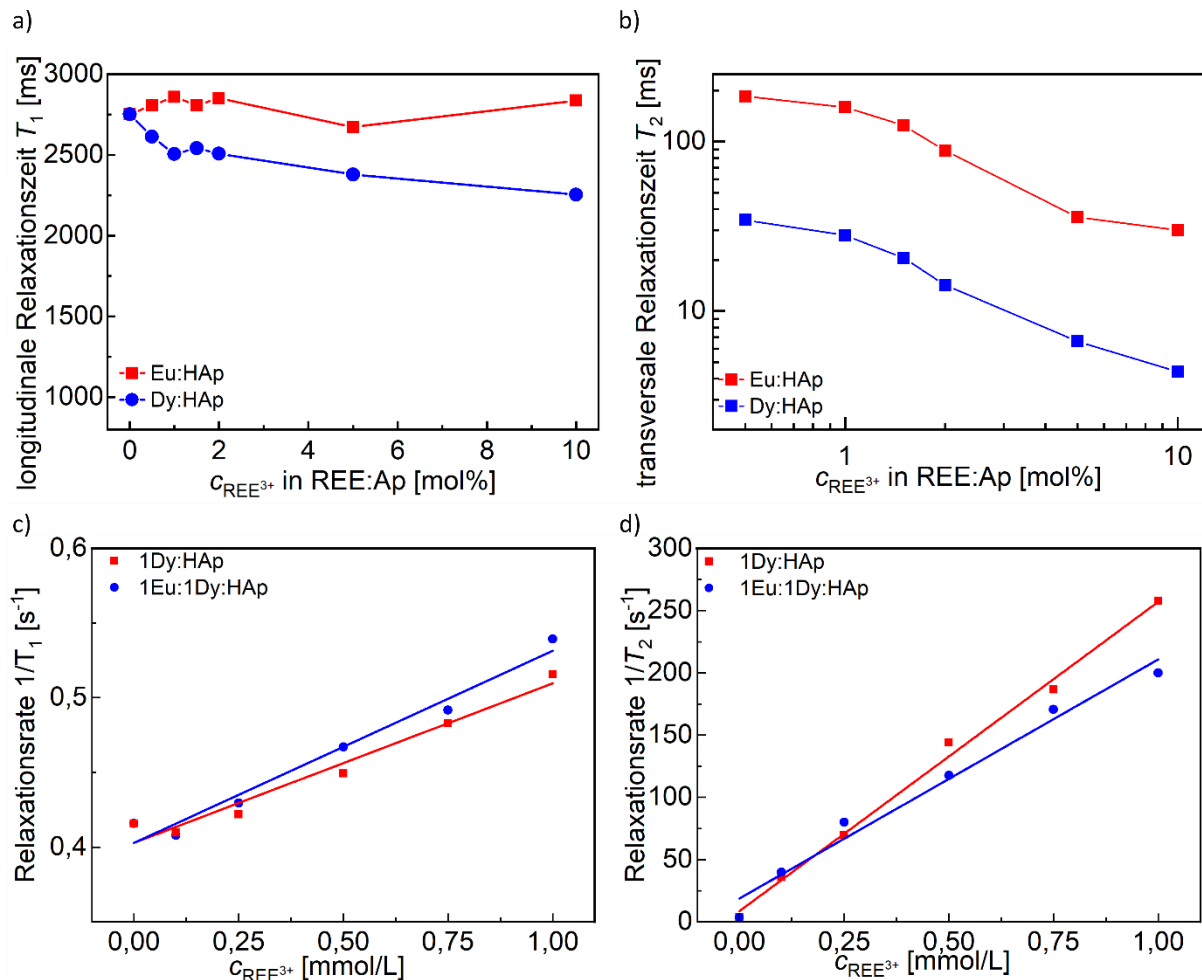


Abbildung 6.2: Relaxationszeitkonstanten a) T_1 und b) T_2 von REE:Ap ($\text{REE} = \text{Eu}^{3+}, \text{Dy}^{3+}$) in Abhängigkeit der REE³⁺-Dotandenkonzentration und c) longitudinale Relaxationsraten $1/T_1$ sowie b) transversale Relaxationsraten $1/T_2$ von REE:Ap mit einer Konzentration des stark magnetischen REE = Dy³⁺ von 1 mol%.

REE³⁺-Konzentrationen in den jeweiligen Apatitreihen erkennbar wird. Es konnte ein signifikanter Einfluss von Dy³⁺-Dotierungen auf die MR-Eigenschaften der REE:Ap beobachtet werden (Abbildung 6.2). So führt die Inkorporation von Dy³⁺ zu einer deutlichen Verkürzung der T_2 -Zeiten (Abbildung 6.2 b), die im Vergleich zu undotiertem Apatit bis zu zwei Größenordnung beträgt (Tabelle 6.2). Weiterhin wird deutlich, dass T_2 mit steigender Dotandenkonzentration bis zu einem Maximum von 10 mol% kontinuierlich sinkt. Eine T_2 -Verkürzung von 228,51 ms (HAp) auf 4,38 ms für 10:Dy:HAp ist erkennbar. Auch bei co-dotiertem Eu:Dy:HAp tritt dieser Effekt auf. Die T_2 -Relaxationszeiten sinken mit steigender Dy³⁺-Konzentration. Hier wird jedoch deutlich, dass co-dotierte REE:Ap bei gleicher Dy³⁺-Konzentration wie Dy:HAp längere T_2 -Zeitkonstanten aufweisen (Tabelle 6.2). Dieses Phänomen kann in einem Konzentrationsbereich von 0,5 mol% und 1 mol% Dy³⁺ beobachtet werden. REE:Ap mit Dotanden eines geringen magnetischen Moments wie Eu³⁺ zeigen deutlich

geringere Änderungen in Bezug auf T_2 . Die Relaxationszeiten sinken von 228,51 ms (HAp) auf 30,04 ms für 10Eu:HAp. Die longitudinalen Relaxationszeitkonstanten T_1 von REE:Ap hingegen sind deutlich weniger von einer REE³⁺-Inkorporation beeinflusst (Abbildung 6.2 a). Im System REE:Ap (REE = Eu³⁺, Dy³⁺, Eu³⁺/Dy³⁺) sind T_1 -Zeiten von Eu:HAp im Bereich von ~ 2800 ms zu finden. Nur Dy:HAp weist eine leichte Verkürzung von T_1 mit steigender Dotandenkonzentration auf (Tabelle 6.2). Die Relaxivität ist eine charakteristische Kenngröße zur Beschreibung der kontrastiven Eigenschaften eines MR-Kontrastmittels. Durch Auftragen der Relaxationszeitkonstanten über die REE³⁺-Konzentration ist die Bestimmung der Relaxivitäten r_1 und r_2 aus dem Anstieg der gewählten Ausgleichsgerade möglich. Wie sich bereits bei der Analyse der T_1 - und T_2 -Zeiten gezeigt hat, sind besonders bei Dy³⁺- sowie den co-dotierten Varianten Änderungen der T_2 -Zeiten sichtbar. Daraus folgend wurden für die Untersuchung von Konzentrationsreihen zur Bestimmung der Relaxivitäten r die Proben 1Dy:HAp sowie 1Eu:1Dy:HAp und ihre jeweiligen undotierten Referenzproben ausgewählt (Abbildung 6.2). Bei der Analyse der Konzentrationsreihen zeigten sich sehr hohe Werte der transversalen Relaxivitäten r_2 für die ausgewählten Pulverchargen (Abbildung 6.2 d und Tabelle 6.3). Besonders hervorzuheben ist die hohe transversale Relaxivität r_2 von Dy:HAp mit 248,46 L/(mmol·s). Eu:Dy:HAp liegt mit 192,11 L/(mmol·s) etwas unter Dy:HAp. Durch die Dotierung von REE³⁺ weisen die gezeigten Konzentrationsreihen in T_2 -gewichteten MR-

Tabelle 6.2: Übersicht der Relaxationszeiten T_1 und T_2 repräsentativer REE:Ap (REE = Dy³⁺, Eu³⁺:Dy³⁺) sowie reinem HAp.

$c_{REE^{3+}}$ [mol%]	Longitudinale Relaxationszeit T_1		Transversale Relaxationszeit T_2	
	[ms]		[ms]	
	Eu	Dy	Eu	Dy
0	2752,61	2752,61	228,51	228,51
0,5	2807,75	2613,74	184,74	34,50
1	2859,39	2505,53	159,49	27,97
1,5	2807,64	2542,69	124,49	20,54
2	2851,75	2508,45	88,33	14,23
5	2672,33	2379,16	35,83	6,61
10	2837,31	2253,14	30,04	4,38
0,5:1,5	2540,34		42,10	
1:1	2513,67		26,19	
1,5:0,5	2594,84		28,06	

Tabelle 6.3: Longitudinale und transversale Relaxivitäten r_1 und r_2 repräsentativer REE:Ap (REE = Dy³⁺, Eu³⁺:Dy³⁺) sowie undotierten HAp.

	Longitudinale Relaxivität r_1 [L/mMol·s]	Transversale Relaxivität r_2 [L/mMol·s]
HAp	0,0283	4,9535
1Dy:HAp	0,1068	248,4576
1Eu:1Dy:HAp	0,1286	192,1068

Bildern aufgrund ihrer hohen transversalen Relaxivität eine Verstärkung des dunklen Kontrasts mit steigender REE:Ap-Pulverkonzentration in den Materialphantomen auf. Aufgrund der geringen Beeinflussung von T_1 durch die Inkorporation von REE³⁺ im Ap-Kristallgitter sind auch die longitudinalen Relaxivitäten r_1 in Anhängigkeit der Dotandenkonzentration relativ unbeeinflusst (Abbildung 6.2 c). Es ist für die ausgewählten REE:Ap keine signifikante Änderung der kontrastiven MR-Eigenschaften zu verzeichnen.

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen, dass es möglich ist die synthetisierten REE:Ap NP zur Beeinflussung der Relaxationszeiten und damit der Erzeugung von Kontrasten in MRT-Aufnahmen einzusetzen. Bei den vorliegenden Mischkristallen sind die Kontrast-induzierenden REE³⁺ innerhalb des Kristallgitters der NP fest gebunden. Da die Kristallitgrößen der REE:Ap im Bereich weniger Zehn Nanometer liegen, kann davon ausgegangen werden, dass nur sehr geringe Abstände zwischen REE³⁺ und Wassermolekülen in der Umgebung vorliegen. Weiterhin ist es denkbar, dass während der NP-Synthese mittels nasschemischer Fällung und Hydrothermalsynthese auch REE³⁺ an der Partikeloberfläche absorbiert werden. Diese REE³⁺ hätten dann direkten Kontakt zu Wassermolekülen in den Agar Argar REE:Ap Materialphantomen. Für die REE:Ap konnte gezeigt werden, dass die longitudinalen Relaxationszeiten T_1 wenig durch REE³⁺-Dotierungen beeinflusst werden, während eine teils starke Verkürzung der transversalen Relaxationszeiten T_2 beobachtet wurde. Dies steht in klarem Zusammenhang mit grundlegenden Theorien von Bloembergen et al. [81], wonach Ionen, die in einem Mischkristall gebunden sind, wie es in REE:Ap der Fall ist, eine sehr geringe Taumelrate aufweisen. Daraus resultieren eine hohe longitudinale T_1 und eine geringe transversale Relaxationszeit T_2 . Bei der hier vorliegenden Betrachtung wurde besonders Dy:HAp untersucht, da die betreffenden Dotanden bekannt für ihr hohes magnetisches Moment und die damit verbundene Einwirkung auf die Relaxationszeiten von Protonen unter Einfluss hoher Magnetfelder sind was ebenfalls bereits in anderen Matrixsystemen gezeigt wurde [37]. Dabei führt eine steigende Konzentration der REE:Ap NP in den Materialphantomen zu einem stärkeren Einfluss auf die Relaxationszeiten. Sind zahlenmäßig mehr REE³⁺ in den NP

enthalten so ist die Anzahl der Ionen und die damit verbundenen lokal induzierten Magnetfelder, die die Relaxation der Wasserprotonen fördern, auch größer. Die MR-Untersuchungen haben gezeigt, dass die höchsten eingesetzten REE³⁺-Konzentrationen innerhalb einer Materialcharge wie 1Dy:HAp von 1 mMol/L REE³⁺, die besten Eigenschaften für die Verwendung als MRT-Kontrastmittel hervorbringen. Dies konnte auch im Fall der co-dotierten Eu:Dy:HAp nachgewiesen werden. Hier unterscheiden sich die Relaxivitäten und damit die Beeinflussung der Relaxationszeiten von einfach-dotierten REE:Ap und co-dotierten Mischkristallen. Eine Erhöhung der Relaxivitäten durch Vermischung zweier paramagnetischer Elemente durch Addition der Relaxivitäten der Einzelemente kann erwartet werden [85]. Dabei zeigt 1Eu:1Dy:HAp eine geringere transversale Relaxivität r_2 verglichen mit 1Dy:HAp gleicher Dy-Konzentration. In Tabelle 4.5 sind die magnetischen Momente μ_{mag} der eingesetzten REE³⁺ zusammengefasst. Daran ist erkennbar, dass μ_{mag} von Dy³⁺ wesentlich höher als das von Eu³⁺ ist. Dennoch ist ebenfalls aus der Literatur bekannt, dass μ_{mag} von Eu³⁺ zwar theoretisch 0 ist, es konnten aber auch Werte des magnetischen Moments von 3,3 bis 3,5 gefunden werden ($\mu_{\text{mag}}^{\text{gef}}$) [27]. Auch im direkten Vergleich der einfach-dotierten REE:Ap zu ihren co-dotierten Varianten ist ersichtlich, dass r_2 von 1Eu:1Dy:HAp geringer als von 1Dy:HAp ist. ICP-Analysen haben gezeigt, dass in 1Eu:1Dy:HAp 0,88 mol% Eu³⁺ und 0,83 mol% Dy³⁺ substituiert sind, in 1Dy:HAp hingegen sind nur 0,53 mol% Dy³⁺ inkorporiert. Dies führt zu den verbesserten MR-Eigenschaften des co-dotierten Mischkristalls. Dennoch sind Dy:HAp als auch Eu:Dy:HAp für die MR-Bildgebung geeignete NP-KM. Die hier untersuchten Pulverchargen führen alle zu einer mehr oder weniger starken Herabsetzung der transversalen Relaxationszeit T_2 von diffundierenden Wasserprotonen in der NP-Umgebung [82], die dunkle Kontraste in T_2 -gewichteten MR-Bildern hervorrufen. Dies geschieht im Fall von Dy:HAp und Eu:Dy:HAp, da die Magnetisierung von Dy³⁺ durch die S+L-Zustände der 4f-Elektronen entstehen [89]. Die hohe transversale Relaxivität r_2 von Dy³⁺ wird durch die Magnetisierung des NP selbst, aber auch durch Curie Spin Relaxationsprozesse hervorgerufen [128]. Das Curie magnetische Moment μ_c von Dy³⁺ kann dabei durch folgenden Zusammenhang erklärt werden: $\mu_c = \mu_{\text{mag}}^2 B_0 / 3kT$ mit dem magnetischen Moment μ_{mag} , der Boltzmann-Konstante k und der Temperatur T . Daraus wird ersichtlich, dass μ_c mit der Stärke des externen Magnetfeldes ansteigt und proportional zum magnetischen Moment des Dy³⁺ ist. Besonders die Fluktuationen des Magnetfeldes um die NP selbst ruft solch hohe r_2 hervor [84]. Damit sind die REE:Ap in Bezug auf ihre kontrastgebenden Eigenschaften vergleichbar mit anderen in der Literatur untersuchten T_2 -NP-KM [90]. Durch die vorliegenden Untersuchungen hat sich aber auch gezeigt, dass die synthetisierten REE:Ap sehr gut bei hohen Magnetfeldern

eingesetzt werden können. Anhand der MR-Untersuchungen von REE:Ap-Phantomen konnte gezeigt werden, dass Eu^{3+} und Dy^{3+} nahezu keinen Einfluss auf die T_1 Zeit haben, was durch den orbitalen Beitrag der magnetischen Momente erklärt werden kann [129]. Im Zusammenhang der vorliegenden Untersuchungen wurde ebenfalls eine Machbarkeitsstudie zur Herstellung von REE:CPC durchgeführt, die die bildgebenden Eigenschaften im MRT des Zementkomposites evaluieren sollte. Dabei stellte sich heraus, dass in REE:CPC-Phantomen keine nennenswerten Kontraste in MRT-Bildern erzeugt werden konnten. Im Gegenteil, da wenig bis keine Wassermoleküle in die Struktur eines REE:CPC-Phantoms eindringen können, wurden keinerlei Signale im MRT detektiert. In diesem Fall wurden zwar CPCs mit einem sehr geringen PLR hergestellt, aber auch dabei war die Porosität der entstandenen Materialphantome zu gering um einen ausreichenden Kontakt oder einen geringen räumlichen Abstand der REE^{3+} zu Wassermolekülen zu erzeugen. Wie bereits beschrieben wurde, wirken REE:Ap NP als Kristallisationskeime in der pastösen CPC-Matrix. Aus diesem Grund ist davon auszugehen, dass die magnetischen NP tief in einem CPC-Gefüge eingebunden sind, was zusätzlich den Kontakt zu Wassermolekülen und daraus entstehende Kontraste im MRT minimiert. Es wäre denkbar dem REE:CPC Additive beizumischen, die die Porosität des Knochenzementes erhöhen und somit ein vermehrtes Eindringen von Wasser in das Innere eines CPC-Bulks ermöglichen. An dieser Stelle müsste jedoch beachtet werden, dass die Erhöhung der CPC-Porosität zugunsten der MR-Eigenschaften auch gleichzeitig die mechanischen Eigenschaften negativ beeinflussen können.

6.2 System Nd:Gd:FAP

6.2.1 Magnetisierung der Nanopartikel

Auch für REE^{3+} -dotierte FAP wurden die magnetischen Eigenschaften und die Wirkung einer Inkorporation von Gd^{3+} -Ionen mit ihrem hohen magnetischen Moment mittels Schwingmagnetometrie untersucht. In Abbildung 6.3 und Tabelle 6.4 sind die magnetischen Eigenschaften dieser REE:Ap in Abhängigkeit der Dotandenkonzentration bei Variation eines angelegten Magnetfeldes zusammengefasst. Auch für diese Materialcharge zeigt sich, dass paramagnetisches Verhalten bei allen REE:Ap vorliegt. Die Magnetisierung der Pulver steigt mit steigender REE^{3+} -Konzentration bis zu einer maximalen Sättigungsmagnetisierung von 0,29 emu/g für 10Gd:HAp. Im Fall von co-dotiertem FAP ist die Sättigungsmagnetisierung geringer, verglichen mit einfach-dotiertem REE:Ap gleicher Dotandenkonzentration. Es wurde eine maximale Magnetisierung von 0,05 emu/g für 0,5Nd:1,5Gd:FAP bestimmt. Die REE:Ap, bei denen das REE^{3+} ein geringes magnetisches Moment aufweist (Nd^{3+}), zeigen auch in VSM-Untersuchungen deutlich geringere Sättigungsmagnetisierungen. So erreicht 10Nd:FAP

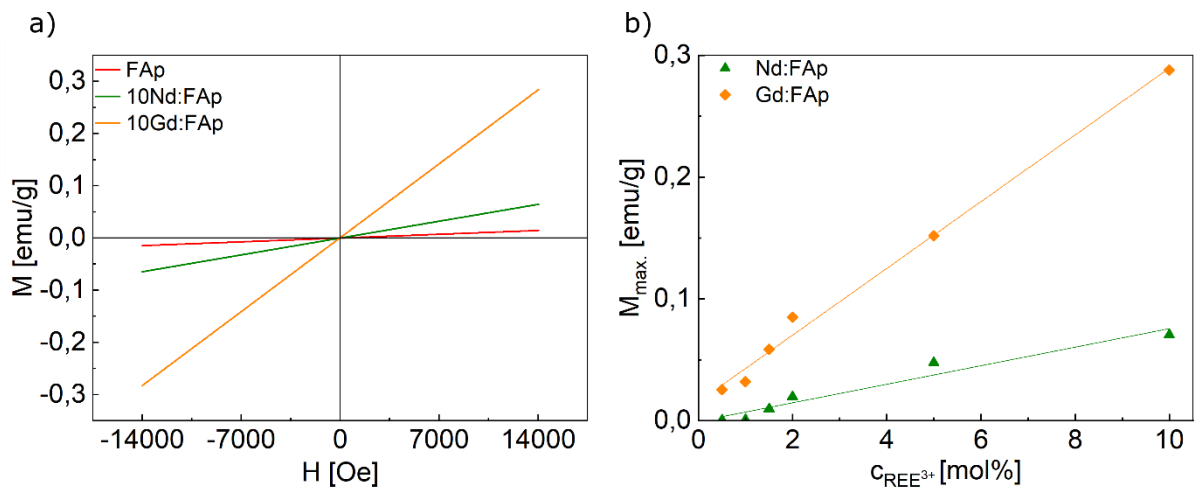


Abbildung 6.3: a) repräsentative VSM-Untersuchungen von REE:Ap ($\text{REE} = \text{Nd}^{3+}, \text{Gd}^{3+}$) mit einer Dotandenkonzentration von 10 mol%. Das paramagnetische Verhalten der REE:Ap ist deutlich am linear steigenden Kurvenverlauf erkennbar. b) Verlauf der Sättigungsmagnetisierung von REE:Ap ($\text{REE} = \text{Nd}^{3+}, \text{Gd}^{3+}$) in Abhängigkeit der Dotandenkonzentration von 0,5 bis 10 mol% REE^{3+} .

lediglich Magnetisierungen von 0,07 emu/g. Wie anhand der Analyseergebnisse gezeigt werden konnte, ist also eine Inkorporation von magnetischen Eigenschaften in FAp durch Dotierung mittels Gd^{3+} möglich. Bei den chemischen Analysen der Proben wurde deutlich, dass eine Diskriminierung der Gd^{3+} -Ionen während der Substitution auftritt. Diese ist aber mit maximal 8,39 mol% weitaus geringer ausgeprägt als bei einer Dy^{3+} -Inkorporation im System Eu:Dy:HAp ist. Die Magnetisierung der Gd:FAP zeigt das Potential von Gd^{3+} zur Ausbildung von magnetischen Eigenschaften in einem Wirtsgitter. Würde jedoch eine dem Gd^{3+} -Anteil

Tabelle 6.4: Sättigungsmagnetisierung M von REE:Ap ($\text{REE} = \text{Nd}^{3+}, \text{Gd}^{3+}$) in Abhängigkeit der Dotandenkonzentration.

$c_{\text{REE}^{3+}}$ [mol%]	$M_{\text{Nd}^{3+}}$ [emu/g]	$M_{\text{Gd}^{3+}}$ [emu/g]
0,5	0,0004	0,0256
1	0,0009	0,0321
1,5	0,0097	0,0586
2	0,0198	0,0851
5	0,0476	0,1518
10	0,0704	0,2880
0,5:1,5		0,0470
1:1		0,0459
1,5:0,5		0,0227

entsprechende Konzentration von Dy^{3+} in Ap inkorporiert, so würde dies die magnetischen Eigenschaften des Gd^{3+} -Mischkristalls weitaus übersteigen. Die Magnetisierung Nd:FAp ist verglichen mit Gd:HAp deutlich geringer, was auf die magnetischen Eigenschaften dieses Ions zurückzuführen ist. Auffällig ist, dass die Magnetisierung der co-dotierten Nd:Gd:FAp geringer als die der einfach dotierten REE:Ap, gleicher REE^{3+} -Konzentration sind.

6.2.2 Erzeugung von MR-Kontrasten

Der Einfluss einer Inkorporation von REE^{3+} mit hohem magnetischem Moment, wie Gd^{3+} , auf die Magnetresonanz-contrastiven Eigenschaften zeigt, dass ein signifikanter Effekt von Gd^{3+} -Dotierungen auf die MR-Eigenschaften der REE:Ap beobachtet werden kann (Abbildung 6.4). So führt die Inkorporation von Gd^{3+} zu einer deutlichen Verkürzung der T_2 -Zeiten, die im Vergleich zu undotiertem Fluorapatit bis zu zwei Größenordnungen beträgt (Tabelle 6.5).

Weiterhin wird deutlich, dass T_2 mit steigender Dotandenkonzentration bis zu einem Maximum

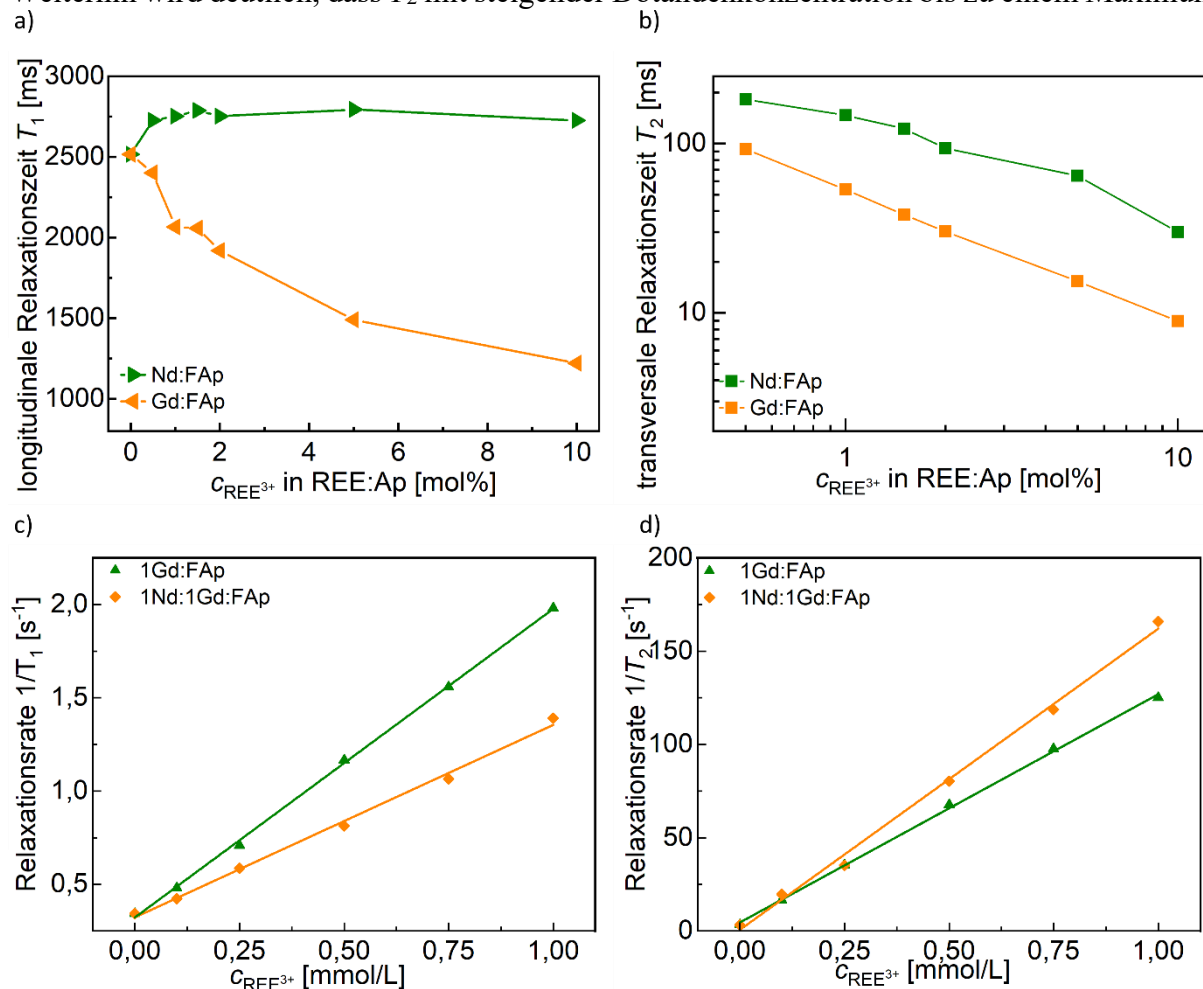


Abbildung 6.4: Relaxationszeitkonstanten a) T_1 und b) T_2 von REE:Ap ($\text{REE} = \text{Nd}^{3+}, \text{Gd}^{3+}$) in Abhängigkeit der REE^{3+} -Dotandenkonzentration sowie c) longitudinale Relaxationsraten $1/T_1$ und d) transversale Relaxationsraten $1/T_2$ von REE:Ap mit einer Konzentration des stark magnetischen REE = Gd^{3+} von 1 mol%.

Tabelle 6.5: Übersicht der Relaxationszeiten T_1 und T_2 repräsentativer REE:Ap (REE = Gd^{3+} , Nd^{3+} : Gd^{3+}) sowie reinem FAp.

$c_{REE^{3+}}$ [mol%]	Longitudinale Relaxationszeit T_1 [ms]		Transversale Relaxationszeit T_2 [ms]	
	Nd	Gd	Nd	Gd
0	2516,00	2516,00	204,59	204,59
0,5	2726,00	2401,00	182,70	92,54
1	2752,00	2065,00	147,18	53,6
1,5	2788,00	2058,00	122,47	37,88
2	2753,00	1919,00	93,71	30,3
5	2793,00	1491,00	64,48	15,37
10	2726,00	1221,00	30,06	8,95
0,5:1,5	1755,00		38,62	
1:1	2719,00		45,62	
1,5:0,5	2273,00		60,19	

von 10 mol% kontinuierlich sinkt (Abbildung 6.4 b). Eine T_2 -Verkürzung von 204,59 ms (FAp) auf 8,95 ms für 10Gd:FAp kann bei Einwirkung des Magnetfeldes detektiert werden. Auch bei co-dotiertem Nd:Gd:FAp ist dieser Effekt erkennbar, da die T_2 -Relaxationszeiten mit steigender Gd^{3+} -Konzentration sinken. Im Fall von co-dotiertem Nd:Gd:FAp sind die T_2 -Zeitkonstanten kürzer als die von reinem Gd:FAp. REE:Ap mit Dotanden eines geringen magnetischen Moments wie Nd^{3+} zeigen deutlich geringere Änderungen in Bezug auf T_2 . Die Relaxationszeiten sinken von 204,59 ms (FAp) auf 30,06 ms für 10Nd:FAp. Die longitudinalen Relaxationszeitkonstanten T_1 von REE:Ap hingegen sind deutlich weniger von einer REE³⁺-Inkorporation beeinflusst (Abbildung 6.4 a). Im System REE:Ap (REE = Nd^{3+} , Gd^{3+} , Nd^{3+}/Gd^{3+}) sind T_1 -Zeiten von Nd:FAp im Bereich von ~ 2800 ms zu finden. Nur Gd:FAp weist eine leichte Verkürzung von T_1 mit steigender Dotandenkonzentration auf. In diesem Fall kann T_1 von 2516 ms (FAp) auf 1221 ms (1Gd:FAp) oder 1755 ms (0,5Nd:1,5Gd:FAp) abgesenkt werden.

Die Beeinflussung der Relaxivität von Nd:Gd:FAp ist besonders bei Gd^{3+} - sowie den co-dotierten Varianten durch eine Änderung der T_2 -Zeiten sichtbar. MR-Konzentrationsreihen zur Bestimmung der Relaxivitäten r wurden mit den Pulverchargen von 1Gd:FAp sowie 1Nd:1Gd:FAp und ihren jeweiligen undotierten Referenzproben durchgeführt. Bei der Analyse zeigten sich sehr hohe Werte der transversalen Relaxivitäten r_2 für die ausgewählten Pulverchargen (Abbildung 6.4 d und Tabelle 6.6). Gd:FAp weist ein r_2 von 122,40 L/(mmol·s)

auf, während Nd:Gd:FAP mit 161,49 L/(mmol·s) etwas darüber liegt. Vergleiche zwischen beiden untersuchten Apatitsystemen Eu:Dy und Nd:Gd machen deutlich, dass Dy³⁺-enthaltende REE:Ap eine höhere transversale Relaxivität als Gd:FAP zeigen. Durch die Dotierung von REE³⁺ weisen alle Dy³⁺ und Gd³⁺-dotierten Konzentrationsreihen in T_2 -gewichteten MR-Bildern aufgrund ihrer hohen transversalen Relaxivität eine Verstärkung des dunklen Kontrasts mit steigender REE:Ap-Pulverkonzentration in den Materialphantomen auf. Aufgrund der geringen Beeinflussung von T_1 durch die Inkorporation von REE³⁺ im Ap-Kristallgitter sind auch die longitudinalen Relaxivitäten r_1 in Anhängigkeit der Dotandenkonzentration relativ unbeeinflusst (Tabelle 6.6). Es ist auch für Nd:Gd:FAP keine signifikante Änderung der kontrastiven MR-Eigenschaften zu verzeichnen.

Wie die Untersuchungen zeigen, ist es möglich die synthetisierten Nd:Gd:FAP zur Beeinflussung der T_1 und T_2 Relaxationszeiten und damit der Erzeugung von Kontrasten in MRT-Aufnahmen einzusetzen. Die zugrunde liegenden Mechanismen einer Kontrastentstehung durch die paramagnetischen REE³⁺ wurden bereits in Abschnitt 2.2.2 erläutert. Die MR-Untersuchungen haben gezeigt, dass die höchsten eingesetzten REE³⁺-Konzentrationen innerhalb einer Materialcharge wie 1Gd:FAP von 1 mMol/L REE³⁺, die besten Eigenschaften für die Verwendung als MRT-Kontrastmittel hervorbringen. Eine Erhöhung der Relaxivitäten durch Vermischung beider paramagnetischer Elemente Nd³⁺ und Gd³⁺ durch Addition der Relaxivitäten der Einzelelemente kann auch in diesem System erwartet werden [85]. Im Fall von 1Nd:1Gd:FAP ist r_2 deutlich höher als bei 1Gd:FAP mit gleichem Gd³⁺-Gehalt, das das magnetische Moment von Gd³⁺ deutlich höher als das von Nd³⁺ ist. Bei genauer Betrachtung der chemischen Zusammensetzung der co-dotierten REE:Ap fällt folgendes auf: in 1Eu:1Dy:HAp sind nur 0,88 mol% Eu³⁺ und 0,83 mol% Dy³⁺ substituiert, in 1Nd:1Gd:FAP hingegen sind 1,08 mol% Nd³⁺ und 0,83 mol% Gd³⁺ inkorporiert. Das bedeutet, dass der Anteil der REE³⁺ mit niedrigem μ_{mag} , also Eu³⁺ und Nd³⁺, in diesen co-dotierten Ap nicht gleich ist. Die Konzentration der REE³⁺ mit hohem μ_{mag} wie Dy³⁺ und Gd³⁺ hingegen ist in beiden Pulvern nahezu gleich. Daraus lassen sich die Unterschiede in den Relaxationszeiten und den

Tabelle 6.6: Longitudinale und transversale Relaxivitäten r_1 und r_2 repräsentativer REE:Ap (REE = Gd³⁺, Nd³⁺:Gd³⁺) sowie undotierten FAp.

	Longitudinale Relaxivität r_1	Transversale Relaxivität r_2
	[L/mMol·s]	[L/mMol·s]
FAP	0,0024	4,7527
1Gd:FAP	1,6550	122,4011
1Nd:1Gd:FAP	1,0322	161,4851

resultierenden transversalen Relaxivitäten r_2 der co-dotierten REE:Ap ableiten. In 1:Nd:Gd:FAP ist der Anteil Nd^{3+} höher als die Eu^{3+} -Konzentration im Fall von 1Eu:1Dy:HAp. Dies in Verbindung mit dem leicht höheren μ_{mag} von Nd^{3+} verglichen mit Eu^{3+} führt zur höheren Relaxivität für Nd:Gd:FAP gegenüber Eu:Dy:HAp.

Sowohl Gd:FAP als auch Nd:Gd:FAP sind für die MR-Bildgebung geeignete NP-KM. Die hier untersuchten Pulverchargen führen alle zu einer mehr oder weniger starken Herabsetzung der transversalen Relaxationszeit T_2 von diffundierenden Wasserprotonen in der NP-Umgebung [82], die dunkle Kontraste in T_2 -gewichteten MR-Bildern hervorrufen. Gd^{3+} -Ionen besitzen eine Magnetisierung, die nur die S-Zustände der 4f-Elektronen zurückzuführen ist. Damit sind die REE:Ap vergleichbar mit anderen in der Literatur untersuchten T_2 -NP-KM [90]. Durch die vorliegenden Untersuchungen hat sich auch gezeigt, dass auch Nd:Gd:FAP sehr gut bei hohen Magnetfeldern eingesetzt werden können. Anhand der MR-Untersuchungen von REE:Ap Phantomen konnte gezeigt werden, dass Nd^{3+} nahezu keinen Einfluss auf die T_1 Zeit haben, was durch den orbitalen Beitrag der magnetischen Momente erklärt werden kann [129]. Gd^{3+} -Dotierungen führen hingegen zu einer leichten Beeinflussung der T_1 Zeit von Wasser durch den reinen Elektronenspin des magnetischen Moments dieses Ions [129]. Analog wie im System Eu:Dy:HAp führen paramagnetische REE:Ap zu Kontrastverstärkung, wenn sie in einem MRT starken Magnetfeldern ausgesetzt werden. Die Verkürzung vor allem der transversalen Relaxationszeit zeigt, dass Gd:FAP gut geeignete T_2 -KM sind. Zwar wurden in den vorliegenden Untersuchungen nur 1Dy:HAp und 1Gd:FAP mit Hilfe des MRT untersucht, aufgrund der kristallchemischen Untersuchungen und der vorliegenden Ergebnisse kann aber davon ausgegangen werden, dass die höchst dotierten NP 10Gd:FAP auch die besten kontrastiven Eigenschaften im MRT zeigen würden.

7 BOKOMPATIBILITÄT

Die Biokompatibilität der REE:Ap NP wurde mit Hilfe des HET-CAV-Tests unter dynamischen Bedingungen in einer komplexen biologischen Umgebung untersucht. In diesem Zusammenhang erfolgte die Injektion von REE:Ap-Wasser-Dispersionen unterschiedlicher NP-Konzentrationen in die Vitellinvene der Area Vasculosa (CAV) von befruchteten und bebrüteten Hühnereiern. In Abbildung 7.1 sind zeitabhängige Effekte wie Hämorrhagie, Thrombose, vaskuläre Lyse und embryonale Letalität in den Hühnereiern für verschiedene REE:Ap nach 0 bis 24 h dargestellt. Im Fall der Negativprobe und der Lösungsmittelkontrollprobe konnten keine oder nur wenige hämorrhagische Effekte mit einer Häufigkeit von 1/7 Eiern, verglichen mit Literaturwerten (übereinstimmender Kontrollbereich 0 - 1/10 Eiern) beobachtet werden. Im Gegensatz dazu verursachten Injektionen der Positivkontrollprobe von verzweigtem PEI (25 mg/mL) massive Thrombosen gefolgt vom Sterben der Embryonen aller auf diese Art behandelten Hühnereier. Nach der Injektion von HAp und 2Dy:HA sowie allen REE:Ap mit REE = Nd³⁺, Gd³⁺ traten leichte hämorrhagische Ereignisse (1/Gruppe) auf, die mit denen der Lösungsmittelkontrollprobe vergleichbar sind. Weder Thrombosen noch vaskuläre Lyse konnten nach der Injektion aller weiterer REE:Ap beobachtet werden. Eine gelegentliche embryonale Letalität trat nach der Injektion von 10Dy:HA mit einer Häufigkeit von 1/7 Eiern auf. Da dieser Effekt ausschließlich 24 h nach der NP-Injektion auftrat kann hier als Ursache die biologische Diversität des Testsystems genannt werden, welche mit den Laborwerten der Negativkontrollprobe einer Letalität von 0 - 1/10 Eiern nach 24 h übereinstimmt. Damit kann nachgewiesen werden, dass REE³⁺-dotierte Apatite, genau wie reiner HAp und FAp, biokompatible Mineralien sind. Die durchgeführten Untersuchungen in einer dynamischen biologischen Umgebung wie der eines befruchteten Hühnereis und dessen entstehenden Blutkreislaufsystems bestätigen dies zuverlässig. Geringe Abweichungen der REE:Ap Analyseergebnisse von der Negativprobe im Hühnereitest liegen im Bereich natürlicher Fluktuationen dieses komplexen Testsystems. Da keine signifikanten Ereignisse wie Hämorrhagie, Thrombose, vaskulärer Lyse oder embryonale Letalität durch Injektion von REE:Ap NP induziert wurden, kann davon ausgegangen werden, dass diese NP in biologischen Systemen genutzt werden können. Eine z.B. Thrombose oder Letalitätsverursachende Sedimentation der NP wurde nicht beobachtet. Zwar könnte dies zusätzlich durch Oberflächenfunktionalisierungen der NP verhindert werden, jedoch scheint es durch den kontinuierlichen Blutfluss im Hühnerei zu einem stetigen Transport der NP ohne Absetzen dieser gekommen zu sein. Weiterhin liegen keine Hinweise dazu vor, dass die Dotierung mit

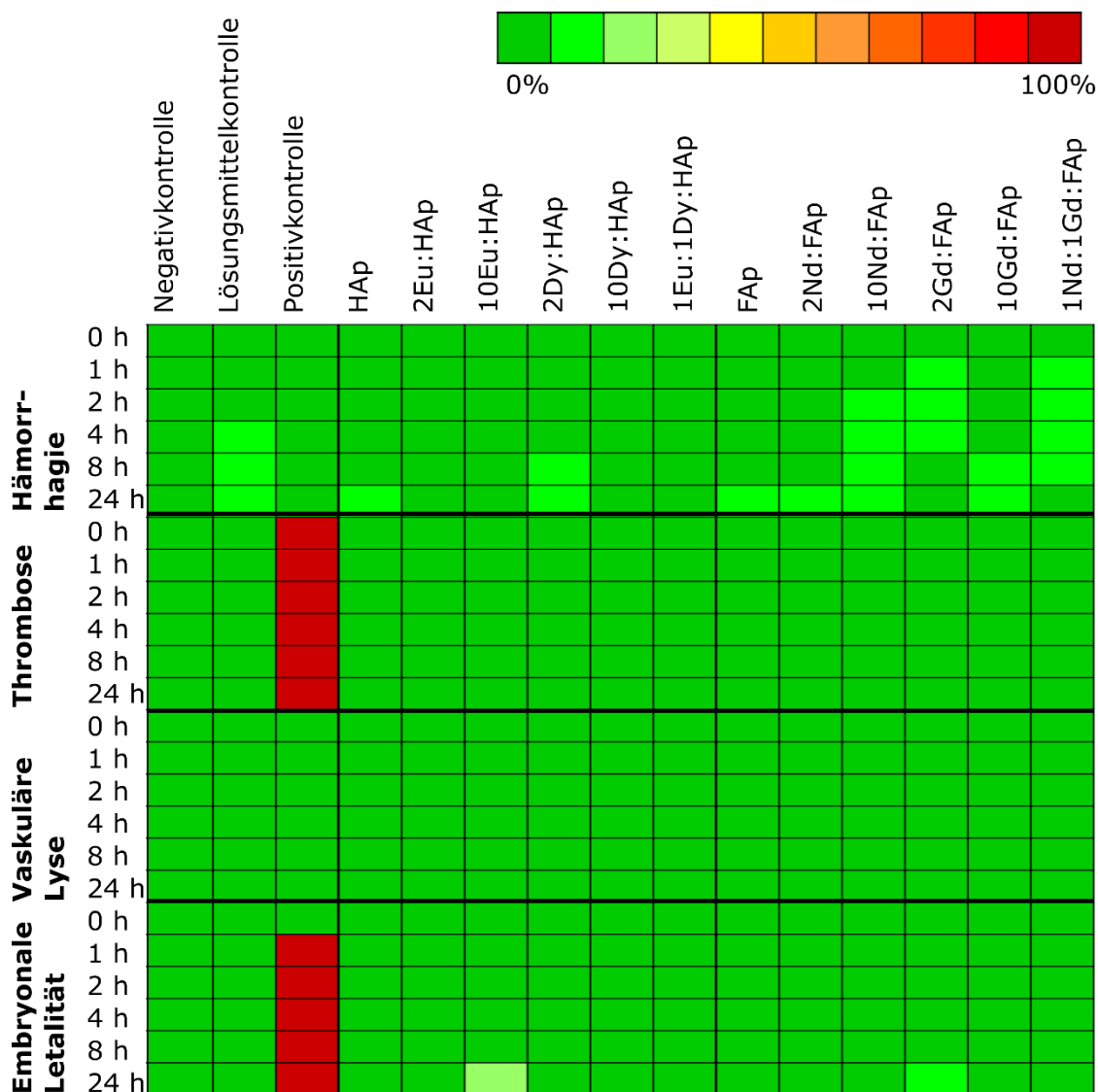


Abbildung 7.1: Clustergramm der biologischen Charakterisierung von REE:Ap durch den Hühnereitest HET-CAV. Dargestellt ist die prozentuale Auftretenswahrscheinlichkeit von Hämorrhagie, Thrombose, vaskulärer Lyse und embryonaler Letalität nach systemischer Injektion von 2 μ l der Partikeldispersion mit einer Konzentration von 0,5 mg/ml REE:Ap.

REE³⁺ selbst schädliche Effekte auf den Organismus des Hühnereis gehabt haben könnten. Wie auch in kristallchemischen Untersuchungen bewiesen wurde, sind die REE³⁺ fest im Kristallgitter der NP gebunden. Wie in zahlreichen Untersuchungen in der Vergangenheit gezeigt wurde, weisen CaPs günstige Eigenschaften für die Nutzung in biologischer Umgebung z.B. als Implantat auf. Die hohe Ähnlichkeit zu anorganischen Bestandteilen natürlichen Hartgewebes wie Knochen führt dazu, dass durch CaPs keine entzündlichen Reaktionen im Körper von Säugetieren hervorrufen werden. Mehr noch können auch synthetische CaPs in biologischer Umgebung ohne schädliche Nebeneffekte durch z.B. zelluläre Aktivität von Osteoklasten abgebaut werden. All dies führt dazu, dass auch die synthetisierten REE:Ap als

Biomaterialien in der Medizin genutzt werden können. Durch die vorliegenden Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Eu:Dy:HAp und Nd:Gd:FAP sowohl PL zeigen also auch dunkle MR-Kontraste hervorrufen und damit die Kombination dieser beiden vorteilhaften Eigenschaften in den NP erfolgt ist. Aus diesem Grund sind diese NP für die bereits genannten Anwendungen im Bereich der optischen PL-Untersuchung im sichtbaren oder NIR-Bereich als auch der Nutzung in Form von MR-KM sehr gut geeignet. Würden diese beiden Bildgebungsmodi in einem abbildenden System genutzt, so könnten diese multimodalen KM auf beide Verfahren eine sofortige Signalantwort liefern. Dies würde bei der Untersuchung von Patienten enorm Zeit sparen, da das Untersuchungsgerät nicht gewechselt würde. Für den Patienten würden ebenfalls weniger Nebenwirkungen entstehen, da nur ein KM genutzt wird und die Untersuchungsdauer insgesamt kürzer wäre.

8 ANWENDUNGSPOTENTIAL REE-DOTIERTER APATITE

8.1 Einsatz als Kontrastmittel in der biomedizinischen Bildgebung

Wie in der vorliegenden Arbeit nachgewiesen werden konnte, sind REE³⁺-dotierte Apatite, genau wie reiner HAp und FAp, biokompatible Mineralien. Die Untersuchungen in einer dynamischen biologischen Umgebung wie der eines befruchteten Hühnereis und dessen entstehenden Blutkreislaufsystems bestätigen dies zuverlässig. Geringe Abweichungen der REE:Ap Analyseergebnisse von der Negativprobe im Hühnereitest liegen im Bereich natürlicher Fluktuationen dieses komplexen Testsystems. Da keine signifikanten Ereignisse wie Hämorrhagie, Thrombose, vaskulärer Lyse oder embryonale Letalität durch Injektion von REE:Ap NP induziert wurden, kann davon ausgegangen werden, dass diese NP bedenkenlos in biologischen Systemen genutzt werden können. Eine z.B. Thrombose oder Letalitätsverursachende Sedimentation der NP wurde nicht beobachtet. Zwar könnte dies zusätzlich durch Oberflächenfunktionalisierungen der NP verhindert werden, jedoch scheint es durch den kontinuierlichen Blutfluss im Hühnerei zu einem stetigen Transport der NP ohne Absetzen dieser gekommen zu sein. Weiterhin liegen keine Hinweise dazu vor, dass die Dotierung mit REE³⁺ selbst schädliche Effekte auf den Organismus des Hühnereis gehabt haben könnten. Wie auch in kristallchemischen Untersuchungen bewiesen wurde, sind die REE³⁺ fest im Kristallgitter der NP gebunden. Wie in zahlreichen Untersuchungen in der Vergangenheit gezeigt wurde, weisen CaPs günstige Eigenschaften für die Nutzung in biologischer Umgebung z.B. als Implantat auf. Die hohe Ähnlichkeit zu anorganischen Bestandteilen natürlichen Hartgewebes wie Knochen führt dazu, dass durch CaPs keine entzündlichen Reaktionen im Körper von Säugetieren hervorrufen werden. Mehr noch können auch synthetische CaPs in biologischer Umgebung ohne schädliche Nebeneffekte durch z.B. zelluläre Aktivität von Osteoklasten abgebaut werden. All dies führt dazu, dass auch die synthetisierten REE:Ap als Biomaterialien in der Medizin genutzt werden können. Besonders im Bereich der biomedizinischen Bildgebung herrscht seit Jahren ein stetiger Bedarf an der Entwicklung von KM, die biologisch verträglich und im Körper abbaubar sind. Dazu entwickelt sich die Technik der multimodalen Bildgebung, also der Verwendung mehrerer komplementärer Bildgebungsmodi in einem Gerät, stetig weiter und entsprechende KM sind nötig. Die hier untersuchten REE:Ap weisen für solche Anwendungen verschiedenen Eigenschaften auf: im Fall einer Dotierung mit Eu³⁺ oder Nd³⁺ zeigen sie PL, bei Inkorporation von Dy³⁺ und Gd³⁺ können die NP im MRT dunkle Kontraste erzeugen (siehe Abbildung 8.1). Werden zwei REE³⁺ in den CaP substituiert wie für Eu:Dy:HAp und Nd:Gd:FAP, so können die Eigenschaften der

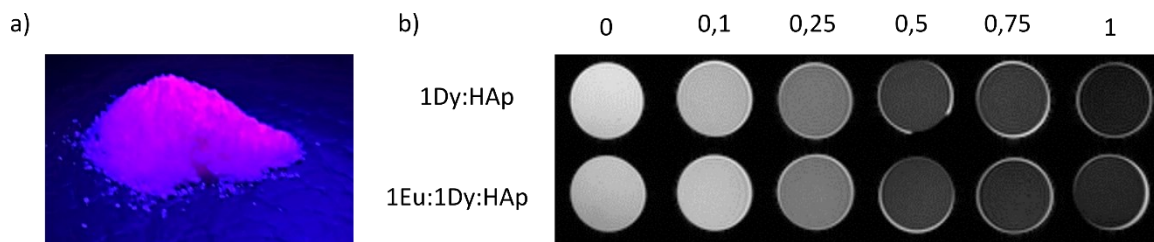


Abbildung 8.1: Optische und magnetische Eigenschaften ausgewählter REE:Ap. a) Rote Photolumineszenz von 10Eu:HAp unter Anregung einer UV-Lampe und b) T₂-gewichtete MR-Bilder von Dy:HAp und Eu:Dy:HAp mit steigender Dy³⁺-Konzentration von 0 bis 1 mmol/L.

PL und MR-Kontraste in einem NP vereint werden. Dabei könnten die NP als Kontrastmittel im Blutkreislauf, ähnlich des Hühnereitests, eingesetzt werden. Weiterhin besteht die Möglichkeit NP mit speziellen Proteinstrukturen derart zu funktionalisieren, dass diese NP spezifisch an eine Art von Zellen anbindet, die dann in den Untersuchungen selektiv erkannt werden können [130]. Weiterhin ist es denkbar, dass diese kleinen NP über Endozytose in die Zellen aufgenommen werden, wodurch dann die Zellen selbst sichtbar gemacht werden können. Im Fall lumineszierender REE:Ap können die NP im Bereich der PL-Bildgebung genutzt werden. Verschiedenste Untersuchungen haben gezeigt, dass es möglich ist spezifisch an Zellen bindende Substanzen auf der Oberfläche solcher NP zu funktionalisieren. Dadurch können bestimmte Arten von Zellen sichtbar gemacht werden, die dann in mikroskopischen Untersuchungen z.B. durch ihre rote PL im Fall von Eu:HAp erkennen sind. Ob in Wellplatten, Zellkulturen oder Petrischalen, diese NP eignen sich besonders für zellbiologische Analysen wie das Nachverfolgen von Zellbewegungen, bei denen die höchste Dotandenkonzentration von 10Eu:HAp auch die höchste PL-Intensität hervorbringt. Doch auch bei der Untersuchung ganzer biologischer Systeme oder Organismen können REE:Ap für die PL-Bildgebung genutzt werden. Nd:FAP kann mit 808 nm, also Licht im Wellenlängenbereich des ersten biologischen Fensters, angeregt werden. Die NP lumineszieren besonders um 1064 nm, also im zweiten biologischen Fenster, wobei hier 5Nd:FAP mit seiner hohen PL ein gut geeignetes NP KM wäre. Damit zeichnen sich diese Materialien besonders aus, da sie so auch für Untersuchungen in tieferen Gewebeschichten eingesetzt werden können. Hier kann nicht nur die PL des KM um 1064 nm genutzt werden, auch die Emission um 1350 nm birgt großen Nutzen in diesem Anwendungsbereich. So hat sich in Tierversuchen gezeigt, dass besonders Nd³⁺-dotierte NP im unteren NIR Wellenlängenbereich zur Untersuchung von Gewebestrukturen im Bauchraum von Mäusen eingesetzt wurden. Bei der Aufnahme von KM-Signalen um 1350 nm liegen in den Bildern keine störenden Wellenlängen der Eigenlumineszenz z.B. von Pflanzenfasern, die im Darm dieser Tiere die Bildgebung stören. Zwar beträgt die Tiefe in der ein solches KM noch vom bildgebenden System erkannt werden kann derzeit nur bei etwa 10 mm, dennoch ist auch

hier eine stetige technische Verbesserung dieser Detektoren zu erwarten, sodass in Zukunft nicht zwangsläufig die Konzentration der KM erhöht werden muss, sondern das bildgebende System kleinste KM-Mengen detektieren kann.

Paramagnetische REE:Ap führen zu Kontrastverstärkung, wenn sie in einem MRT starken Magnetfeldern ausgesetzt werden. Die Verkürzung vor allem der transversalen Relaxationszeit umgebender Wasserprotonen zeigt, dass Dy:HAp und Gd:FAP gut geeignete T_2 -KM sind. Solche Materialien werden heutzutage besonders im Bereich der Untersuchung von Nieren und Leber genutzt. Anhand der Entwicklung von MRTs mit sehr hohen Feldstärken wie 9,4 oder 11 Tesla, hat sich gezeigt, dass herkömmliche MR KM oft bei hohen Feldstärken geringere kontrastive Eigenschaften wie bei bisher klinisch verwendeten niedrigeren Feldstärken wie 1,5 oder 3 Tesla zeigen [90, 128]. In diesem Fall sind vor allem Dy³⁺-dotierte NP sehr gut geeignet, da ihre Magnetisierung proportional mit dem angelegten Magnetfeld zunimmt und demnach bei sehr hohen Feldstärken extrem starke Kontraste induziert. Daraus resultiert, dass diesem KM bei diesen Feldstärken in deutlich geringerer Konzentration eingesetzt werden müsste, wie äquivalente KM-Systeme, die eine schlechtere Kontrastierung bei diesen Feldstärken zeigen. Die Vorteile für betroffene Patienten liegen auf der Hand. So zeigt sich, dass neben Gd:FAP besonders Dy:HAP ein potenzielles T_2 -KM für MR-Untersuchungen ist. Zwar wurden in den vorliegenden Untersuchungen nur 1Dy:HAP und 1Gd:FAP mit Hilfe des MRT untersucht, aufgrund der kristallchemischen Untersuchungen und der vorliegenden Ergebnisse kann aber davon ausgegangen werden, dass die höchst dotierten NP 10Dy:HAP und 10Gd:FAP auch die besten kontrastiven Eigenschaften im MRT zeigen würden.

Durch die vorliegenden Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Eu:Dy:HAP und Nd:Gd:FAP sowohl PL zeigen also auch dunkle MR-Kontraste hervorrufen und damit die Kombination dieser beiden vorteilhaften Eigenschaften in den NP erfolgt ist. Aus diesem Grund sind diese NP für die bereits genannten Anwendungen im Bereich der optischen PL-Untersuchung im sichtbaren oder NIR-Bereich als auch der Nutzung in Form von MR-KM sehr gut geeignet. Würden diese beiden Bildgebungsmodi in einem abbildenden System genutzt, so könnten diese multimodalen KM auf beide Verfahren eine sofortige Signalantwort liefern. Dies würde enorm Zeit sparen, da das Untersuchungsgerät nicht gewechselt würde. Für den Patienten würden ebenfalls weniger Nebenwirkungen entstehen, da nur ein KM genutzt wird und die Untersuchungsdauer insgesamt kürzer wäre. Neben diesen Anwendungen ergibt sich noch eine weitere Einsatzmöglichkeit für Eu:Dy:HAP: die Nutzung als PL-Marker bei der Untersuchung von Zellschnitten unter kryogenen Bedingungen. Wie in Abschnitt 5.1.2 beschrieben wurde, liegt ein Energietransfer von Dy³⁺ zu Eu³⁺ vor, der besonders bei tiefen

Temperaturen erkennbar ist und eine stark erhöhte PL-Intensität mit sich bringt. Daraus folgen wäre der Einsatz besonders bei tiefen Temperaturen eine Möglichkeit, um diese vorteilhafte Eigenschaftskombination auszunutzen und Zellen so besser anhand ihrer roten PL erkennen zu können.

8.2 CaP-Knochenzemente

Knochenzemente werden besonders im Bereich der Orthopädie eingesetzt um Knochendefekte z.B. durch Frakturen, Implantate oder nach Tumoroperationen, zu füllen, mechanisch zu fixieren und räumlich zu überbrücken. Die dafür häufig genutzten CaP-Materialien führen in derartigen Anwendungen zu einer stimulierten Osteogenese, nicht zuletzt, da eine Kraftweiterleitung und dadurch Osteoblastenstimulation innerhalb eines Knochens weiterhin ermöglicht wird. Die Beobachtung des Heilungsprozesses derartiger Knochendefekte wird heutzutage meist über Röntgen oder CT durchgeführt und ist dadurch mit einer gewissen Strahlenbelastung verbunden. Eine Bildgebung mit nicht-ionisierender Strahlung ist anzustreben und erfordert daher andere Kontrastmittel, z.B. zur optischen Bildgebung mit Hilfe der PL. Die Untersuchungen von CPC, der REE:Ap NP in verschiedenen Konzentrationen enthält, haben gezeigt, dass die Zugabe von lumineszierenden NP in das System eines Knochenzements zur Überführung der optischen Eigenschaften in das REE:CPC Kompositmaterial führt. Durch die Zugabe von Eu:HAp bzw. Nd:FAP NP zum pastösen CPC weisen die ausgehärteten Zementsysteme bei $T = 300$ K und unter Anregung mit den für das jeweilige REE³⁺ entsprechenden charakteristischen Wellenlängen von $\lambda_{\text{ex}} = 395$ bzw. 532 und 808 nm deutliche PL-Emission auf. Eine Verschiebung der optimalsten Anregungswellenlängen konnte bei beiden Zementsystemen unabhängig von der REE³⁺-Konzentration nicht festgestellt werden. Sowohl Eu:CPC als auch Nd:CPC zeigen nach Anregung die charakteristischen optischen PL-Übergänge einer Downconversion, die für das jeweils substituierte REE-Element Eu³⁺ und Nd³⁺ typisch sind (Abbildung 8.2 a und b). Ebenfalls können die, von den Rohpulvern Eu:HAp und Nd:FAP bekannten, PL-Emissions-Subaufspaltungen in vergleichbarer Lage und Intensität auch bei Eu:CPC und Nd:CPC beobachtet werden. In beiden Zementsystemen steigt die PL-Intensität der Knochenzemente mit steigender Bulkkonzentration der REE³⁺ in Bezug auf das gesamte Kompositmaterial (Abbildung 8.2 c und d). Dieser Effekt ist unabhängig von der Konzentration der REE³⁺ Ionen innerhalb der beigemischten NP. Die höchste PL-Intensität kann sowohl im Fall von Eu:CPC als auch Nd:CPC mit einer REE³⁺-Bulkkonzentration von 2,0 mol% erreicht werden. Weiterhin wird deutlich, dass REE:CPC mit konstanter REE³⁺-Bulkkonzentration (z.B. 2 mol%), herge-

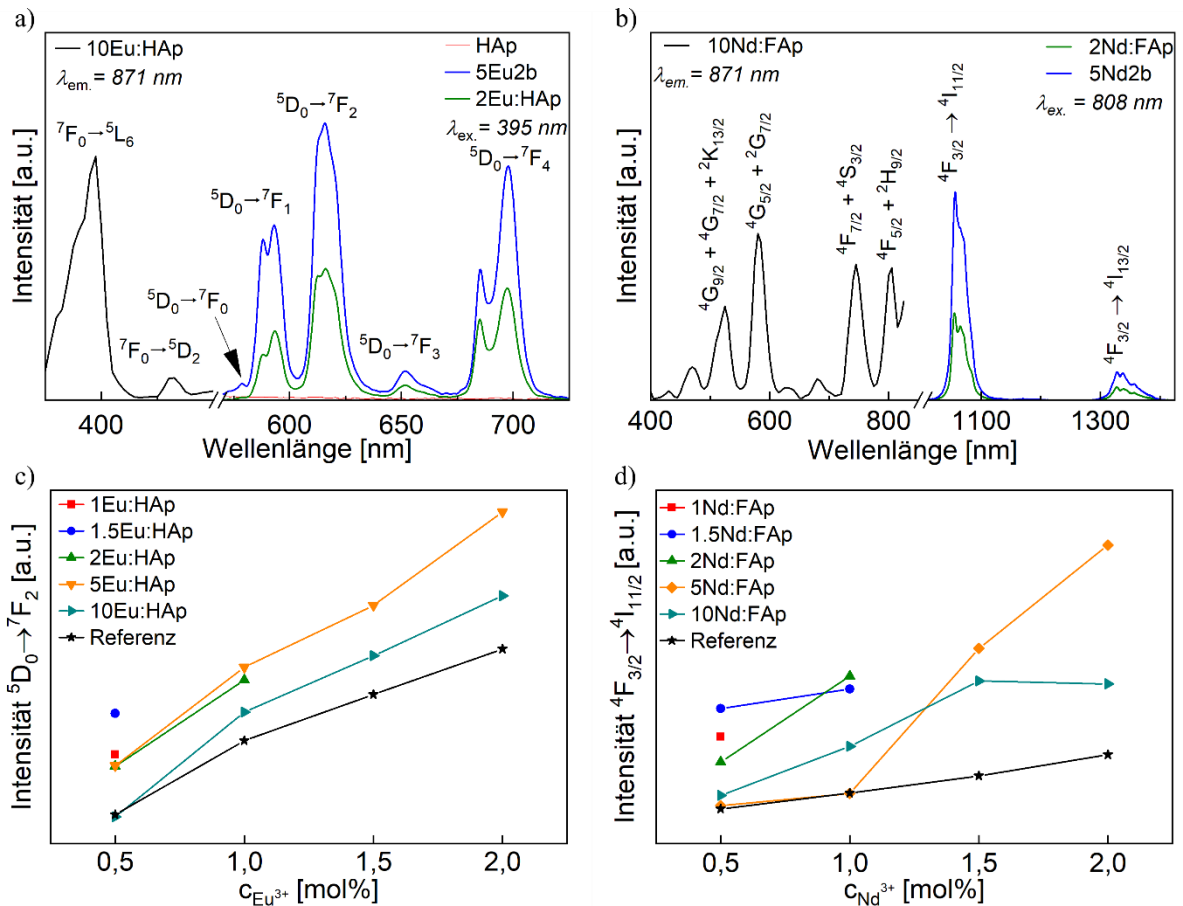


Abbildung 8.2: PL-Anregung und Emission von a) Eu:HAp und Eu:CPC sowie b) Nd:FAP und Nd:CPC, PL-Emission des intensivsten optischen Übergangs von c) Eu:CPC und d) Nd:CPC in Abhängigkeit des REE:Ap-Rohpulveranteils sowie der REE^{3+} -Konzentration in Bezug auf das gesamte Kompositmaterial.

stellt durch Beimischung verschieden stark dotierter REE:Ap (z.B. 5Eu:HAp und 10Eu:HAp), unterschiedliche PL-Intensitäten aufweist. Dies wird bei REE^{3+} -Bulkkonzentrationen von 2,0 mol% besonders deutlich. In beiden Systemen Eu:CPC und Nd:CPC ist erkennbar, dass Knochenzement mit einer Eu^{3+} -Bulkkonzentration von 2 mol% die höchste PL-Intensität durch Zugabe von 5REE:Ap zeigt, gefolgt von 10REE:Ap. Bei beiden Zementsystemen wird deutlich, dass das Konzentrationsoptimum der REE^{3+} innerhalb des Kristallgitters der beigemischten REE:Ap bei 5 mol%, also 5EuHAp und 5Nd:FAP, liegt. Alle Knochenzemente, die unter Zugabe dieser Rohpulver mit Einstellung variierender REE^{3+} -Bulkkonzentrationen hergestellt wurden, weisen die höchsten PL-Intensitäten auf. Als besondere Eigenschaft beider Zementsysteme ist deutlich herauszustellen, dass alle REE:CPC eine höhere PL-Emissionsintensität zeigen als die verwendeten lumineszierenden Rohpulver REE:Ap gleicher REE^{3+} -Konzentration.

Es konnte gezeigt werden, dass die Übertragung von PL-Eigenschaften in CPC durch

Beimischung von lumineszierendem REE:Ap in die Zementmatrix möglich ist. Die PL-Intensität der REE:CPC variiert mit der Masse der zugegebenen REE:Ap-Anteile, aber auch mit der Dotandenkonzentration innerhalb des Kristallgitters dieser REE:Ap Pulverzusätze. Da die Stöchiometrie von ausgehärtetem CPC, also CDHA, sich nicht wesentlich von der der REE³⁺ beinhaltenen NP-Kristallmatrices HAp bzw. FAp unterscheidet, konnten keine signifikanten Unterschiede im optischen Anregungsverhalten der REE:CPC festgestellt werden. Das Bulkmaterial REE:CPC absorbiert Licht in vergleichbarer Intensität wie REE:HAp und REE:FAp. Somit kann bei den PL-Daten der REE:CPC eine ähnliche Aufnahme von Photonen während der optischen Anregung über das CPC-Matrixmaterial ausgegangen werden. Die PL-Intensitäten der verschiedenen REE:CPC steigen mit steigendem Massenanteil von REE:Ap. Durch vermehrte Zugabe der lumineszierenden NP steigt die REE³⁺-Konzentration in Bezug auf das gesamte CPC-Material, d.h. der Anteil, der nicht lumineszierenden Matrix verringert sich, während der Anteil der lumineszierenden NP steigt (Abbildung 8.3). Die durchschnittliche Konzentration der REE³⁺-Leuchtzentren im gesamten Zement steigt an und resultiert in den gemessenen steigenden PL-Intensitäten. Innerhalb einer festen REE³⁺-Bulkkonzentration eines Zements, z.B. 2 mol%, weichen die PL-Intensitäten der REE:CPC entgegen aller Erwartungen voneinander ab. Die REE:CPC mit Rohpulverzusätzen von niedrig-konzentriert dotierten REE:Ap zeigen geringere PL-Intensitäten als REE:CPC, die

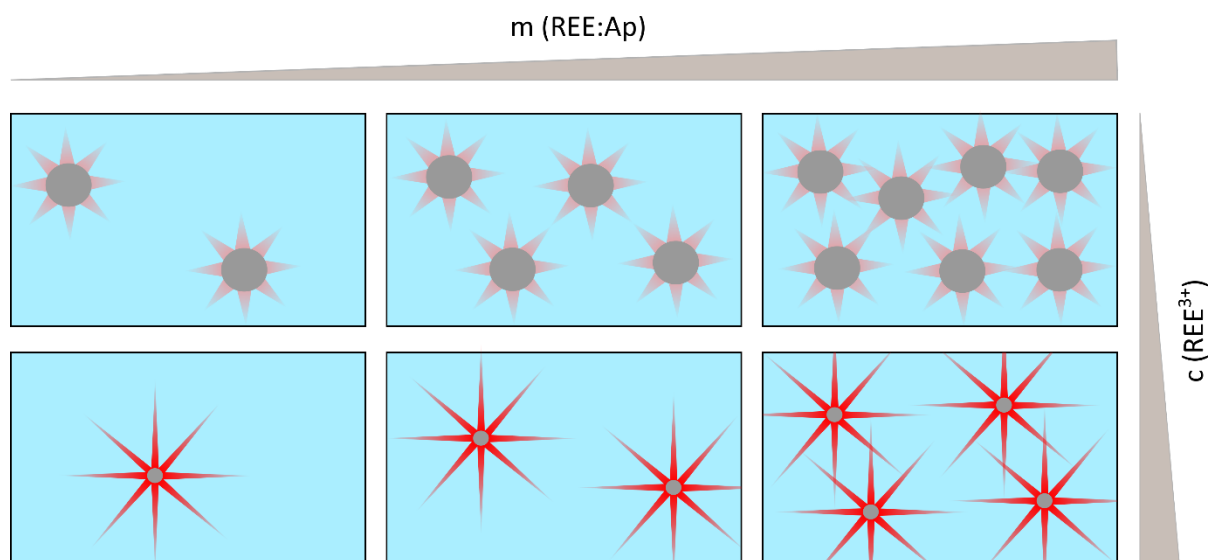


Abbildung 8.3.: Schematische Darstellung verschiedener REE:CPC-Gefüge: geringer dotierte und somit größere REE:Ap NP (obere Reihe) weisen ein geringeres Oberfläche/Volumen-Verhältnis auf und besitzen demnach eine höhere Oberflächendefektsichte als höher dotierte und dadurch kleinere REE:Ap NP (untere Reihe). Somit überwiegt die Ausheilung und dadurch stärkere PL für kleinere NP verglichen mit größeren.

höher-konzentriert dotierte REE:Ap beinhalten. Die berechneten REE:Ap-Einwaagen für REE:CPC führen jedoch zu gleichen REE³⁺-Konzentrationen in Bezug auf das gesamte Kompositmaterial aus CDHA-Matrix und lumineszierenden NP. Demzufolge sollten auch die PL-Intensitäten aller REE:CPC gleicher REE³⁺-Bulkkonzentration in etwa dieselben sein. Zwar kann für die Ausgangspulver Eu:HAp und Nd:FAP ein REE³⁺-Konzentrationsoptimum für die PL-Intensität beobachtet werden, die für die PL am optimalsten dotierten REE:Ap sind allerdings nicht die NP-Zusätze, die auch in REE:CPC die höchste PL zur Folge haben. Wie bereits erläutert wurde, liegt das REE³⁺-Konzentrationsoptimum von Eu:HAp bei 10 mol%, das von Nd:FAP bei 5 mol%. Bei REE:CPC hat sich gezeigt, dass die Zemente, die jeweils mit REE:Ap einer REE³⁺-Konzentration von 5 mol%, also 5Eu:HAp und 5Nd:FAP, hergestellt wurden, die höchste PL-Intensität zeigen. Im Fall von Eu:CPC trifft dies auf alle REE³⁺-Bulkkonzentrationen zu. Für Nd:CPC ist bis zu einer REE³⁺-Bulkkonzentration von 1 mol% Nd³⁺ 10Nd:FAP der Pulverzusatz, der zur höchsten PL-Intensität im Zementkomposit führt, mit steigender REE³⁺-Bulkkonzentration ist 5Nd:FAP das Zusatzpulver für die optimalste PL-Intensität. Eine besonders auffallende Eigenschaft kann für alle REE:CPC, sowohl bei Zugabe von Eu:HAp als auch Nd:FAP beobachtet werden: alle lumineszierenden Zementkomposite REE:CPC zeigen eine höhere PL-Emission als die für ihre Herstellung verwendeten REE:Ap-Rohpulver. Dies gilt für beide Chargen Eu:HAp/Eu:CPC und Nd:FAP/Nd:CPC gleicher REE³⁺-Konzentration. Anhand dieser ungewöhnlichen optischen Eigenschaften kann geschlussfolgert werden, dass die CPC-Matrix und die bei der Zementabbindereaktion auftretenden Prozesse, einen entscheidenden Einfluss auf die optischen Eigenschaften des lumineszierenden Komposits haben und zu dieser Erhöhung der PL-Emission führen. Die für die REE:CPC-Synthese genutzten Pulveradditive sind Mischkristalle in denen die Dotanden Eu³⁺ und Nd³⁺ permanent und fest im HAp- oder FAP-Kristallgittergebunden sind. Während der Abbindereaktion eines CPC liegt ein pH-Wert von ~ 9,5 vor, der zur Auflösung von α -TCP und nach Übersättigung zu einer anschließenden Fällung von CDHA führt. Eine gleichzeitige Auflösung der REE:Ap NP erfolgt nicht, da sowohl HAp als auch FAP in diesem pH-Wert-Bereich stabil sind, wie anhand der Löslichkeitsisothermen der CaP bereits gezeigt werden kann (Kapitel 2.1). Eine Freisetzung und teilweise Inkorporation von REE³⁺ aus den REE:Ap-Additiven in die CPC-Matrix kann also ausgeschlossen werden und ist daher nicht der Grund für die PL-Emissionserhöhung. Das Verbleiben der REE³⁺ in den lumineszierenden Pulverzusätzen kann durch die unveränderte Lage und Intensität der PL-Subaufspaltungen bestätigt werden. Während der Herstellung eines REE:CPC sind die lumineszierenden NP vollständig von CPC-Paste umhüllt. Eu:HAp und Nd:FAP NP fungieren in der CPC-Matrix als

Kristallisationskeime, die die CDHA-Fällung und das Kristallwachstum triggern und beschleunigen. Sowohl HAp als auch FAp gehören zur selben Kristallklasse $P6_3/m$ wie CDHA. Die REE:Ap Pulverzusätze weisen mittlere Kristallitgrößen von etwa 50 nm auf. Epitaktisches Wachstum von CDHA-Kristallen auf der Oberfläche der REE:Ap-Kristallisationskeime führt zu direktem Kontakt durch eine feste chemische Bildung von REE:Ap zur umgebenden CDHA-Matrix. Auch nach Abschluss der Abbindereaktion liegt ein fester Verbund zwischen der Matrix und den Füllerpartikeln vor, die Oberfläche der lumineszierenden NP steht in direktem Kontakt zur entstandenen CDHA-Matrix. Während des PL-Prozesses führt eine strahlende Relaxation in Form von detektierbarer PL zum Übergang der Elektronen aus ihrem optisch angeregten in den Grundzustand der Leuchtzentren in den NP. Besonders Oberflächendefekte der NP, die als Traps fungieren, führen zu nicht-strahlenden Relaxationsprozessen, die die PL-Emission verringern. Zwar beinhaltet jede Materialoberfläche Fehlstellen oder Traps, allerdings steigt die Zahl der Traps mit steigender Partikeloberfläche. Die vollständige Umhüllung der REE:Ap NP in der CDHA-Matrix führt zur Absättigung der Oberflächendefekte der NP. Direkte chemische Bindungen zwischen den REE:Ap NP und den aufgewachsenen CDHA-Kristallen führen zu geringeren Oberflächenquenching-Verlusten aufgrund reduzierter Oberflächendefektdichte (Abbildung 8.4). Aus diesem Grund weist der Komposit aus REE:Ap und CDHA-Matrix deutlich verbesserte PL-Emission auf. Auch für andere Matrixsysteme und Dotanden ist bekannt, dass eine Oberflächenfunktionalisierung mit z.B. einer Kern-Hülle-Struktur die Oberflächendefektdichte der NP verringert und somit die strahlende PL-Emission erhöht [95, 119, 131]. Neben der Ausheilung der Oberflächendefekte besteht die Möglichkeit einer erhöhten optischen Anregung der Leuchtzentren verglichen mit REE:Ap, die nicht in einer Matrix eingebettet sind. Durch den direkten Kontakt zwischen NP, die die Leuchtzentren enthalten, und der umgebenden Matrix kann Energie durch die Matrix zu den REE^{3+} in den beigemischten NP migrieren [119]. Verschiedene Untersuchungen haben gezeigt, dass CaP, so auch CDHA, eine schwache Eigenlumineszenz aufweisen. Bei Anregung von CDHA mit einer Wellenlänge von $\lambda_{ex} = 255$ oder 395 nm ist PL im sichtbaren Spektralbereich detektierbar. Durch diese Überlappung der PL-Eigenmission von CDHA und der Anregungswellenlänge von REE:Ap ist FRET der Matrix-Anregungsenergie auf die NP und darin enthaltenen Leuchtzentren möglich. Auch spielen die Kristallitgrößen der REE:Ap eine wichtige Rolle im Zusammenhang des Oberflächenquenchings und der PL-Intensität, da die Partikeloberflächendefektdichte mit sinkender Partikelgröße steigt. Wie bereits gezeigt, weisen sowohl Eu:HAp als auch Nd:FAp sinkende Kristallitgrößen mit steigender Dotandenkonzentration auf. Demzufolge steigt die Oberflächendefektdichte der NP mit

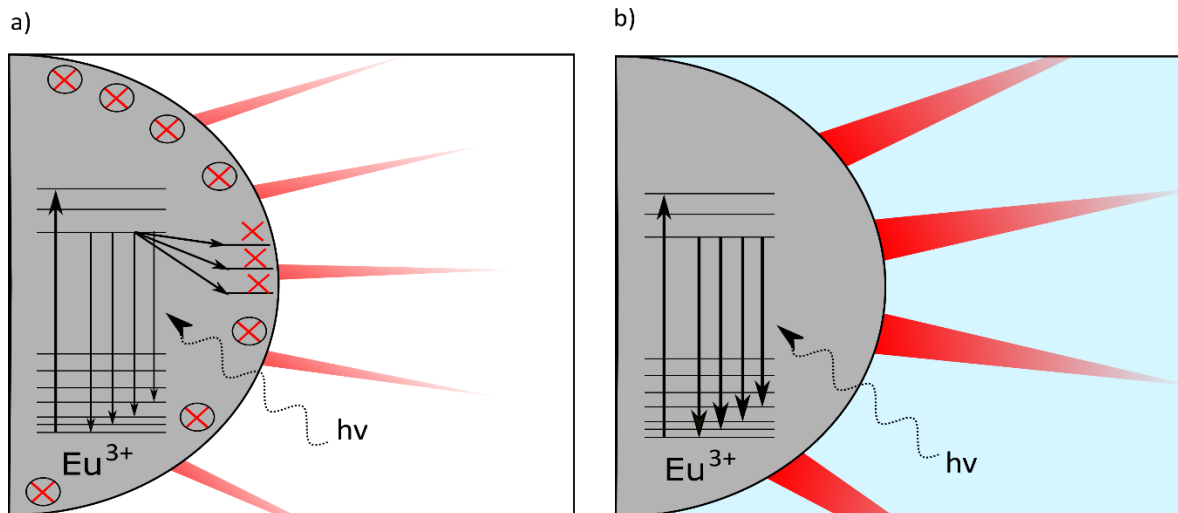


Abbildung 8.4: Schematische Darstellung der PL von Eu:HAp NP und EU:HAp gebunden in einer CPC-Matrix. a) REE:Ap NP zeigen PL-Oberflächenquenching durch relaxierende e^- , die in Oberflächendefekten, PL-Traps, gebunden werden und somit nicht zur strahlenden PL beitragen. b) Die Umhüllung von REE:Ap NP durch epitaktisches Wachstum von CDHA auf den NP führt zum Ausheilen der Oberflächendefekte. FRET von der Matrix zu den Leuchtzentren in den NP sowie eine gesteigerte Anzahl strahlend relaxierender e^- in den Grundzustand führen zu erhöhter PL und QE des REE:CPC-Komposits.

steigender Dotandenkonzentration. Die höchste PL-Emission von REE:CPC konnte durch Beimischung von 5Eu:HAp bzw. 5Nd:FAP, also Rohpulver mit relativ geringen Kristallitgrößen, erzielt werden. So ist der Prozess des reduzierten Oberflächenquenchings in REE:CPC dominanter als die Auswirkungen, die durch erhöhte Zugabe von lumineszierenden NP erzielt werden.

Die untersuchten photophysikalischen Eigenschaften von Eu:CPC, also τ und η_{tot} , zeigen deutliche Unterschiede zu den Eu:HAp-Ausgangspulvern (Abbildung 8.5). Der analysierte Eu:CPC weist eine signifikant geringere PL-Lebensdauer bei gleichzeitig deutlich erhöhter QE auf. Durch die Umhüllung und somit Ausheilung der Oberflächendefekte der Eu:HAp NP ändern sich dessen Eigenschaften in Bezug auf möglichen Energietransfer zwischen den NP und der CPC-Matrix deutlich. Durch die direkte Verbindung beider Komponenten innerhalb dieses HAp/CPC-Verbundes ist es möglich, dass die optische Anregungsenergie von der Matrix auf die Leuchtzentren in den NP weitergeleitet wird. Durch die Oberflächenumhüllung der NP ist die Oberflächendefektdichte deutlich geringer. Daraus resultiert zum einen die erhöhte PL-Intensität, aber auch die gesteigerte QE. Nach Anregung der e^- in das LB der Leuchtzentren geht weniger viel Energie in Oberflächen-Traps verloren, sondern trägt durch radiative Relaxationsprozesse zur sichtbaren PL im roten Spektralbereich bei. Wie anhand der Analysen

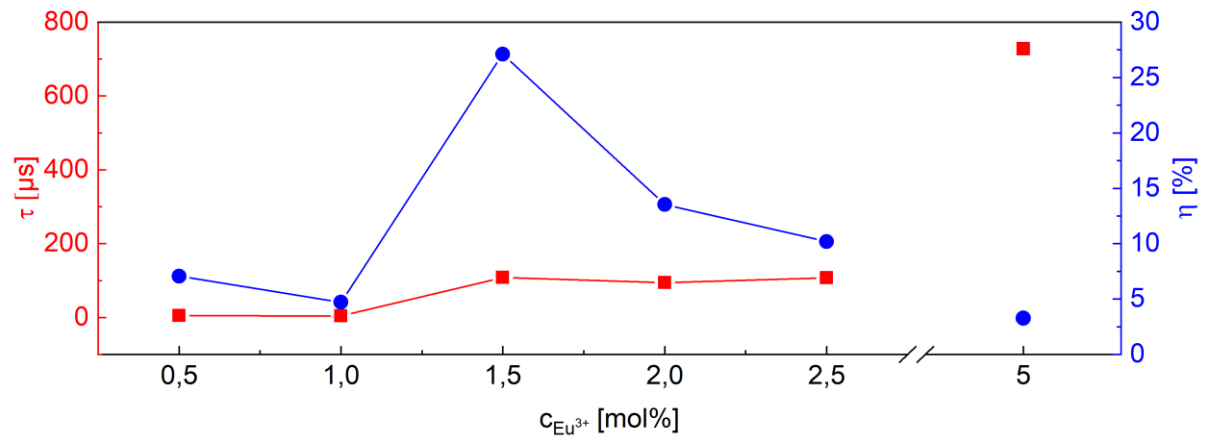


Abbildung 8.5: PL-Lebensdauer τ und QE η von Eu:CPC, dessen lumineszierende Eigenschaften durch Beimischung unterschiedlicher Volumenanteile von 5Eu:HAP hergestellt wurden. Die Untersuchung der photophysikalischen Eigenschaften erfolgte analog zu Eu:HAP.

gezeigt wurde, weisen die Eu^{3+} - bzw. Nd^{3+} -dotierten Knochenzemente, die PL-Eigenschaften ihrer Ausgangspulver auf, also eine PL im sichtbaren als auch im NIR-Bereich auf. CPCs, die mit lumineszierenden REE:Ap NP versetzt sind, zeigen höhere PL-Emissionsintensitäten als die verwendeten REE:Ap-Ausgangspulver. Zur Quantifizierung der photophysikalischen Eigenschaften und der Untersuchung eines Zusammenhangs der unerwartet hohen PL-Intensitäten von REE:CPC wurden beide Zementsysteme hinsichtlich ihrer PL-Lebensdauer τ und QE η_{tot} untersucht. Die gemessenen Parameter sind in Abbildung 8.5 beispielhaft für die am stärksten lumineszierende Reihe von Eu:CPC gezeigt, bei der die PL-Eigenschaften durch Zugabe von 5Eu:HAP eingestellt wurden. Im Fall von Nd:CPC war die Bestimmung von τ und η_{tot} nicht möglich, da zu geringe PL-Intensitäten und zu kurze Lebensdauern zu nicht eindeutig auswertbaren Daten führten. Der Vergleich der PL-Lebensdauer von 5Eu:Ap zu Eu:CPC zeigt signifikante Abweichungen. Die PL-Lebensdauer von Eu:CPC ist deutlich geringer als die des lumineszierenden Rohpulvers 5Eu:HAP. Gleichzeitig zeigt sich ein deutlicher Anstieg der QE für Eu:CPC. Im Fall von 5Eu1,5b ist die QE sogar sieben Mal höher als die des verwendeten Rohpulvers.

Die Nutzung von Eu:HAP und Nd:FAP hat ebenfalls gezeigt, dass diese lumineszierenden NP großen Potential für die Anwendung in der Orthopädie aufweisen. Nach Operationen, bei denen Knochendefekte oder Implantate mit Knochenzemente gefüllt oder fixiert werden, sind zahlreiche Untersuchungen zur Evaluation des Heilungsprozesses nötig. Wie in Abschnitt 2.1.1 bereits beschrieben, werden Knochenzemente daher oft anorganische Substanzen beigemischt, die die Röntgenopazität erhöhen, sodass die Knochenersatzmaterialien im Röntgenbild gut von umliegendem natürlichen Knochenmaterial unterschieden werden können. Nicht nur, dass diese Additive Entzündungs- und Abstoßungsreaktionen im Körper der Patienten hervorrufen, sie

beeinflussen auch die Zementabbindungsreaktion und dessen mechanische Eigenschaften in negativem Umfang. Die hier untersuchten REE:CPC weisen keine für einen Organismus schädlichen Eigenschaften auf, wie Anhand der biologischen Untersuchungen von REE:Ap gezeigt wurde. Durch den Einsatz von REE:Ap als CPC-Zusatz könnten solche Implantatmaterialien mit Hilfe von PL-Tomographie untersucht werden. Dadurch würden auch die Nebenwirkungen von häufigem Einsatz ionisierender Strahlung, wie Röntgenstrahlung, auf die Patienten deutlich verringert werden. Zwar konnte nicht gezeigt werden, dass REE^{3+} aus HAp oder FAp herausgelöst werden, dennoch hätten diese Ionen möglicherweise zusätzlich einen positiven Einfluss auf die Verringerung knochenabbauender Prozesse, wie in Untersuchungen von Barta et al. [132] gezeigt wurde. Weiterhin könnten die co-dotierten REE:Ap wie z.B. Eu:Dy:HAp noch weitere positive Eigenschaften in REE:CPC entfalten. Durch die Einbringung von paramagnetischen Eigenschaften in den Knochenzement könnten Magnetfelder genutzt werden, um Knochenwachstum zu stimulieren. Es kann davon ausgegangen werden, dass REE:Ap NP auf verschiedenste Weise im Körper abgebaut werden können z.B. durch Phagozytose oder Osteoklastenaktivität und damit einhergehender Auflösung durch Säurebildung. Dabei ist nicht mit schädlichen Auswirkungen auf den Organismus zu rechnen, da es sich hier um biokompatible körperähnliche Substanzen handelt. Anschließend ist es denkbar, dass die REE^{3+} den Körper, wie auch im Fall anderer KM-Substanzen, über die Nieren verlassen.

9 ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Arbeit wurden REE³⁺-dotierte lumineszierende, magnetische und luminomagnetische Apatit-Nanopartikel synthetisiert und in Hinblick auf ihre optischen und magnetischen Eigenschaften sowie die daraus resultierende Eignung als biomedizinische Nanopartikel-Kontrastmittel untersucht. Es konnte nachgewiesen werden, dass eine nasschemische Fällung gefolgt von einem hydrothermalen Reifungsschritt eine geeignete Syntheseroute für REE³⁺-dotierte Apatite darstellt. Anhand kristallchemischer Untersuchungen wurde gezeigt, dass die Kristallgitter von HAp und FAp in der Lage sind die Dotanden Eu³⁺, Dy³⁺, Nd³⁺ und Gd³⁺ aufzunehmen, trotz abweichender Valenz und damit verbundener Leerstellenbildung und entstehenden Gitterverzerrungen. Besonders Eu³⁺ und Nd³⁺, die in ihrem Radius wenig von dem des Ca²⁺ abweichen, auf dessen Gitterplatz die Substitution stattfindet, konnten zu fast 100 % entsprechend der während der Synthese eingesetzten REE³⁺-Konzentrationen in das Kristallgitter des CaPs aufgenommen werden. Auch die magnetischen Ionen Dy³⁺ und Gd³⁺ konnten in Apatit substituiert werden. Aufgrund der stärker abweichenden Differenz der Ionenradien zum Wirtsgitter wurde hier jedoch eine Diskriminierung der Dotanden festgestellt, die eine vollständige Inkorporation der eingesetzten Konzentrationen nicht erlaubt. Für geringere Dotandenkonzentrationen, im Fall der co-dotierten Apatite, wurde dies nicht nachgewiesen. Untersuchungen der optischen Eigenschaften von REE:Ap haben gezeigt, dass Dotierungen mit Eu³⁺ respektive Nd³⁺ Lumineszenz in HAp bzw. FAp hervorrufen. Die Lichtemission von Eu³⁺ im roten Spektralbereich sowie die Photolumineszenz von Nd³⁺ im nahen NIR, steigen mit steigender Dotandenkonzentration und münden bei 5 mol% Eu³⁺ und 5 mol% Nd³⁺ in beginnenden Quenchingprozessen. Untersuchungen bei tiefen Temperaturen haben gezeigt, dass Eu³⁺ vorwiegend auf Ca(I)-Gitterplätzen substituiert wird und Nd³⁺ vermehrt auf Ca(II)-Positionen zu finden ist. Darüber hinaus wurde nachgewiesen, dass es möglich ist durch Beimischung lumineszierender REE:Ap in Knochenzement die optischen Eigenschaften dieser Kristallite in das Kompositmaterial zu überführen. Dabei wurde deutlich, dass die optischen Eigenschaften der REE:Ap Kristallite in REE:CPC deutlich verbessert werden. Durch die direkte Verbindung der Nanopartikel im Gefüge des Knochenzements werden Oberflächenquenchingprozesse in den Partikeln verringert, was in erhöhter Lumineszenzemission und gesteigerter Quanteneffizienz resultiert. Die Substitution von REE³⁺, die ein hohes magnetisches Moment aufweisen, wie Dy³⁺ und Gd³⁺, führen in HAp und FAp zu steigenden Magnetisierungen mit steigender Stärke eines extern angelegten Magnetfeldes. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass Dy:HAp und Gd:FAP zu einer

deutlichen Verkürzung der transversalen Relaxationszeiten von Wasserprotonen führen, die sich in Form von dunklen Kontrasten in MR-Bildern zeigen. Die Intensität dieser Kontraste steigt mit zunehmender REE³⁺-Konzentration in den Nanopartikeln, aber auch mit der Konzentration der Partikel in einem Medium selbst. Demzufolge sind REE:Ap geeignet für eine Verwendung als negative T_2 -Kontrastmittel. Die Kombination der optischen und magnetischen Eigenschaften in einem Mischkristall konnte durch co-Dotierungen von Eu³⁺ und Dy³⁺ in HAp oder Nd³⁺ und Gd³⁺ in FAp erreicht werden. Dabei zeigen Eu:Dy:HAp Photolumineszenzemission im roten Wellenlängenbereich. Die Co-dotierung der beiden REE³⁺ zeigt sich als vorteilhaft, da ein Energietransfer von Dy³⁺ auf Eu³⁺ mit resultierender erhöhter Lichtemission bei tiefen Temperaturen festgestellt wurde. MR-Untersuchungen haben die Eignung von Eu:Dy:HAp als T_2 -Kontrastmittel bestätigt, da auch hier dunkle Kontraste hervorgerufen werden. Dasselbe gilt für Nd:Gd:FAp, die ebenfalls hervorragende MR-Eigenschaften zeigen und die transversale Relaxationszeit umgebender Protonen herabsetzen. Verbunden mit ihrer Photolumineszenz, die bei 808 nm im ersten biologischen Fenster angeregt werden kann und bei 1064 sowie 1350 nm im zweiten biologischen Fenster emittiert, sind diese Nanopartikel für die Nutzung im Bereich der Gewebebildgebung gut geeignet.

Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten REE:Ap zeigen Photolumineszenz, Magnetismus oder verkörpern die Kombination beider Eigenschaften in Form von luminomagnetischen Nanopartikeln. Ihre hervorragenden biologischen Eigenschaften führen dazu, dass die synthetisierten REE:Ap geeignete Nanopartikel-Kontrastmittel für die biomedizinische Bildgebung sind. Sie könnten bei der optischen Bildgebung von Zellkulturen zur Nachverfolgung von Zellbewegungen oder im Bereich von MRT-Untersuchungen für die Erkennung z.B. von Krebstumoren genutzt werden. Darüber hinaus verfügen REE:Ap über das Potential multimodaler Kontrastmittel, die ohne die Nutzung ionisierender Strahlung gleichzeitig unter verschiedenen Bildgebungsmodi genutzt werden könnten und dabei sowohl in ihrer Wirkungsweise als auch in ihrem Abbauverhalten für betroffene Patienten bioverträglich sind.

10 LITERATUR- UND QUELLENVERZEICHNIS

- [1] M.J. Kohn, J.F. Rakovan, J.M. Hughes, Phosphates : geochemical, geobiological, and materials importance, Mineralogical Society of America, Washington, DC, 2002.
- [2] S.V. Dorozhkin, Calcium orthophosphates, *Journal of Materials Science* 42(4) (2007) 1061-1095.
- [3] J.Y. Rho, L. Kuhn-Spearing, P. Zioupos, Mechanical properties and the hierarchical structure of bone, *Med Eng Phys* 20(2) (1998) 92-102.
- [4] M. Bohner, Physical and chemical aspects of calcium phosphates used in spinal surgery, *Eur Spine J* 10 Suppl 2 (2001) S114-21.
- [5] A.F. Schilling, W. Linhart, S. Filke, M. Gebauer, T. Schinke, J.M. Rueger, M. Amling, Resorbability of bone substitute biomaterials by human osteoclasts, *Biomaterials* 25(18) (2004) 3963-3972.
- [6] J.C. Elliott, Structure and chemistry of the apatites and other calcium orthophosphates, Elsevier, Amsterdam The Netherlands New York ;, 1994.
- [7] S.V. Dorozhkin, M. Epple, Biological and medical significance of calcium phosphates, *Angew Chem Int Edit* 41(17) (2002) 3130-3146.
- [8] F.H. Albee, Studies in Bone Growth: Triple Calcium Phosphate as a Stimulus to Osteogenesis, *Annals of Surgery* 71(1) (1920) 32-39.
- [9] M. Bohner, Calcium orthophosphates in medicine: from ceramics to calcium phosphate cements, *Injury* 31 (2000) S37-S47.
- [10] M. Bohner, U. Gbureck, J.E. Barralet, Technological issues for the development of more efficient calcium phosphate bone cements: a critical assessment, *Biomaterials* 26(33) (2005) 6423-9.
- [11] E. Fernandez, F.J. Gil, M.P. Ginebra, F.C.M. Driessens, J.A. Planell, S.M. Best, Calcium phosphate bone cements for clinical applications - Part I: Solution chemistry, *J Mater Sci-Mater M* 10(3) (1999) 169-176.
- [12] M. Bohner, H.P. Merkle, P.V. Landuyt, G. Trophardy, J. Lemaitre, Effect of several additives and their admixtures on the physico-chemical properties of a calcium phosphate cement, *J Mater Sci-Mater M* 11(2) (1999) 111-116.
- [13] M. Oda, A. Takeuchi, X. Lin, S. Matsuya, K. Ishikawa, Effects of liquid phase on basic properties of alpha-tricalcium phosphate-based apatite cement, *Dent Mater J* 27(5) (2008) 672-677.
- [14] J. Aberg, E. Pankotai, G. Hulsart Billstrom, M. Weszl, S. Larsson, C. Forster-Horvath, Z. Lacza, H. Engqvist, In vivo evaluation of an injectable premixed radiopaque calcium phosphate cement, *Int J Biomater* 2011 (2011) 232574.
- [15] W.C. Chen, S.M. Hsu, J.H. Ko, C.C. Lin, D.J. Lin, Effects of Bismuth Subgallate on Properties of Calcium Phosphate Bone Cement in Vitro, *Journal of Medical and Biological Engineering* 34(1) (2014) 8-13.
- [16] O. Acarturk, M. Lehmicke, H. Aberman, D. Toms, J.O. Hollinger, M. Fulmer, Bone healing response to an injectable calcium phosphate cement with enhanced radiopacity, *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 86(1) (2008) 56-62.
- [17] J.W. Hoekstra, J.J. van den Beucken, S.C. Leeuwenburgh, G.J. Meijer, J.A. Jansen, Tantalumpentoxide as a radiopacifier in injectable calcium phosphate cements for bone substitution, *Tissue Eng Part C Methods* 17(9) (2011) 907-13.
- [18] F. Chen, C. Liu, Y. Mao, Bismuth-doped injectable calcium phosphate cement with improved radiopacity and potent antimicrobial activity for root canal filling, *Acta Biomater* 6(8) (2010) 3199-207.
- [19] X. Wang, J. Ye, Y. Wang, Influence of a novel radiopacifier on the properties of an injectable calcium phosphate cement, *Acta Biomater* 3(5) (2007) 757-63.

- [20] A. Lopez, M. Montazerolghaem, H. Engqvist, M.K. Ott, C. Persson, Calcium phosphate cements with strontium halides as radiopacifiers, *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 102(2) (2014) 250-9.
- [21] E.J. Boelen, G. Lewis, J. Xu, T. Slots, L.H. Koole, C.S. van Hooy-Corstjens, Evaluation of a highly-radiopaque iodine-containing acrylic bone cement for use in augmentation of vertebral compression fractures, *J Biomed Mater Res A* 86(1) (2008) 76-88.
- [22] L. Hernandez, M. Gurruchaga, I. Goni, Injectable acrylic bone cements for vertebroplasty based on a radiopaque hydroxyapatite. Formulation and rheological behaviour, *J Mater Sci Mater Med* 20(1) (2009) 89-97.
- [23] L. Hernandez, J. Parra, B. Vazquez, A.L. Bravo, F. Colliá, I. Goni, M. Gurruchaga, J. San Roman, Injectable acrylic bone cements for vertebroplasty based on a radiopaque hydroxyapatite. Bioactivity and biocompatibility, *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 88(1) (2009) 103-14.
- [24] S.V. Dorozhkin, Calcium Orthophosphates in Nature, Biology and Medicine, *Materials* 2(2) (2009) 399-498.
- [25] M.I. Kay, R.A. Young, A.S. Posner, Crystal Structure of Hydroxyapatite, *Nature* 204(496) (1964) 1050-&.
- [26] B. Di Bartolo, O. Forte, *Advances in Spectroscopy for Lasers and Sensing*, Springer Netherlands 2006.
- [27] A.F. Holleman, E. Wiberg, N. Wiberg, *Lehrbuch der anorganischen Chemie*, Walter de Gruyter 2007.
- [28] A.F. Holleman, *Anorganische chemie*, 103. Auflage. ed., De Gruyter, Berlin, 2017.
- [29] R.C. Ropp, *Luminescence and the solid state*, 2nd ed., Elsevier, Amsterdam ; Boston, 2004.
- [30] P. Hänninen, H. Härmä, T. Ala-Kleme, *Lanthanide luminescence : photophysical, analytical and biological aspects*, Springer, Berlin ; New York, 2011.
- [31] C.R. Ronda, *Luminescence : from theory to applications*, Wiley-VCH, Weinheim, 2008.
- [32] M.P. Hehlen, M.G. Brik, K.W. Krämer, 50th anniversary of the Judd–Ofelt theory: An experimentalist's view of the formalism and its application, *Journal of Luminescence* 136 (2013) 221-239.
- [33] G. Blasse, B.C. Grabmaier, *Luminescent materials*, Springer-Verlag, Berlin ; New York, 1994.
- [34] E. Wiberg, N. Wiberg, A.F. Holleman, *Anorganische Chemie*, 103. Auflage / ed., De Gruyter, Berlin ; Boston, 2017.
- [35] H.B. Na, I.C. Song, T. Hyeon, *Inorganic Nanoparticles for MRI Contrast Agents*, *Advanced Materials* 21(21) (2009) 2133-2148.
- [36] Y. Cao, L. Xu, Y. Kuang, D. Xiong, R. Pei, Gadolinium-based nanoscale MRI contrast agents for tumor imaging, *Journal of Materials Chemistry B* 5(19) (2017) 3431-3461.
- [37] T.T.Y. Tan, *Rare earth nanotechnology*, 2012.
- [38] O. Dössel, *Bildgebende Verfahren in der Medizin : von der Technik zur medizinischen Anwendung*, Springer, Berlin, 1999.
- [39] S.S. Syamchand, G. Sony, Europium enabled luminescent nanoparticles for biomedical applications, *Journal of Luminescence* 165 (2015) 190-215.
- [40] A. Ashokan, D. Menon, S. Nair, M. Koyakutty, A molecular receptor targeted, hydroxyapatite nanocrystal based multi-modal contrast agent, *Biomaterials* 31(9) (2010) 2606-16.
- [41] R.S. André, E.C. Paris, M.F.C. Gurgel, I.L.V. Rosa, C.O. Paiva-Santos, M.S. Li, J.A. Varela, E. Longo, Structural evolution of Eu-doped hydroxyapatite nanorods monitored by photoluminescence emission, *Journal of Alloys and Compounds* 531 (2012) 50-54.
- [42] C.S. Ciobanu, S.L. Iconaru, F. Massuyeau, L.V. Constantin, A. Costescu, D. Predoi, Synthesis, Structure, and Luminescent Properties of Europium-Doped Hydroxyapatite Nanocrystalline Powders, *Journal of Nanomaterials* 2012 (2012) 1-9.

- [43] R. Jagannathan, M. Kottaisamy, Eu³⁺ Luminescence - a Spectral Probe in M(5)(Po₄)(3)X Apatites (M=Ca or Sr X=F⁻, Cl⁻, Br⁻ or Oh⁻), *J Phys-Condens Mat* 7(44) (1995) 8453-8466.
- [44] P. Yang, Z. Quan, C. Li, X. Kang, H. Lian, J. Lin, Bioactive, luminescent and mesoporous europium-doped hydroxyapatite as a drug carrier, *Biomaterials* 29(32) (2008) 4341-7.
- [45] M.J. Oviedo, O. Contreras, R. Vazquez-Duhalt, G.G. Carbajal-Arizaga, G.A. Hirata, J. McKittrick, Photoluminescence of Europium-Activated Hydroxyapatite Nanoparticles in Body Fluids, *Sci Adv Mater* 4(5-6) (2012) 558-562.
- [46] B. Piriou, D. Fahmi, J. Dexpertghys, A. Taitai, J.L. Lacout, Unusual Fluorescent Properties of Eu-3+ in Oxyapatites, *Journal of Luminescence* 39(2) (1987) 97-103.
- [47] K. Madhukumar, H.K. Varma, M. Komath, T.S. Elias, V. Padmanabhan, C.M.K. Nair, Photoluminescence and thermoluminescence properties of tricalcium phosphate phosphors doped with dysprosium and europium, *B Mater Sci* 30(5) (2007) 527-534.
- [48] O.A. Graeve, R. Kanakala, A. Madadi, B.C. Williams, K.C. Glass, Luminescence variations in hydroxyapatites doped with Eu²⁺ and Eu³⁺ ions, *Biomaterials* 31(15) (2010) 4259-67.
- [49] K. Hasna, S.S. Kumar, M. Komath, M.R. Varma, M.K. Jayaraj, K.R. Kumar, Synthesis of chemically pure, luminescent Eu³⁺ doped HAp nanoparticles: a promising fluorescent probe for in vivo imaging applications, *Phys Chem Chem Phys* 15(21) (2013) 8106-11.
- [50] F. Chen, P. Huang, Y.J. Zhu, J. Wu, C.L. Zhang, D.X. Cui, The photoluminescence, drug delivery and imaging properties of multifunctional Eu³⁺/Gd³⁺ dual-doped hydroxyapatite nanorods, *Biomaterials* 32(34) (2011) 9031-9.
- [51] C. Yang, P. Yang, W. Wang, J. Wang, M. Zhang, J. Lin, Solvothermal synthesis and characterization of Ln (Eu³⁺, Tb³⁺) doped hydroxyapatite, *J Colloid Interface Sci* 328(1) (2008) 203-10.
- [52] X. Zheng, M. Liu, J. Hui, D. Fan, H. Ma, X. Zhang, Y. Wang, Y. Wei, Ln(3+)-doped hydroxyapatite nanocrystals: controllable synthesis and cell imaging, *Phys Chem Chem Phys* 17(31) (2015) 20301-7.
- [53] L.V. Constantin, S. Iconaru, C.S. Ciobanu, Europium Doped Hydroxyapatite for Applications in Environmental Field, *Rom Rep Phys* 64(3) (2012) 788-794.
- [54] C.L. Popa, C.S. Ciobanu, S.L. Iconaru, M. Stan, A. Dinischiotu, C.C. Negrila, M. Motelica-Heino, R. Guegan, D. Predoi, Systematic investigation and in vitro biocompatibility studies on mesoporous europium doped hydroxyapatite, *Cent Eur J Chem* 12(10) (2014) 1032-1046.
- [55] K. Binnemans, Interpretation of europium(III) spectra, *Coordination Chemistry Reviews* 295 (2015) 1-45.
- [56] M. Gaft, R. Reisfeld, G. Panczer, S. Shoval, B. Champagnon, G. Boulon, Eu³⁺ luminescence in high-symmetry sites of natural apatite, *Journal of Luminescence* 72-4 (1997) 572-574.
- [57] P. Martin, G. Carlot, A. Chevarier, C. Den-Auwer, G. Panczer, Mechanisms involved in thermal diffusion of rare earth elements in apatite, *J Nucl Mater* 275(3) (1999) 268-276.
- [58] F.R.O. Silva, N.B. de Lima, A.H.A. Bressiani, L.C. Courrol, L. Gomes, Synthesis, characterization and luminescence properties of Eu³⁺-doped hydroxyapatite nanocrystal and the thermal treatment effects, *Optical Materials* 47 (2015) 135-142.
- [59] A. Al-Kattan, P. Dufour, J. Dexpert-Ghys, C. Drouet, Preparation and Physicochemical Characteristics of Luminescent Apatite-Based Colloids, *J Phys Chem C* 114(7) (2010) 2918-2924.
- [60] A. Al-Kattan, V. Santran, P. Dufour, J. Dexpert-Ghys, C. Drouet, Novel contributions on luminescent apatite-based colloids intended for medical imaging, *J Biomater Appl* 28(5) (2014) 697-707.

- [61] R.J. Wiglusz, A. Bednarkiewicz, W. Streck, Synthesis and optical properties of Eu³⁺ ion doped nanocrystalline hydroxyapatites embedded in PMMA matrix, *J Rare Earth* 29(12) (2011) 1111-1116.
- [62] A. Nikolaev, I. Kolesnikov, O. Frank-Kamenetskaya, M. Kuz'mina, Europium concentration effect on characteristics and luminescent properties of hydroxyapatite nanocrystalline powders, *J Mol Struct* 1149 (2017) 323-331.
- [63] R.C. Ohlmann, K.B. Steinbruegge, R. Mazelsky, Spectroscopic and Laser Characteristics of Neodymium-Doped Calcium Fluorophosphate, *Appl Optics* 7(5) (1968) 905-914.
- [64] R. Mazelsky, R.C. Ohlmann, Steinbruegge, Crystal Growth of a New Laser Material Fluorapatite, *J Electrochem Soc* 115(1) (1968) 68-70.
- [65] K.B. Steinbruegge, G.W. Roland, N.T. Melamed, R. Mazelsky, E.P. Riedel, R.H. Hopkins, T. Henningsen, Laser Properties of Nd³⁺ and Ho³⁺ Doped Crystals with Apatite Structure, *Appl Optics* 11(5) (1972) 999-1012.
- [66] F.M. Ryan, R.W. Warren, R.H. Hopkins, J. Murphy, Selective Site Laser Excitation and ESR Studies of Nd³⁺ Ions in Ca₅(PO₄)₃F, *J Electrochem Soc* 125(9) (1978) 1493-1498.
- [67] D.L. Corker, Neodymium-Doped Sr-5(PO₄)₃F and Sr-5(Vo₄)₃F, *Acta Crystallogr C* 51 (1995) 549-551.
- [68] D.P. Devor, L.G. Deshazer, Evidence of Nd-Yag Quantum Efficiency Dependence on Nonequivalent Crystal-Field Effects, *Opt Commun* 46(2) (1983) 97-102.
- [69] J.B. Gruber, C.A. Morrison, M.D. Seltzer, A.O. Wright, M.P. Nadler, T.H. Allik, J.A. Hutchinson, B.H.T. Chai, Site-selective excitation and polarized absorption spectra of Nd³⁺ in Sr₅(PO₄)₃F and Ca₅(PO₄)₃F, *J Appl Phys* 79(3) (1996) 1746-1758.
- [70] M.E. Fleet, Y.M. Pan, Site Preference of Nd in Fluorapatite [Ca-10(PO₄)₆F-2], *Journal of Solid State Chemistry* 112(1) (1994) 78-81.
- [71] B. del Rosal, A. Pérez-Delgado, M. Misiak, A. Bednarkiewicz, A.S. Vanetsev, Y. Orlovskii, D.J. Jovanović, M.D. Dramićanin, U. Rocha, K. Upendra Kumar, C. Jacinto, E. Navarro, E. Martín Rodríguez, M. Pedroni, A. Speghini, G.A. Hirata, I.R. Martín, D. Jaque, Neodymium-doped nanoparticles for infrared fluorescence bioimaging: The role of the host, *J Appl Phys* 118(14) (2015) 143104.
- [72] L.C. Mimun, G. Ajithkumar, M. Pokhrel, B.G. Yust, Z.G. Elliott, F. Pedraza, A. Dhanale, L. Tang, A.L. Lin, V.P. Dravid, D.K. Sardar, Bimodal Imaging Using Neodymium Doped Gadolinium Fluoride Nanocrystals with Near-Infrared to Near-Infrared Downconversion Luminescence and Magnetic Resonance Properties, *J Mater Chem B Mater Biol Med* 1(41) (2013) 5702-5710.
- [73] B. del Rosal, U. Rocha, E.C. Ximendes, E. Martín Rodríguez, D. Jaque, J.G. Solé, Nd³⁺ ions in nanomedicine: Perspectives and applications, *Optical Materials* 63 (2017) 185-196.
- [74] B. Liu, C. Li, P. Yang, Z. Hou, J. Lin, 808-nm-Light-Excited Lanthanide-Doped Nanoparticles: Rational Design, Luminescence Control and Theranostic Applications, *Adv Mater* 29(18) (2017).
- [75] Y. Qin, Z. Dong, D. Zhou, Y. Yang, X. Xu, J. Qiu, Modification on populating paths of β-NaYF₄:Nd/Yb/Ho@SiO₂@Ag core/double-shell nanocomposites with plasmon enhanced upconversion emission, *Optical Materials Express* 6(6) (2016).
- [76] Y.F. Wang, G.Y. Liu, L.D. Sun, J.W. Xiao, J.C. Zhou, C.H. Yan, Nd³⁺-Sensitized Upconversion Nanophosphors: Efficient In Vivo Bioimaging Probes with Minimized Heating Effect, *Acs Nano* 7(8) (2013) 7200-7206.
- [77] Y. Li, C.P. Ooi, C. Philip Hong Ning, K. Aik Khor, Synthesis and Characterization of Neodymium(III) and Gadolinium(III)-Substituted Hydroxyapatite as Biomaterials, *International Journal of Applied Ceramic Technology* 6(4) (2009) 501-512.
- [78] S.P. Victor, W. Paul, M. Jayabalan, C.P. Sharma, Supramolecular hydroxyapatite complexes as theranostic near-infrared luminescent drug carriers, *CrystEngComm* 16(38) (2014) 9033-9042.

- [79] J. Jacob, B. Baker, R.G. Bryant, D.S. Cafiso, Distance estimates from paramagnetic enhancements of nuclear relaxation in linear and flexible model peptides, *Biophys J* 77(2) (1999) 1086-1092.
- [80] M. Norek, J.A. Peters, MRI contrast agents based on dysprosium or holmium, *Prog Nucl Magn Reson Spectrosc* 59(1) (2011) 64-82.
- [81] N. Bloembergen, E.M. Purcell, R.V. Pound, Relaxation Effects in Nuclear Magnetic Resonance Absorption, *Physical Review* 73(7) (1948) 679-712.
- [82] Q.L. Vuong, S. Van Doorslaer, J.L. Bridot, C. Argente, G. Alejandro, R. Hermann, S. Disch, C. Mattea, S. Stapf, Y. Gossuin, Paramagnetic nanoparticles as potential MRI contrast agents: characterization, NMR relaxation, simulations and theory, *Magn Reson Mater Phy* 25(6) (2012) 467-478.
- [83] H. Shokrollahi, Contrast agents for MRI, *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 33(8) (2013) 4485-97.
- [84] W. Xu, K. Kattel, J.Y. Park, Y. Chang, T.J. Kim, G.H. Lee, Paramagnetic nanoparticle T1 and T2 MRI contrast agents, *Phys Chem Chem Phys* 14(37) (2012) 12687-700.
- [85] T. Tegafaw, W. Xu, M.W. Ahmad, J.S. Baeck, Y. Chang, J.E. Bae, K.S. Chae, T.J. Kim, G.H. Lee, Dual-mode T1 and T2 magnetic resonance imaging contrast agent based on ultrasmall mixed gadolinium-dysprosium oxide nanoparticles: synthesis, characterization, and in vivo application, *Nanotechnology* 26(36) (2015) 365102.
- [86] Z. Liu, Q. Wang, S. Yao, L. Yang, S. Yu, X. Feng, F. Li, Synthesis and characterization of Tb³⁺/Gd³⁺ dual-doped multifunctional hydroxyapatite nanoparticles, *Ceramics International* 40(2) (2014) 2613-2617.
- [87] R. Meenambal, P. Poojar, S. Geethanath, K. Sanjeevi, Structural insights in Dy³⁺-doped β -Tricalcium phosphate and its multimodal imaging characteristics, *Journal of the American Ceramic Society* 100(5) (2017) 1831-1841.
- [88] J.Y. Park, M.J. Baek, E.S. Choi, S. Woo, J.H. Kim, T.J. Kim, J.C. Jung, K.S. Chae, Y. Chang, G.H. Lee, Paramagnetic Ultrasmall Gadolinium Oxide Nanoparticles as Advanced T-1 MR1 Contrast Agent: Account for Large Longitudinal Relaxivity, Optimal Particle Diameter, and In Vivo T-1 MR Images, *Acs Nano* 3(11) (2009) 3663-3669.
- [89] K. Kattel, J.Y. Park, W. Xu, H.G. Kim, E.J. Lee, B.A. Bony, W.C. Heo, S. Jin, J.S. Baeck, Y. Chang, T.J. Kim, J.E. Bae, K.S. Chae, G.H. Lee, Paramagnetic dysprosium oxide nanoparticles and dysprosium hydroxide nanorods as T(2) MRI contrast agents, *Biomaterials* 33(11) (2012) 3254-61.
- [90] G.K. Das, N.J. Johnson, J. Cramen, B. Blasiak, P. Latta, B. Tomanek, F.C. van Veggel, NaDyF₄ Nanoparticles as T2 Contrast Agents for Ultrahigh Field Magnetic Resonance Imaging, *J Phys Chem Lett* 3(4) (2012) 524-9.
- [91] M.J. Baek, J.Y. Park, W.L. Xu, K. Kattel, H.G. Kim, E.J. Lee, A.K. Patel, J.J. Lee, Y.M. Chang, T.J. Kim, J.E. Bae, K.S. Chae, G.H. Lee, Water-Soluble MnO Nanocolloid for a Molecular T-1 MR Imaging: A Facile One-Pot Synthesis, In vivo T-1 MR Images, and Account for Relaxivities, *Acs Appl Mater Inter* 2(10) (2010) 2949-2955.
- [92] F.Q. Hu, Q.J. Jia, Y.L. Li, M.Y. Gao, Facile synthesis of ultrasmall PEGylated iron oxide nanoparticles for dual-contrast T-1- and T-2-weighted magnetic resonance imaging, *Nanotechnology* 22(24) (2011).
- [93] S.S. Syamchand, G. Sony, Multifunctional hydroxyapatite nanoparticles for drug delivery and multimodal molecular imaging, *Microchim Acta* 182(9-10) (2015) 1567-1589.
- [94] A. Ashokan, G.S. Gowd, V.H. Somasundaram, A. Bhupathi, R. Peethambaran, A.K. Unni, S. Palaniswamy, S.V. Nair, M. Koyakutty, Multifunctional calcium phosphate nano-contrast agent for combined nuclear, magnetic and near-infrared in vivo imaging, *Biomaterials* 34(29) (2013) 7143-57.
- [95] G. Chen, H. Qiu, P.N. Prasad, X. Chen, Upconversion nanoparticles: design, nanochemistry, and applications in theranostics, *Chem Rev* 114(10) (2014) 5161-214.

- [96] M.-H. Chen, T. Yoshioka, T. Ikoma, N. Hanagata, F.-H. Lin, J. Tanaka, Photoluminescence and doping mechanism of theranostic $\text{Eu}^{3+}/\text{Fe}^{3+}$ -dual-doped hydroxyapatite nanoparticles, *Science and Technology of Advanced Materials* 15(5) (2016) 055005.
- [97] S.K. Mishra, S. Kannan, A Bimetallic Silver-Neodymium Theranostic Nanoparticle with Multimodal NIR/MRI/CT Imaging and Combined Chemo-photothermal Therapy, *Inorg Chem* 56(19) (2017) 12054-12066.
- [98] F. Chen, P. Huang, Y.J. Zhu, J. Wu, D.X. Cui, Multifunctional $\text{Eu}^{3+}/\text{Gd}^{3+}$ dual-doped calcium phosphate vesicle-like nanospheres for sustained drug release and imaging, *Biomaterials* 33(27) (2012) 6447-55.
- [99] D. Gopi, S. Sathishkumar, A. Karthika, L. Kavitha, Development of $\text{Ce}^{3+}/\text{Eu}^{3+}$ Dual-Substituted Hydroxyapatite Coating on Surgical Grade Stainless Steel for Improved Antimicrobial and Bioactive Properties, *Industrial & Engineering Chemistry Research* 53(52) (2014) 20145-20153.
- [100] S. Som, P. Mitra, V. Kumar, V. Kumar, J.J. Terblans, H.C. Swart, S.K. Sharma, The energy transfer phenomena and colour tunability in $\text{Y}_2\text{O}_3:\text{Eu}^{3+}/\text{Dy}^{3+}$ micro-fibers for white emission in solid state lighting applications, *Dalton Trans* 43(26) (2014) 9860-71.
- [101] G.A. Kumar, N.R. Balli, M. Kailasnath, L.C. Mimun, C. Dannangoda, K.S. Martirosyan, C. Santhosh, D.K. Sardar, Spectroscopic and magnetic properties of neodymium doped in GdPO_4 sub-micron-stars prepared by solvothermal method, *Journal of Alloys and Compounds* 672 (2016) 668-673.
- [102] Y. Feng, Q. Xiao, Y. Zhang, F. Li, Y. Li, C. Li, Q. Wang, L. Shi, H. Lin, Neodymium-doped NaHoF_4 nanoparticles as near-infrared luminescent/ T_2 -weighted MR dual-modal imaging agents in vivo, *J. Mater. Chem. B* 5(3) (2017) 504-510.
- [103] B. Kanter, M. Geffers, A. Ignatius, U. Gbureck, Control of in vivo mineral bone cement degradation, *Acta Biomaterialia* 10(7) (2014) 3279-3287.
- [104] E. Landi, A. Tampieri, G. Celotti, S. Sprio, Densification behaviour and mechanisms of synthetic hydroxyapatites, *J Eur Ceram Soc* 20(14-15) (2000) 2377-2387.
- [105] Jenkins, Ron, R. L. Snyder, *Introduction to X-Ray Powder Diffractometry*, 1996.
- [106] R. Pang, C. Li, L. Shi, Q. Su, A novel blue-emitting long-lasting prolyphosphate phosphor $\text{Sr}_2\text{P}_2\text{O}_7:\text{Eu}^{2+}, \text{Y}^{3+}$, *J Phys Chem Solids* 70(2) (2009) 303-306.
- [107] S. Buddhudu, M. Morita, S. Murakami, D. Rau, Temperature-dependent luminescence and energy transfer in europium and rare earth codoped nanostructured xerogel and sol-gel silica glasses, *Journal of Luminescence* 83-4 (1999) 199-203.
- [108] F. Schlenk, S. Werner, M. Rabel, F. Jacobs, C. Bergemann, J.H. Clement, D. Fischer, Comprehensive analysis of the in vitro and ex ovo hemocompatibility of surface engineered iron oxide nanoparticles for biomedical applications, *Archives of Toxicology* (2017) 1-16.
- [109] V. Hamburger, H.L. Hamilton, A series of normal stages in the development of the chick embryo, *Journal of morphology* 88(1) (1951) 49-92.
- [110] National Institute of Environmental Health Sciences, ICCVAM Test Method Evaluation Report: Current Validation Status of In Vitro Test Methods Proposed for Identifying Eye Injury Hazard Potential of Chemicals and Products. Appendix B3, NIH Publication No. 10-7553 (2010).
- [111] S. Koutsopoulos, *Synthesis and Characterization of Hydroxyapatite Crystals: A Review Study on the Analytical Methods*, 2002.
- [112] F. Freund, R. M. Knobel, *Distribution of Fluorine in Hydroxyapatite Studied by Infrared Spectroscopy*, 1977.
- [113] A. Yasukawa, K. Kandori, H. Tanaka, K. Gotoh, Preparation and structure of carbonated calcium hydroxyapatite substituted with heavy rare earth ions, *Materials Research Bulletin* 47(5) (2012) 1257-1263.

- [114] A. Yasukawa, K. Gotoh, H. Tanaka, K. Kandori, Preparation and structure of calcium hydroxyapatite substituted with light rare earth ions, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* 393 (2012) 53-59.
- [115] E.J. Kim, S.-W. Choi, S.-H. Hong, Synthesis and Photoluminescence Properties of Eu³⁺-Doped Calcium Phosphates, *Journal of the American Ceramic Society* 90(9) (2007) 2795-2798.
- [116] A. Doat, F. Pellé, N. Gardant, A. Lebugle, Synthesis of luminescent bioapatite nanoparticles for utilization as a biological probe, *Journal of Solid State Chemistry* 177(4-5) (2004) 1179-1187.
- [117] A. Ruffini, S. Sprio, L. Preti, A. Tampieri, Synthesis of Nanostructured Hydroxyapatite via Controlled Hydrothermal Route, 2019.
- [118] I.S. Neira, Y.V. Kolen'ko, O.I. Lebedev, G. Van Tendeloo, H.S. Gupta, F. Guitian, M. Yoshimura, An Effective Morphology Control of Hydroxyapatite Crystals via Hydrothermal Synthesis, *Cryst Growth Des* 9(1) (2009) 466-474.
- [119] S. Fischer, N.D. Bronstein, J.K. Swabeck, E.M. Chan, A.P. Alivisatos, Precise Tuning of Surface Quenching for Luminescence Enhancement in Core-Shell Lanthanide-Doped Nanocrystals, *Nano Lett* 16(11) (2016) 7241-7247.
- [120] M. Long, F. Hong, W. Li, F. Li, H. Zhao, Y. Lv, H. Li, F. Hu, L. Sun, C. Yan, Z. Wei, Size-dependent microstructure and europium site preference influence fluorescent properties of Eu³⁺-doped Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂ nanocrystal, *Journal of Luminescence* 128(3) (2008) 428-436.
- [121] F. Chen, Y.J. Zhu, K.H. Zhang, J. Wu, K.W. Wang, Q.L. Tang, X.M. Mo, Europium-doped amorphous calcium phosphate porous nanospheres: preparation and application as luminescent drug carriers, *Nanoscale Res Lett* 6(1) (2011) 67.
- [122] R. Ternane, M. Trabelsi-Ayedi, N. Kbir-Ariguib, B. Piriou, Luminescent properties of Eu³⁺ in calcium hydroxyapatite, *Journal of Luminescence* 81(3) (1999) 165-170.
- [123] B.C. Barja, P.F. Aramendia, Luminescent Eu(III) hybrid materials for sensor applications, *Photochem Photobiol Sci* 7(11) (2008) 1391-9.
- [124] A. Aebischer, F. Gumy, J.C.G. Bunzli, Intrinsic quantum yields and radiative lifetimes of lanthanide tris(dipicolinates), *Physical Chemistry Chemical Physics* 11(9) (2009) 1346-1353.
- [125] M. Gaft, R. Reisfeld, G. Panczer, G. Boulon, S. Shoval, B. Champagnon, Accommodation of rare-earths and manganese by apatite, *Optical Materials* 8(1-2) (1997) 149-156.
- [126] G. Blasse, Influence of Local Charge Compensation on Site Occupation and Luminescence of Apatites, *Journal of Solid State Chemistry* 14(2) (1975) 181-184.
- [127] P.E. Mackie, R.A. Young, Location of Nd Dopant in Fluorapatite, Ca₅(PO₄)₃F-Nd, *J Appl Crystallogr* 6(Feb1) (1973) 26-31.
- [128] S. Biju, M. Harris, L. Vander Elst, M. Wolberg, C. Kirschhock, T.N. Parac-Vogt, Multifunctional beta-NaGdF₄:Ln(3+) (Ln = Yb, Er, Dy) nanoparticles with NIR to visible upconversion and high transverse relaxivity: a potential bimodal contrast agent for high-field MRI and optical imaging, *Rsc Adv* 6(66) (2016) 61443-61448.
- [129] W.L. Xu, B.A. Bony, C.R. Kim, J.S. Baeck, Y.M. Chang, J.E. Bae, K.S. Chae, T.J. Kim, G.H. Lee, Mixed lanthanide oxide nanoparticles as dual imaging agent in biomedicine, *Sci Rep-Uk* 3 (2013).
- [130] L.D. Esposti, F. Carella, A. Adamiano, A. Tampieri, M. Iafisco, Calcium phosphate-based nanosystems for advanced targeted nanomedicine, *Drug Dev Ind Pharm* 44(8) (2018) 1223-1238.
- [131] M. Neumeier, L.A. Hails, S.A. Davis, S. Mann, M. Epple, Synthesis of fluorescent core-shell hydroxyapatite nanoparticles, *J. Mater. Chem.* 21(4) (2011) 1250-1254.
- [132] C.A. Barta, K. Sachs-Barrable, J. Jia, K.H. Thompson, K.M. Wasan, C. Orvig, Lanthanide containing compounds for therapeutic care in bone resorption disorders, *Dalton Trans* (43) (2007) 5019-30.

11 ANHANG

Tabelle A1: ATR-FTIR-Schwingungen von HAp und FAp und deren Zuordnungen nach Koutsopoulos et al. [111] und Freund et al. [112], P bezeichnet Peaks und S Schultern.

Schwingungen HAp [cm ⁻¹]	Schwingungen FAp HAp [cm ⁻¹]	Zuordnung
470,23 (P)	471,7 (P)	zweifach entartete Biegeschwingung ν_{2a} P-O-P der Phosphatgruppe
560,9 (P)	563,8 (P)	dreifach entartete Biegeschwingung ν_{4c} P-O-P der Phosphatgruppe
600,6 (P)	602,0 (P)	dreifach entartete Biegeschwingung ν_{4a} P-O-P der Phosphatgruppe
630,3 (P)	--	Librationsschwingung ν_L der Hydroxylgruppe
--	746,5 (P)	Librationsschwingung der Hydroxylgruppe
961,8 (P)	964,6 (P)	Nicht-entartete symmetrische Streckschwingung ν_1 der P-O-Bindung der Phosphatgruppe
1022,7 (P)	1028,4 (P)	Kristallfehler und HPO_4^{2-} -Gruppen in nichtstöchiometrischem HAp
1062,4 (S)	1069,4 (S)	HPO_4^{2-} -Gruppen
1089,3 (P)	1094,9 (P)	Dreifach entartete asymmetrische Streckschwingung ν_{3a} der P-O-Bindung der Phosphatgruppe
3000-3800 (P)	3000-3800 (P)	Absorbierte Wassermoleküle
--	3538,4 (P)	Streckschwingung ν_s der Hydroxylgruppe
3570,9 (P)	--	Streckschwingung ν_s der Hydroxylgruppe

Tabelle A2: Chemische Zusammensetzung von REE:Ap mit REE=Eu³⁺, Dy³⁺, Nd³⁺, Gd³⁺.

	$c_{REE^{3+}}$ [mol]	$c_{Ca^{2+}}$ [mol]	$c_{P^{5+}}$ [mol]	$c_{Eu^{3+}}$ [mol%]	$c_{Dy^{3+}}$ [mol%]	$c_{Nd^{3+}}$ [mol%]	$c_{Gd^{3+}}$ [mol%]	$\frac{Ca}{P}$	$\frac{(Ca + REE)}{P}$
HAp	0	10,2	6,06	-	-	-	-	1,68	1,68
	0,5	9,88	5,84	0,46	-	-	-	1,69	1,69
Eu:HAp	1	9,76	5,89	0,92	-	-	-	1,66	1,66
	1,5	9,7	5,83	1,34	-	-	-	1,66	1,67
	2	9,61	5,89	1,82	-	-	-	1,63	1,63
	5	9,11	5,89	4,83	-	-	-	1,55	1,55
	10	8,42	5,87	9,87	-	-	-	1,43	1,45
	0,5	9,76	5,79	-	0,2	-	-	1,69	1,69
Dy:HAp	1	9,73	5,87	-	0,53	-	-	1,66	1,66
	1,5	9,82	5,97	-	0,92	-	-	1,64	1,65
	2	9,66	5,83	-	0,94	-	-	1,66	1,66
	5	9,17	5,68	-	2,64	-	-	1,61	1,62
	10	8,59	5,33	-	2,8	-	-	1,61	1,62
Eu:Dy:H	0,5:1,5	10,27	6,3	0,4	1,11	-	-	1,63	1,63
	1:1	9,54	5,8	0,88	0,83	-	-	1,64	1,65
	1,5:0,5	9,7	6,06	1,37	0,48	-	-	1,60	1,60
FAp	0	10,51	6,26	-	-	-	-	1,68	1,68
	0,5	10,28	6,13	-	-	0,49	-	1,68	1,68
Nd:FAp	1	10,84	6,59	-	-	1,04	-	1,64	1,65
	1,5	10,28	6,2	-	-	1,48	-	1,66	1,66
	2	10,38	6,37	-	-	2	-	1,63	1,63
	5	9,64	6,21	-	-	5,05	-	1,55	1,56
	10	9,6	6,77	-	-	10,83	-	1,42	1,43
	0,5	10,96	6,55	-	-	-	0,41	1,67	1,67
Gd:FAp	1	10,69	6,43	-	-	-	0,8	1,66	1,66
	1,5	10,43	6,37	-	-	-	1,2	1,64	1,64
	2	10,5	6,37	-	-	-	1,56	1,65	1,65
	5	9,95	6,39	-	-	-	4	1,56	1,56
	10	9,58	6,71	-	-	-	8,39	1,43	1,44

Nd:Gd:F	0,5:1,5	10,56	6,44	-	-	0,51	1,19	1,64	1,64
	1:1	10,98	6,83	-	-	1,08	0,83	1,61	1,61
	1,5:0,5	10,82	6,67	-	-	1,56	0,41	1,62	1,63

Tabelle A3: Analyse der Gitterplatzbelegung von Eu^{3+} in HAp am Beispiel von 2Eu:HAp bei 5K sowie Zuordnung der optischen Übergänge zu typischen Gitterplatzsymmetrien [46, 56, 122]. Dabei bezeichnet P die Form der Subaufspaltung als klar erkennbaren Peak oder P_{br} , als breiten Peak, S steht für Schulter.

Übergang	Lage [nm]	Signalform	Intensität [%]	Gitterplatz
${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_0$	573,20	S		Ca(II) trans
	575,30	P	8,3	Ca(I)
	578,00	S		Ca(II) trans
	580,40	P	10,2	Ca(I)
${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_1$	587,60	P	21,1	Ca(I)
	590,30	S		Ca(I)
	591,70	P	23,0	Ca(I)
	594,80	P	18,9	Ca(II) trans
	597,20	P	15,3	Ca(II) cis
${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_2$	611,50	P	84,6	Ca(II) tans
	618,00	P	100	Ca(I)
	622,80	S		Ca(II) trans
	627,90	P	21,1	Ca(II) trans
${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_3$	651,10	P_{br}	4,5	Ca(I)
	653,50	P_{br}	4,6	Ca(I)
${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_4$	684,50	P	17,2	-
	689,60	P	12,8	-
	694,40	S		-
	699,50	P	32,5	Ca(I)
	702,50	P	26,7	-
	706,90	S		-

Tabelle A4: Analyse der Gitterplatzbelegung von Nd^{3+} in FAp am Beispiel von 2Nd:FAp bei 5K sowie Zuordnung der optischen Übergänge zu typischen Gitterplatzsymmetrien.

Übergang	Lage [nm]	Signalform	Intensität [%]
${}^4F_{3/2} \rightarrow {}^4I_{9/2}$	865,94	S	46,05
	870,00	S	84,75
	873,79	P	100,00
	876,86	P	82,83
	881,00	P	84,75
	883,68	S	79,12
	892,20	P	64,01
	899,36	P	49,80
	908,57	P	55,63
	918,78	S	20,41
${}^4F_{3/2} \rightarrow {}^4I_{11/2}$	1047,40	S	17,23
	1049,37	S	22,46
	1052,64	P	100,00
	1057,21	P	39,08
	1063,00	P	67,65
	1064,50	P	48,14
	1067,80	P	28,84
	1070,40	P	25,91
	1075,45	P	21,21
	1079,65	P	22,40
1083,72	P	24,78	
${}^4F_{3/2} \rightarrow {}^4I_{13/2}$	1315,77	P	2,32
	1320,95	S	3,05
	1322,24	S	4,36
	1326,12	P	8,37
	1335,17	P	5,76
	1342,93	P	7,42
	1346,49	P	2,44

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Ap	Apatit, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH}, \text{F}, \text{Cl})_2$
HAp	Hydroxylapatit, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$
FAp	Fluorapatit, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$
CaP	Calciumphosphate
REE	Rare Earth Elements, Elemente der seltenen Erden
NP	Nanopartikel
KM	Kontrastmittel
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
CT	Computertomographie
CPC	Calciumphosphat-Knochenzemente
CDHA	Calcium-defizitärer Hydroxylapatit, $\text{Ca}_{10-x}(\text{HPO}_4)_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{OH}, \text{F}, \text{Cl})_{2-x}$
TCP	Tricalciumphosphat, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$
PL	Photolumineszenz
PLE	Photolumineszenz-Anregung
VB	Valenzband
LB	Leitungsband
DCPL	Down Conversion Photoluminescence
UCPL	Up Conversion Photoluminescence
ESA	Excited State Absorption
FRET	Förster-Resonanzenergietransfer
ET	Energietransfer
QE	Quanteneffizienz
PL-LD	Photolumineszenz-Lebensdauer
KQ	Konzentrationsquenching
XRD	Röntgendiffraktometrie
ATR-FTIR	Fourier-transformierte Infrarotspektroskopie
TEM	Transmissionselektronenmikroskopie
ICP	Spektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma
VSM	Schwingmagnetometrie
TR	Wiederholungszeiten
TE	Echozeit

HET-CAV	hen's egg test on the chick area Vasculosa, Hühnereitest
WFI	Wasser für Injektionszwecke
PEI	Polyethylenimin

SYMBOLVERZEICHNIS

λ_{ex}	Anregungswellenlänge
λ_{em}	Emissionswellenlänge
E_{ex}	Anregungsenergie
E_{em}	Emissionsenergie
$h\nu$	Plancksches Wirkungsquantum
E_0	Grundzustand
S	Sensitizer
A	Aktivator
e^-	Elektron
R_c	Kritischer Abstand
I	Intensität
t	Zeit
η	Quanteneffizienz
η_{tot}	Totale Quanteneffizienz
η_{intr}	Intrinsische Quanteneffizienz
k_{rad}	Strahlungskonstante
k_{obs}	Gemessene Relaxationsrate
τ	Photolumineszenz-Lebensdauer
τ_{av}	Durchschnittliche Photolumineszenz-Lebensdauer
τ_{rad}	Berechnete strahlenden Lebensdauer
τ_{obs}	Gemessene strahlende Lebensdauer
μ_{mag}	Magnetisches Moment
B	Äußeres Magnetfeld
ω_0	Präzessionswinkelgeschwindigkeit
f_0	Larmorfrequenz
M	Magnetisierung
M_z	Magnetisierung in z-Richtung
M_0	Magnetisierung im thermischen Gleichgewicht
M_T	Transversale Magnetisierung
T_1	Longitudinale Relaxationszeitkonstante
T_2	Transversale Relaxationszeitkonstante
r_1	Longitudinale Relaxivität

r_2	Transversale Relaxivität
c	Konzentration
X_c	Kristallinität
D	Kristallitgröße
θ	Strahlungswinkel eines XRD Beugungsreflexes
ΔG_c	Freie Gibbsche Energie
H	Magnetische Feldstärke

PUBLIKATIONSLISTE

1. „Photoluminescent Eu^{3+} -Doped Calcium Phosphate Bone Cement and Its Mechanical Properties“
A. Oesterle, A. V. Boehm, F. A. Müller
Materials **11** (2018) 1610
2. „Paramagnetic, NIR-luminescent Nd^{3+} - and Gd^{3+} -doped fluorapatite as contrast agent for multimodal biomedical imaging“
A. Tesch, R. Röder, M. Zapf, C. Ronning, P. Warncke, D. Fischer, K.-H. Herrmann, J. R. Reichenbach, F. A. Müller
Journal of the American Ceramic Society **101** (2018) 4441-4446
3. „The Mechanical Properties of Biocompatible Apatite Bone Cement Reinforced with Chemically Activated Carbon Fibers“
A. V. Boehm, S. Meininger, A. Tesch, U. Gbureck, F. A. Müller
Materials **11** (2018) 192
4. „Luminomagnetic Eu^{3+} - and Dy^{3+} -doped hydroxyapatite for multimodal imaging“
A. Tesch, C. Wenisch, K.-H. Herrmann, J. R. Reichenbach, P. Warncke, D. Fischer, F. A. Müller
Materials Science and Engineering C **81** (2017) 422-431

FACHVORTRÄGE

1. „ Eu^{3+} - Dy^{3+} -doped hydroxyapatite as multimodal nanoparticle contrast agent“
28th Annual Conference of the European Society for Biomaterials (ESB), 4. bis 8. September 2017, Athen, Griechenland
2. “Luminomagnetic $\text{Eu}^{3+}/\text{Dy}^{3+}$ -doped hydroxyapatite for multimodal imaging”
28th Annual Meeting of the International Society for Ceramics in Medicine, 18. bis 21. Oktober 2016, Charlotte, North Carolina, USA

POSTER

1. „Luminescence of $\text{Eu}^{3+}/\text{Dy}^{3+}$ -doped hydroxyapatite ceramics“
A. Tesch, C. Wenisch, F. A. Müller
6th International Congress on Ceramics, 21.-25. August 2016, Dresden

2. „Role of fiber activation on bending strength and work of fracture of carbon fiber reinforced apatite cements“

A. Tesch, A. V. Boehm, U. Gbureck, F. A. Müller

28th Annual Conference of the European Society for Biomaterials (ESB), 4. bis 8. September 2017, Athen, Griechenland

DANKSAGUNG

Die vorliegende Dissertation entstand basierend auf meinen experimentellen Arbeiten im Rahmen meiner Tätigkeit als wissenschaftliche Mitarbeiterin am Otto-Schott-Institut für Materialforschung (OSIM, FSU Jena) in der Zeit von 2014 bis 2018. Während der Erstellung dieser Arbeit und den zugehörigen experimentellen Untersuchungen erfuhr ich viel Unterstützung, für die ich mich an dieser Stelle herzlich bedanken möchte.

Besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Frank A. Müller (OSIM, FSU Jena) für die Überlassung dieses Promotionsthemas, welches es mir ermöglichte, mein lang gehegtes Interesse an Biomaterialien zu vertiefen. Weiterhin bedanke ich mich für die Schaffung des finanziellen Rahmens zur Bearbeitung der Doktorarbeit durch die Möglichkeit der Mitwirkung an einem EU- und einem DFG-Projekt. Vor allem die zahlreichen hilfreichen Ratschläge, wissenschaftlichen Diskussionen und Hinweise im Rahmen der Erstellung von wissenschaftlichen Publikationen und Vorträgen über den gesamten Zeitraum der Promotion haben mich sehr viel lernen lassen. Darüber hinaus möchte ich mich über die Förderung und Ermutigung zur Teilnahme an und Präsentation bei wissenschaftlichen Veranstaltungen bedanken. Der Besuch zweier internationaler Konferenzen (Charlotte, USA, und Athen, Griechenland) sowie zahlreicher EU-Projekttreffen in Bologna, Faenza (Italien) und Leeds (England) haben meine Arbeit am Institut unglaublich bereichert und mir die Möglichkeit gegeben mich mit internationalen Kollegen auszutauschen. Weiterhin bedanke ich mich für die zeitlichen Flexibilität im Arbeitsalltag während der Promotionszeit. Sie hat mir die Möglichkeit gegeben mich in und über mein Fach hinaus an der FSU weiterzubilden und zusätzliche Vorlesungen der PAF zu besuchen sowie die Sprachen Arabisch und Persisch zu lernen.

Ein großer Dank gilt weiterhin Prof. Dr. Jürgen Reichenbach und Dr. Karl-Heinz Herrmann vom Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Uniklinikums Jena. Die Möglichkeit werkstoffwissenschaftliche Experimente am Kleintierscanner durchführen zu können und im voll getakteten Forschungsalltag überhaupt Messzeit an diesem innovativen Instrument zu bekommen hat mich immer überaus gefreut und maßgeblich zur Interdisziplinarität und fachlichen Tiefe dieser Arbeit beigetragen. Ich bedanke mich bei beiden für die anregenden Diskussionen, besonders auch im Rahmen der gemeinsamen Publikationen, und die Zeit, die Dr. Herrmann für die Charakterisierungen meiner Proben am MRT verwendet hat. Es war für mich eine große Bereicherung bei den Untersuchungen an diesem Gerät dabei zu sein und nebenbei auch einen Einblick in die Arbeit mit Tierversuchen zu erlangen. Weiterhin danke ich Prof. Reichenbach für die sehr interessanten und immer kurzweiligen Vorlesungen zu bildgebenden Verfahren und Systemen, die ich im Rahmen meines

Promotionsnebenfaches besucht habe. Dieses Wissen hat mir auch im folgenden außeruniversitären Arbeitsalltag sehr weitergeholfen.

Bei Prof. Dr. Carsten Ronning der Arbeitsgruppe Physik nanoskaliger Festkörper (PAF, FSU Jena) sowie Maximilian Zapf und Dr. Robert Röder bedanke ich mich für die Zurverfügungstellung der Instrumente zur Charakterisierung der Photolumineszenz im NIR-Bereich und bei tiefen Temperaturen. Es hat mir immer viel Spaß gemacht diese Experimente gemeinsam mit der Unterstützung der beiden (ehemaligen) Doktoranden durchzuführen. Auch die wissenschaftlichen Diskussionen dazu, welche sich in zwei gemeinsamen Publikationen widerspiegeln, waren sehr hilfreich.

Meinen Kollegen der Arbeitsgruppe Oberflächen- und Grenzflächentechnologien (OSIM, FSU Jena) Christoph Wenisch und Dr. Sebastian Engel danke ich für die umfangreichen Einweisungen und Unterstützungen bei der Ausführung von Experimenten zur Charakterisierung der Photolumineszenz bei Raumtemperatur. Durch euch wurde ich sicher im Umgang mit diesem Equipment. Danke für die vielen fachlichen Gespräche, die mich u.a. gelehrt haben, die Literatur stets kritisch zu betrachten.

Die biologische Charakterisierung mit einem so innovativen Verfahren wie dem Test am befruchteten Hühnerei hat die potenzielle Verwendung der hier untersuchten Materialien erst möglich gemacht. Ich danke Frau Prof. Dagmar Fischer und Paul Warncke vom Institut für Pharmazie (FSU Jena) für die Möglichkeit derartige Untersuchungen durchführen zu lassen und die gemeinsame Arbeit im Rahmen der wissenschaftlichen Publikationen.

Weiterer Dank gilt Kollegen verschiedenster Institute, die Messaufgaben für mich durchgeführt haben: Frau Steffi Ebbinghaus (OSIM, FSU Jena) für die immer sehr schnelle und unkomplizierte Durchführung von XRD-Analysen. Herr Dr. Dirk Merten (Institut für Geowissenschaften, FSU Jena) für chemische Analysen mittels ICP-MS und ICP-OES. Herr Christian Zeidler (OSIM, FSU Jena) für gemeinsame PL-Lebensdauer-Messungen und Bestimmungen der Quanteneffizienz. Frau Janet Grabow (OSIM, FSU Jena) für gemeinsame Durchführungen von TEM-Untersuchungen.

Ebenso gilt mein Dank auch all den weiteren Doktoranden-Kollegen der Arbeitsgruppe Oberflächen- und Grenzflächentechnologien: Anne Boehm, Clemens Kunz, Dr. Andre Krämer und Dr. Stefan Gräf. Die kollegiale und freundschaftliche Arbeitsatmosphäre und die zahlreichen Diskussionen, die gemeinsamen Publikationen und sehr viel Spaß zwischendurch, lassen mich die Zeit als Doktorandin sehr gerne erinnern.

Abschließend möchte ich mich bei meinem Ehemann und meinen Eltern bedanken. Ihr habt mich über all die Jahre stets ermutigt meinen Weg zu gehen und die Promotion zu verfolgen.

Ihr habt mich immer unterstützt und die Rahmenbedingungen geschaffen, dass ich diesem Projekt nachgehen konnte. Auch nach dem Ende meiner Arbeit an der Uni und meinem beruflichen Übertritt in die Industrie 2018 habt ihr mich immer unterstützt nicht aufzugeben. Auch bei höchster Arbeitsbelastung und zunehmenden zeitlichen Abstand zur experimentellen Bearbeitung habt ihr mich immer ermutigt dieses wissenschaftliche Werk zu Ende zu bringen. Danke!

EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre hiermit ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig, ohne unzulässiger Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel und Literatur gefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Bei der Auswahl und Ausfertigung folgenden Materials haben mir die nachstehend aufgeführten Personen in der jeweils beschriebenen Weise entgeltlich/unentgeltlich geholfen:

1. Frau Steffi Ebbinghaus (OSIM, FSU Jena) führte XRD-Analysen an REE:Ap-Pulverproben durch.
2. Frau Janet Grabow (OSIM, FSU Jena) führte TEM-Untersuchungen durch.
3. Herr Dr. Dirk Merten (Institut für Geowissenschaften, FSU Jena) führte chemische Analysen mittels ICP-MS und ICP-OES durch.
4. Herr Dr. Karl-Heinz Herrmann (Universitätsklinikum, FSU Jena) führte die MRT-Charakterisierungen am Kleintierscanner des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie durch.
5. Herr Christian Zeidler (OSIM, FUS Jena) führte PL-Lebensdauer-Messungen und Bestimmungen der Quanteneffizienz von REE:Ap durch.
6. Herr Paul Warncke (Institut für Pharmazie, FSU Jena) unternahm HET-CAV Experimente an befruchteten Hühnereiern.

Weitere Personen waren an der inhaltlichen-materiellen Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich hierfür nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die geltende Promotionsordnung der Physikalisch-Astronomischen Fakultät ist mir bekannt.

Ich versichere ehrenwörtlich, dass ich nach bestem Wissen die reine Wahrheit gesagt und nichts verschwiegen habe.

Jena, 10.11.2020

Annemarie Oesterle