

DISS. ETH NO. 22971

Spanning the unbridged imaging regime: Advances in mechanically detected MRI

A thesis submitted to attain the degree of
DOCTOR OF SCIENCES of ETH ZURICH
(Dr. sc. ETH Zurich)

presented by

Bradley Adam James Moores

M.Sc. in Physics, University of Waterloo

born on 21.10.1985
citizen of Canada

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Christian Degen, examiner
Prof. Dr. Martino Poggio, co-examiner

2015

Abstract

Nanoscale magnetic resonance imaging (nanoMRI) is a three-dimensional microscopy technique capable of resolving objects with nanometer spatial resolution. Advantages of nanoMRI include site-specific image contrasting, the absence of radiation damage, and the fact that only a single copy of an object is required. These qualities are particularly well-suited to provide structural information of large inhomogeneous systems, such as biomolecular complexes that are known to overwhelm nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy and that evade crystallization for X-ray analysis.

A detection technique that has excelled in the development of nanoMRI is magnetic resonance force microscopy (MRFM). MRFM merges the high spatial resolution of scanning probe microscopy with the sensitive chemical spectroscopy of NMR. It consists of a sample attached to a soft mechanical cantilever ($\sim 200 \mu\text{N/m}$), which is approached to within 100 nm of a nanoscale magnet in an external magnetic field ($> 2 \text{ T}$). A subset of nuclear spins within the sample are continuously inverted at the resonance frequency of the cantilever using adiabatic rapid passages. These inversions modulate the force between the cantilever and magnet with an amplitude given by the number of spins inverted. The cantilever deflection is read out by a laser interferometer, providing a direct measurement of the number of spins inverted.

In this thesis, we present a novel MRFM system design for nanoMRI imaging. Using this new probe design, we achieved imaging resolution of $\sim 4 \text{ nm}$. Furthermore, we measured sub-nanometer (0.6 nm) positional

accuracy owing to high stability and low mechanical noise. This is an essential prerequisite for imaging with sub-nanometer resolution.

We have also implemented several technical achievements that enabled new measurement types and improved imaging sensitivity. Among these advancements, we implemented a four-quadrant lock-in amplifier capable of detecting both the amplitude and phase of a statistically polarized nuclear spin signal. Using this technique, we developed a multiplexing method based on phase encoding for simultaneous acquisition of multiple spin signals. We demonstrated that the multiplexing technique can measure at least 6 signals simultaneously, either from different chemical species or different locations within the sample. Other technical advances include FPGA-based self-oscillation and feedback damping routines. We also tested several adiabatic inversion pulse types, and characterized their efficiency of inverting thin resonance slices, leading to improvements in nanoMRI resolution.

Several sample preparation techniques were explored in this work. This includes implementing a dysprosium nanomagnet that produced a field gradient on par with the best reported literature values. We developed a technique for attaching nanowires with diameters down to 60 nm onto the end of cantilevers. These hybrid sensors exhibited considerably lower non-contact friction compared to previous MRFM experiments. We also developed a platform for attaching biosamples to cantilevers using silicon nanorods formed with a focused ion beam. With this technique, we have detected nuclear spin signals from an Influenza virion, and are in the process of recording a full three-dimensional nano-MRI image of this medically important virus.

Zusammenfassung

Kernspintomographie im Nanometerbereich (nanoMRI) ist eine dreidimensionale Mikro-skopietechnik mit der Fähigkeit, Objekte mit einer Auflösung von wenigen Nanometern abzubilden. Die Vorteile von nanoMRI gegenüber anderen Technologien beinhalten ortsspezifischen Bildkontrast, die Abwesenheit von Strahlungsschäden und die Tatsache, dass nur eine einzelne Kopie eines Objektes benötigt wird. Diese Qualitäten sind besonders gut geeignet, um strukturelle Informationen über grosse, inhomogene Systeme zu liefern, welche bekanntermassen Kernspinresonanzspektroskopie (NMR) überfordern und sich nicht, wie für Röntgenstrahlenanalyse notwendig, als Kristall wachsen lassen.

Eine Detektionstechnik, die sich in der Entwicklung von nanoMRI besonders hervorgetan hat, ist Magnetresonanzkraftmikroskopie (MRFM). MRFM verbindet die hohe örtliche Auflösung von Rasterkraftmikroskopie mit der empfindlichen chemischen Spektroskopie von NMR. Eine Probe wird an der Spitze eines biegsamen mechanischen Cantilevers befestigt und innerhalb von 100nm an einen Nanomagnet in einem äusseren Magnetfeld herangefahren. Ein kleiner Teil der Kernspins im Sample wird mit Hilfe elektromagnetischer Pulse invertiert mit einer Rate, die der Resonanzfrequenz des Cantilevers entspricht. Diese Inversionen modulieren die Kraft zwischen dem Cantilever und den Nanomagneten mit einer Amplitude, die von der Anzahl Kernspins abhängt. Die Position des Cantilevers wird kontinuierlich mit einem Laserinterferometer ausgelesen, wodurch eine direkte Messung der Anzahl Spins möglich ist.

In dieser Dissertation präsentieren wir ein neuartiges MRFM-Design für nanoMRI. Mit diesem neuen Probendesign erreichen wir eine Bildauflösung

von ungefähr 4nm. Ausserdem messen wir eine Positionsgenauigkeit von 0.6nm dank hoher struktureller Stabilität und geringem mechanischen Rauschen. Diese Genauigkeit ist eine essentielle Voraussetzung, um Samples mit einer Auflösung von weniger als einem Nanometer abzubilden.

Wir haben auch verschiedene technische Errungenschaften implementiert, welche neue Messarten und bessere Bildempfindlichkeit erlauben. Zum Beispiel verwenden wir einen 4-Kanal Lock-in-Verstärker, um sowohl die Amplitude als auch die Phase eines statistisch polarisierten Spinsignals zu detektieren. Dank dieser Technik konnten wir eine Multiplexingmethode entwickeln, die auf der gleichzeitigen Messung verschiedener, phasen-kodierter Signale beruht. Wir haben demonstriert, dass die Multiplexingmethode mindestens 6 Signale gleichzeitig messen kann, die entweder von verschiedenen Elementen oder von unterschiedlichen Orten stammen. Zusätzliche technische Fortschritte beinhalten FPGA-basierte Eigenschwingung und Eigendämpfung mit einer Rückkopplungs-schleufe. Wir haben auch verschiedene Inversionspulse getestet und ihre jeweilige Effizienz im Bereich sehr dünner Inversionsschichten charakterisiert, was zu verbesserter nano MRI-Auflösung führt.

Mehrere Sampleherstellungsmethoden wurden in dieser Arbeit erforscht. Unter anderem wurde ein Dysprosiummagnet verwendet, dessen Magnetfeldgradient den besten je gemessenen Werten entspricht. Wir entwickelten eine Methode, um Nanodrähte mit einem Durchmesser bis herunter zu 60nm an der Spitze eines Cantilevers anzubringen. Diese Hybridsensoren zeichnen sich durch stark verringerte kontaktlose Reibung aus im Gegensatz zu früheren MRFM-Messungen. Wir entwickelten auch eine Plattform, um Biosamples an Cantilevern zu befestigen mit Hilfe von Siliziumnanodrähten, die durch fokussierte Ionenstrahlen erzeugt wurden. Mit dieser Technik haben wir Kernspinsignale von einem Influenzavirus detektiert.

Mittlerweile sind wir dabei, ein dreidimensionales Bild dieses aus medizinischer Sicht so wichtigen Virus zu messen.