



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΜΕΤΑΛΛΕΙΩΝ – ΜΕΤΑΛΛΟΥΡΓΩΝ

ΤΟΜΕΑΣ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

**ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΚΑΙ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ
ΔΙΑΤΑΞΗΣ ΟΔΗΓΗΣΗΣ ΜΑΓΝΗΤΙΚΩΝ
ΝΑΝΟΣΩΜΑΤΙΔΙΩΝ ΓΙΑ ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΕΣ
ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΓΕΩΡΓΙΟΣ Κ. ΜΠΑΝΗΣ

Επιβλέπων Καθηγητής: Ευάγγελος Χριστοφόρου

Αθήνα, Οκτώβριος 2015



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΜΕΤΑΛΛΕΙΩΝ – ΜΕΤΑΛΛΟΥΡΓΩΝ

ΤΟΜΕΑΣ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

**ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΚΑΙ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ
ΔΙΑΤΑΞΗΣ ΟΔΗΓΗΣΗΣ ΜΑΓΝΗΤΙΚΩΝ
ΝΑΝΟΣΩΜΑΤΙΔΙΩΝ ΓΙΑ ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΕΣ
ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΓΕΩΡΓΙΟΣ Κ. ΜΠΑΝΗΣ

Επιβλέπων Καθηγητής: Ευάγγελος Χριστοφόρου

Εγκρίθηκε από την τριμελή επιτροπή στις 20/10/2015

Ευάγγελος Χριστοφόρου, Καθηγητής,

Αθηνά Τσετσέκου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια,

Δημήτριος Πάνιας, Αναπληρωτής Καθηγητής,

Αθήνα, Οκτώβριος 2015

στον πατέρα μου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η μελέτη αυτή επικεντρώνεται στη διερεύνηση του πλέον αποτελεσματικού τρόπου συγκράτησης μαγνητικών νανοσωματιδίων σε περιβάλλον ροής, με σκοπό τη χρήση τους σε βιοϊατρικές μεθόδους.

Πιο συγκεκριμένα, αντικείμενο της μελέτης είναι ο ενδεδειγμένος τρόπος για να γίνει δυνατή η θεραπεία ασθενειών του νεφρού με τη χρήση βλαστοκυττάρων, τα οποία θα είναι σεσημασμένα με μαγνητικά σωματίδια και θα συγκρατηθούν στο νεφρό.

Πυρήνας της μελέτης είναι η εύρεση του κατάλληλου μαγνητικού πεδίου μέσω του οποίου θα επιτευχθεί ο έλεγχος της συγκράτησης των μαγνητικών σωματιδίων.

Αρχικά, γίνεται εκτενής αναφορά σε θεμελιώδεις αρχές της Θεωρίας Μαγνητισμού, οι οποίες αποτελούν τη βάση για το πειραματικό μέρος της μελέτης. Δίνονται στοιχεία για την αιμοδυναμική των αιμοφόρων αγγείων, καθώς και λειτουργικές πληροφορίες των βλαστοκυττάρων και της σήμανσής τους με μαγνητικά νανοσωματίδια. Στη συνέχεια, περιγράφεται μία σειρά πειραμάτων και δοκιμών που διεξήχθησαν με την κατασκευή διάφορων διατάξεων στο εργαστήριο του ΕΜΠ. Επιπλέον, παρατίθενται προσομοιώσεις που πραγματοποιήθηκαν για να απεικονιστεί η κατανομή του μαγνητικού πεδίου στο χώρο προκαλούμενη από διάφορες γεωμετρικές ηλεκτρομαγνητών. Η μελέτη καταλήγει, τέλος, σε μια σειρά από σημαντικά συμπεράσματα σχετικά με την απαιτούμενη μορφή του πεδίου, η οποία θεωρείται ότι θα είναι ικανή για τη συγκράτηση των μαγνητικών νανοσωματιδίων στο νεφρό, καθώς και στη διάταξη που μπορεί να δημιουργήσει αυτές τις συνθήκες στο πεδίο, ενώ προτείνονται και μελλοντικές κατευθύνσεις.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ

Μαγνητικά Νανοσωματίδια, Μαγνητική Οδήγηση, Μαγνητισμός, Μαγνητικό Πεδίο, Βάθμωση Πεδίου, Βλαστοκύτταρα, Σήμανση κυττάρων, Αιμοδυναμική.

ABSTRACT

This study focuses on the exploration of the most effective way to retain magnetic nanoparticles in a fluid environment, aiming at their application for biomedical purposes. In particular, in order to accomplish a treatment of kidney diseases, using stem cells that are labeled with magnetic nanoparticles, the study concentrates on the investigation of the proper magnetic field, via which the magnetic nanoparticles will be kept in the kidney.

Firstly, the study analyses fundamental principles of Theory of Magnetism, which form the basis for the experimental part of the study. Information is given on the hemodynamics of the blood vessels, as well as functional information on stem cells and their labeling with magnetic nanoparticles. Secondly, a series of experiments and trials are described, which took place by designing various devices in the lab of the National Technical University of Athens. The study also includes the simulations that were performed, in order to visualise the distribution of the magnetic field in the space, which was a result of various geometries of electromagnets.

The study concludes to significant results regarding the required form of the field, which is considered to be able to retain the magnetic nanoparticles in the kidney, as well as the device that can create such conditions in the field. Finally, future directions are proposed.

KEYWORDS

Magnetic nanoparticles, Magnetic driving, Magnetism, Magnetic Field, Field Gradient, Stem Cells, Cell Marking, Hemodynamics, Magnetohydrodynamics.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Ε.Μ.Π. κύριο Ευάγγελο Χριστοφόρου για την ευκαιρία που μου έδωσε να ασχοληθώ με το συγκεκριμένο αντικείμενο καθώς και για τη στήριξη και την εμπιστοσύνη που μου έδειξε καθ' όλη τη διάρκεια της διπλωματικής εργασίας.

Επίσης, την εταιρεία Qualia Pharma η οποία συναίνεσε να μου ανατεθεί η μελέτη και η ανάπτυξη της μαγνητικής διάταξης, υπό την επίβλεψη του καθηγητή κ. Χριστοφόρου, με σκοπό τη διερεύνηση εναλλακτικών μεθόδων θεραπείας ασθενειών των νεφρών.

Ευχαριστώ ιδιαίτερα το Σπύρο Αγγελόπουλο, το Δημήτρη Κοσσυβάκη αλλά και όλους τους άλλους μεταπτυχιακούς και τους διδακτορικούς φοιτητές του εργαστηρίου Μεταλλογνωσίας (Π. Βουρνά, Κ. Berkesi, Ε. Μαγγιάρου, Ν. Χατζηγεωργίου, Μ.-Ε. Κούλη, Χ. Κωνσταντόπουλος, Χ. Στεφανή) για τις πολύτιμες συμβουλές τους και για τις επιστημονικές συζητήσεις που κάναμε κατά τη διάρκεια των πειραμάτων.

Ευχαριστίες οφείλονται επίσης στον Φυσικό-Ηλεκτρονικό κύριο Αργύρη Ζερβουλάκο, για τη βοήθεια που προσέφερε και για μέρος του εξοπλισμού που παρείχε για τα πειράματα. Στους ερευνητές του Ινστιτούτου Θεωρητικής και Φυσικής Χημείας του Εθνικού Ιδρύματος Ερευνών και ιδιαίτερα του Διευθυντή του Δρ. Ε. Καμίτσο και τους Γ. Μούσδη και Δ. Παλλέ για τη γόνιμη μαθητεία μου κοντά τους κατά τη διάρκεια της πρακτικής άσκησης. Όπως και στον Δρ. Μ. Πίσσα, διευθυντή ερευνών του Τομέα Επιστήμης Υλικών του Ε.Κ.Ε.Φ.Ε. «Δημόκριτος». Οι συζητήσεις μαζί τους μου προσέφεραν νέες οπτικές γωνίες, νέες αντιλήψεις και νέους τρόπους προσέγγισης των προβλημάτων που προέκυπταν κατά καιρούς.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω για διαφορετικούς λόγους αγαπημένα πρόσωπα, για τις ώρες που μου αφιέρωσαν. Την οικογένεια μου για τη συνεχή και θερμή της υποστήριξη και συγκεκριμένα τη μητέρα μου για τις ορθογραφικές και τις συντακτικές παρεμβάσεις στο κείμενο, καθώς και για τη διαμόρφωση του κειμένου,

τους συμφοιτητές μου, τη Φωτεινή Σταθοπούλου για τη βοήθεια της στην τεχνική και ηλεκτρονική διαμόρφωση της εργασίας και φυσικά τους φίλους από τα μαθητικά χρόνια, τα ΦΚ (= Φίλοι Καλοί), για τις στιγμές που μοιραζόμαστε.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

| | |
|--|-----------|
| ΜΕΡΟΣ Α | 1 |
| 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ | 3 |
| 2. ΘΕΩΡΙΑ ΜΑΓΝΗΤΙΣΜΟΥ | 5 |
| 2.1 Μαγνήτες και ηλεκτρομαγνήτες | 5 |
| 2.2 Μαγνητικά κυκλώματα | 10 |
| 2.2.1 ΜΕΔ ή διάρρευμα | 11 |
| 2.2.2 Ένταση του μαγνητικού πεδίου | 11 |
| 2.2.3 Μαγνητεγερτική διαπερατότητα | 11 |
| 2.2.4 Μαγνητική αντίσταση | 11 |
| 2.2.5 Μαγνητική ροή | 12 |
| 2.3 Εξισώσεις Maxwell | 14 |
| 2.3.1 Νόμος του Gauss για το ηλεκτρικό πεδίο..... | 14 |
| 2.3.2 Νόμος του Gauss για το μαγνητικό πεδίο | 14 |
| 2.3.3 Νόμος του Faraday-Henry ή νόμος της επαγωγής | 15 |
| 2.3.4 Νόμος Ampere-Maxwell | 15 |
| 2.4 Μαγνητισμός | 17 |
| 2.4.1 Γενικά | 17 |
| 2.4.2 Κατηγορίες μαγνητισμού | 18 |
| 2.4.2.1 Διαμαγνητισμός..... | 18 |
| 2.4.2.2 Παραμαγνητισμός | 19 |
| 2.4.2.3 Σιδηρομαγνητισμός | 19 |
| 2.4.2.4 Υπερπαραμαγνητισμός..... | 22 |
| 2.4.3 Μαγνητική ανισοτροπία | 24 |
| 2.4.4 Θεμελιώδη μαγνητικά μήκη | 25 |
| 3. ΜΑΓΝΗΤΙΚΑ ΝΑΝΟΣΩΜΑΤΙΔΙΑ ΚΑΙ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ | 27 |
| 3.1 Γενικά | 27 |
| 3.2 Δυνάμεις στα μαγνητικά νανοσωματίδια | 29 |
| 3.3 Τα μαγνητικά νανοσωματίδια ως υποδοχείς φαρμάκων | 31 |
| 3.3.1 Οδήγηση φαρμάκου (in vivo)..... | 31 |
| 3.3.2 Μαγνητικός διαχωρισμός (in vitro)..... | 33 |
| 3.3.3 Υπερθερμία (in vivo)..... | 34 |
| 3.3.4 Ενίσχυση αντίθεσης μαγνητικής τομογραφίας (MRI) (in vivo)..... | 35 |
| 4. ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΗ | 37 |
| 4.1 Κίνηση στις αρτηρίες | 37 |
| 4.2 Ροή αίματος | 39 |
| 4.3 Ξώδες αίματος | 43 |
| 4.4 Θεμελιώδεις αρχές | 44 |
| 4.4.1 Αρχή διατήρησης της μάζας..... | 44 |
| 4.4.2 Αρχή διατήρησης της ορμής..... | 44 |
| 4.4.3 Αρχή διατήρησης της ενέργειας | 45 |
| 4.5 Πίεση-Παροχή-Αντίσταση | 46 |

| | |
|--|------------|
| 4.6 Μοντέλο ροής Poiseuille..... | 47 |
| 5. Νεφροί..... | 49 |
| 5.1 Γενικά | 49 |
| 5.2 Λειτουργία..... | 52 |
| 6. Βλαστοκύτταρα..... | 55 |
| 6.1 Γενικά | 55 |
| 6.2 Εμβρυϊκά βλαστοκύτταρα | 56 |
| 6.3 Ενήλικα βλαστοκύτταρα..... | 57 |
| 7. Σήμανση (Labeling)..... | 59 |
| 7.1 Γενικά | 59 |
| 7.2 Ενδοκύττωση | 60 |
| 7.3 Μηχανισμός..... | 62 |
| 7.4 Ανταπόκριση του κυττάρου σε μαγνητικές δυνάμεις..... | 64 |
| ΜΕΡΟΣ Β | 65 |
| 1. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ..... | 67 |
| 1.1 Βήμα 1 ^ο | 68 |
| 1.2 Βήμα 2 ^ο | 69 |
| 1.3 Βήμα 3 ^ο | 74 |
| 1.4 Βήμα 4 ^ο | 77 |
| 1.5 Βήμα 5 ^ο | 87 |
| 1.6 Βήμα 6 ^ο | 90 |
| 2. ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΕΙΣ..... | 95 |
| ΜΕΡΟΣ Γ | 103 |
| 1. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ | 105 |
| 2. ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΕΙΣ | 107 |
| ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ | 109 |

ΜΕΡΟΣ Α

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα τελευταία χρόνια η χρήση των μαγνητικών νανοσωματιδίων για βιοϊατρικές εφαρμογές έχει προσελκύσει το ενδιαφέρον των επιστημόνων, λόγω των ποικίλων δυνατοτήτων που προσφέρουν για την επίλυση συγκεκριμένων προβλημάτων.

Τα νανοσωματίδια προσφέρονται ως ιδανικοί φορείς φαρμάκων τα οποία μπορούν με τον τρόπο αυτό να προσεγγίσουν ευκολότερα και αποτελεσματικότερα τα όργανα του σώματος, με την καθοδήγηση από εξωτερικά επιβαλλόμενο μαγνητικό πεδίο.

Σκοπός αυτής της διπλωματικής είναι η μελέτη της οδήγησης και συγκράτησης βλαστοκυττάρων στο νεφρό, τα οποία έχουν επισημανθεί με ποσότητα μαγνητικών νανοσωματιδίων, υπό την επίδραση εξωτερικά επιβαλλόμενου μαγνητικού πεδίου.

Μελετήθηκαν διάφορες διατάξεις προκειμένου να βρεθούν οι απαιτούμενες για τη συγκράτηση συνθήκες και να ξεπεραστούν προβλήματα που οφείλονται στη φυσιολογία του νεφρού.

Η εργασία διαρθρώνεται σε τρία μέρη, τα οποία αποτελούνται από επί μέρους κεφάλαια. Στο πρώτο μέρος τίθενται οι θεωρητικές επιστημονικές αρχές. Κατ' αρχάς, περιγράφονται οι βασικές αρχές του μαγνητισμού και του ηλεκτρομαγνητισμού πάνω στις οποίες στηρίχτηκε το πειραματικό μέρος. Κατόπιν αναφέρονται οι ιδιότητες που χαρακτηρίζουν τα νανοσωματίδια και οι βασικές αρχές των εφαρμογών τους στη βιοϊατρική. Έπεται η περιγραφή της κυκλοφορίας του αίματος και η παράθεση της φυσιολογίας του νεφρού, που αποτελεί και το αντικείμενο της έρευνας, και γίνεται αναφορά στα βλαστοκύτταρα και στην τεχνολογία σήμανσης τους. Το δεύτερο μέρος αποτελείται από το πειραματικό σκέλος, όπου περιγράφονται οι εφαρμογές που υλοποιήθηκαν προκειμένου να επιτευχθεί η συγκράτηση, ενώ στη συνέχεια παρατίθενται προτεινόμενες διατάξεις που προέκυψαν έπειτα από μοντελοποίηση του προβλήματος και προσομοίωσή του. Τέλος, στο τρίτο μέρος, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα, συμπεράσματα και οι προτάσεις για μελλοντική ολοκλήρωση της έρευνας.

2. ΘΕΩΡΙΑ ΜΑΓΝΗΤΙΣΜΟΥ

2.1 Μαγνήτες και ηλεκτρομαγνήτες

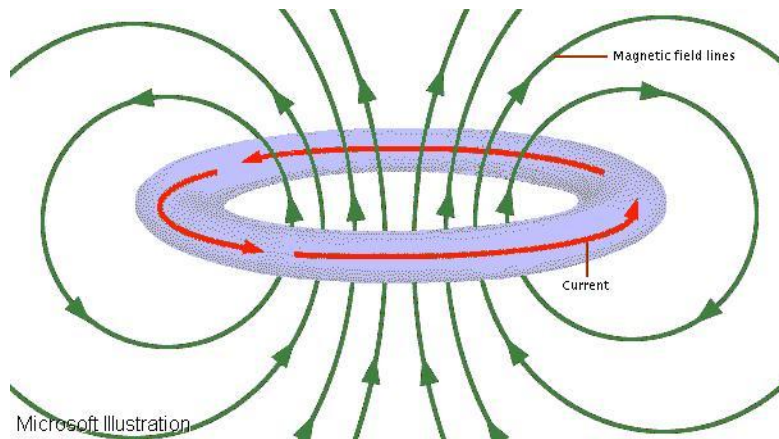
Ως μαγνήτης ορίζεται ένα αντικείμενο κατασκευασμένο από συγκεκριμένα υλικά, το οποίο μπορεί να δημιουργήσει μαγνητικό πεδίο στο χώρο γύρω του.

Οι μαγνήτες αποτελούνται από δυο πόλους - το βόρειο και το νότιο - μεταξύ των οποίων δημιουργείται μαγνητικό πεδίο. Αυτό το πεδίο προσδιορίζεται διανυσματικά στο χώρο, με βάση την ένταση και την κατεύθυνση του και απεικονίζεται μέσω των λεγόμενων μαγνητικών γραμμών. Μαγνητική (δυναμική) γραμμή είναι η νοητή γραμμή σε κάθε σημείο της οποίας η ένταση του μαγνητικού πεδίου εφάπτεται σε αυτή. Οι μαγνητικές γραμμές είναι προσανατολισμένες και απεικονίζουν τη φορά της έντασης του μαγνητικού πεδίου, ξεκινώντας από το βόρειο και καταλήγοντας στο νότιο πόλο του μαγνήτη. Η πυκνότητα των μαγνητικών γραμμών είναι ανάλογη της έντασης του πεδίου.

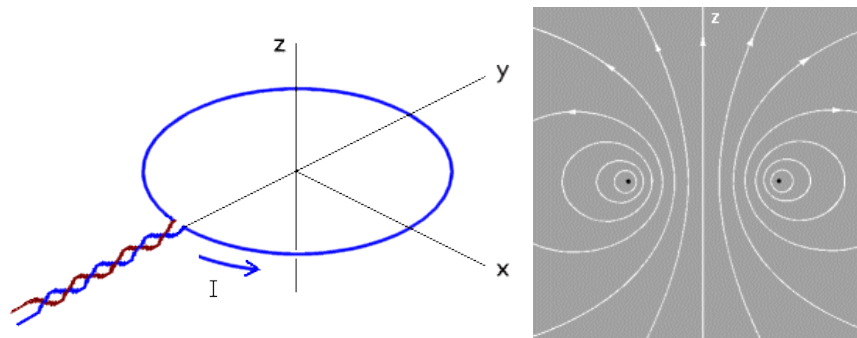
Οι μαγνήτες μπορεί να είναι φυσικοί ή τεχνητοί. Οι τεχνητοί διακρίνονται με τη σειρά τους σε μόνιμους και παροδικούς. Οι φυσικοί μαγνήτες είναι τεμάχια του ορυκτού μαγνητίτη. Αντίθετα, οι τεχνητοί είναι κράματα σιδήρου με άλλα μέταλλα, που αποκτούν μαγνητικές ιδιότητες εξαιτίας της επιβολής εξωτερικού μαγνητικού πεδίου.

Μαγνητικό πεδίο παράγεται επίσης και με τη διέλευση ηλεκτρικού ρεύματος μέσα από πηνίο. Τέτοιοι μαγνήτες ονομάζονται ηλεκτρομαγνήτες. Συνήθως στο εσωτερικό του πηνίου τοποθετείται σιδερένιος πυρήνας για την ενίσχυση του πεδίου.

Η φορά του μαγνητικού πεδίου ορίζεται από τον κανόνα του δεξιού χεριού, όπως φαίνεται στις εικόνες^[1]:



2.1 Σχήμα 2.1: Απεικόνιση μαγνητικού πεδίου που προκύπτει από τη διέλευση ηλεκτρικού ρεύματος μέσα από ένα βρόχο
 (<http://bass.gmu.edu/~pceperle/WebProjectsSpr03/AlballamAlnajadah-ElectricMotors/main.html>)



Σχήμα 2.2: Κανόνας του δεξιού χεριού και κάθετη τομή αγωγού και μαγνητικών γραμμών
 (<http://www.coilgun.info/theory/wireloop.htm>)

Στην αριστερή εικόνα του Σχήματος 2.2 απεικονίζεται ρεύμα που διαρρέει έναν αγωγό σε μορφή δακτυλίου, ενώ στη δεξιά εικόνα απεικονίζονται οι μαγνητικές γραμμές του πεδίου σε μια κάθετη τομή στον άξονα yz . Οι γραμμές είναι συμμετρικές στο άξονα του βρόχου στον επίπεδο xy .

Σε αποστάσεις πολύ κοντινές στο βρόχο, το πεδίο θα είναι ίδιο με το πεδίο που θα σχηματιζόταν από έναν ευθύγραμμο αγωγό, λόγω των σχετικών αποστάσεων των σημείων του βρόχου.

Το διανυσματικό άθροισμα των επιμέρους κινούμενων φορτίων δημιουργούν ένα μαγνητικό πεδίο. Το πεδίο που δημιουργείται δίνεται από τον τύπο του Biot-Savart:

$$d\mathbf{B} = \frac{\mu_0}{4\pi} \frac{I d\mathbf{l} \times \hat{\mathbf{r}}}{r^2} \quad (2.1)$$

$d\mathbf{l}$: αγωγός απειροστού μήκους

$\hat{\mathbf{r}}$: το διάνυσμα από ένα στοιχείο του αγωγού απειροστού μήκους σε κάποιο σημείο

Για να λυθεί αριθμητικά αυτή η εξίσωση για οποιοδήποτε σχήμα αγωγού αρκεί να ληφθούν απειροστά μήκη αγωγού και κατόπιν να συναθροιστούν οι συνεισφορές του καθενός.

Για την εύρεση, λοιπόν, του ολικού μαγνητικού πεδίου αρκεί να ολοκληρωθεί η προηγούμενη σχέση σε όλα τα τμήματα $d\mathbf{l}$ που διαρρέονται από ρεύμα:

$$\mathbf{B} = \frac{\mu_0}{4\pi} \int \frac{I d\mathbf{l} \times \mathbf{r}}{r^2} \quad (2.2)$$

Όταν το σύρμα που διαρρέεται από ρεύμα σχηματίζει σπείρες τοποθετημένες συνεκτικά, δημιουργείται ένα πηνίο που παράγει μαγνητικό πεδίο. Ο αριθμός σπειρών N καθορίζει την ένταση του πεδίου και δίνεται από τον τύπο:

$$B_x = \frac{\mu_0 N I}{2a} \quad (2.3)$$

a : ακτίνα πηνίου

Αυτός ο τύπος δίνει τη μέγιστη τιμή πεδίου η οποία συναντάται στο κέντρο του βρόχου του πηνίου. Σε οποιοδήποτε άλλο σημείο, η ένταση του πεδίου είναι μικρότερη.

Ένα σωληνοειδές αποτελείται από μια ελικοειδή περιέλιξη σύρματος γύρω από έναν κύλινδρο. Ο αριθμός των σπειρών και οι στρώσεις ποικίλουν ανάλογα με το απαιτούμενο μαγνητικό πεδίο και κάθε σπείρα μπορεί να θεωρηθεί ως τέλειος κυκλικός βρόχος. Το μαγνητικό πεδίο που προκύπτει σε κάθε σημείο είναι το διανυσματικό άθροισμα των πεδίων που δημιουργούνται από τις επί μέρους σπείρες. Οι μισές δυναμικές γραμμές εξέρχονται από τα άκρα του σωληνοειδούς και οι άλλες μισές διαφεύγουν μέσα από τις σπείρες μεταξύ του μέσου και των άκρων. Στο εσωτερικό του σωληνοειδούς, οι δυναμικές γραμμές είναι παράλληλες, άρα και το πεδίο είναι ομογενές, ενώ έξω από το σωληνοειδές οι γραμμές είναι πιο αραιές και το πεδίο γίνεται πιο ασθενές.

Προκειμένου να αυξηθεί το μαγνητικό πεδίο και να περιοριστεί γεωμετρικά, χρησιμοποιούνται πυρήνες σιδήρου εσωτερικά των πηνίων. Το ρεύμα που δημιουργείται από το πηνίο εξαναγκάζει τα μαγνητικά δίπολα του πυρήνα να προσανατολιστούν σε τέτοια κατεύθυνση ώστε το μαγνητικό πεδίο που δημιουργείται να ενισχύεται. Έτσι, το υλικό μαγνητίζεται.

Στους ηλεκτρομαγνήτες σε πυρήνες μετασχηματιστών, σε κινητήρες και γεννήτριες, απαιτείται δημιουργία ισχυρού μαγνητικού πεδίου για δεδομένο ρεύμα και γι' αυτό ο πυρήνας που χρησιμοποιείται προτιμάται να είναι από σιδηρομαγνητικό υλικό. Τα σιδηρομαγνητικά υλικά έχουν στενό βρόχο υστέρησης και άρα απαιτείται λιγότερη ενέργεια για τη μαγνήτισή τους. Συγκεκριμένα, ο μαλακός σίδηρος είναι ο καταλληλότερος για αυτές τις εφαρμογές, μιας που έχει μεγάλη διαπερατότητα, χωρίς σημαντική υστέρηση. Αντίθετα, οι μόνιμοι μαγνήτες έχουν πιο πλατύ βρόχο υστέρησης και για την απομαγνήτισή τους απαιτείται μεγάλο ανάστροφο πεδίο.

Το πεδίο που παράγεται από ένα πηνίο είναι ευθέως ανάλογο του αριθμού στροφών του σύρματος χαλκού και του ρεύματος που διαρρέει το πηνίο.

Αριθμός στροφών N

Με αύξηση του αριθμού στροφών N αυξάνεται και η ωμική αντίσταση του πηνίου. Αυτή η αντίσταση μπορεί να αποτελέσει εμπόδιο στο ρεύμα που διέρχεται από το πηνίο και επομένως να αυξήσει τη θερμοκρασία του πηνίου εξ αιτίας του φαινομένου Joule. Για την αποφυγή ανάπτυξης υψηλών θερμοκρασιών πρέπει να επιλεγεί κατάλληλη διατομή σύρματος, ανάλογα με το επιθυμητό πεδίο.

Με δεδομένες τις διαστάσεις του πηνίου και του σύρματος, μπορεί να υπολογιστεί η ωμική αντίσταση που θα προκύψει από τον τύπο [2]:

$$R = \frac{(4DLl\omega)}{d^3} \quad (2.4)$$

R = αντίσταση (ohm)

ω = $2\pi f$, κυκλική συχνότητα για εναλλασσόμενο ρεύμα

L = μήκος πηνίου (cm)

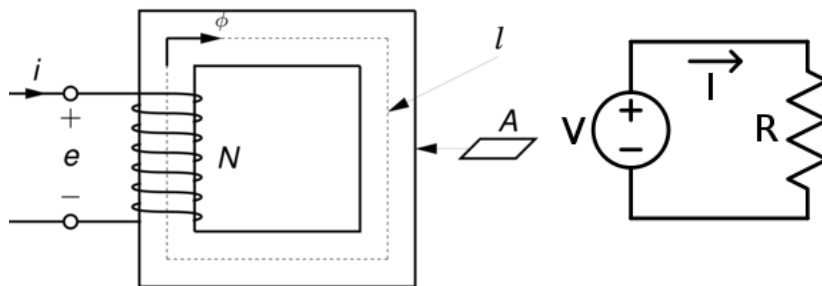
D = διάμετρος πηνίου (cm)

$d =$ διάμετρος σύρματος (cm)

$l =$ αριθμός στρώσεων

2.2 Μαγνητικά κυκλώματα

Ως μαγνητικό κύκλωμα ορίζεται ένα σύνολο σιδηρομαγνητικών υλικών που οδηγούν τη μαγνητική ροή σε κλειστές διαδρομές^[3]. Για τον υπολογισμό των μαγνητικών μεγεθών γίνεται αντιστοίχιση με τα ηλεκτρικά κυκλώματα όπως φαίνεται στον πίνακα:



Σχήμα 2.3: Μαγνητικό κύκλωμα και παραλληλισμός του με αντίστοιχο ηλεκτρικό (http://staff.ee.sun.ac.za/pjrandewijk/wiki/index.php/M4_Circuit_Macros_-_Examples)

| Μαγνητική ποσότητα | Σύμβολο | Μονάδα | Ηλεκτρικό ανάλογο |
|--------------------------|------------|--------|--------------------------|
| Ροή | Φ | Wb | Ρεύμα |
| ΜΕΔ | $F_m = Ni$ | At | Τάση |
| Μαγνητική Αντίσταση | R | At/Wb | Αντίσταση |
| Διαπερατότητα | μ | Wb/Atm | Συντελεστής Αγωγιμότητας |
| Μαγνητική Επαγωγή | B | T | Πυκνότητα Ρεύματος |
| Ένταση Μαγνητικού πεδίου | H | At/m | Ένταση ηλεκτρικού πεδίου |

Πίνακας 2.1: Μαγνητικές ποσότητες και αντιστοίχιση με ηλεκτρικές.

2.2.1 ΜΕΔ ή διάρρευμα

Μαγνητεγερτική δύναμη είναι το γινόμενο της έντασης του ρεύματος (i) με τον αριθμό των σπειρών (N), καθώς το ηλεκτρικό ρεύμα είναι η αιτία για τη δημιουργία μαγνητικής ροής γύρω από έναν αγωγό και άρα η ΜΕΔ είναι η αιτία για τη δημιουργία μαγνητικής ροής σε ένα πηνίο. Δίνεται από τον τύπο: $F_m = Ni$ και οι μονάδες μέτρησης είναι οι αμπεροστροφές $\text{At}^{[4]}$.

2.2.2 Ένταση του μαγνητικού πεδίου

Ως ένταση του μαγνητικού πεδίου σε κάποιο σημείο ορίζεται η μαγνητεγερτική δύναμη ανά μονάδα μήκους της μαγνητικής γραμμής που περνά από αυτό το σημείο. Δίνεται από τον τύπο:

$$H = \frac{F_m}{l} \quad (2.5)$$

Για κάθε σημείο στο εσωτερικό του πηνίου η ένταση έχει την ίδια τιμή. Μονάδα μέτρησης είναι η αμπεροστροφή ανά μέτρο At/m .

2.2.3 Μαγνητεγερτική διαπερατότητα

Είναι μια σταθερά που καθορίζει πόσο εύκολα περνούν οι μαγνητικές γραμμές από κάποιο υλικό. Η μαγνητική διαπερατότητα του κενού συμβολίζεται με μ_0 και ισούται με $4\pi \cdot 10^{-7} \text{ Wb/Atm}$.

2.2.4 Μαγνητική αντίσταση

Είναι η ιδιότητα ενός σώματος να προβάλλει αντίσταση στη δημιουργία μαγνητικού πεδίου σε αυτό και είναι ανάλογη με το μήκος της διαδρομής των γραμμών l μέσα στο σώμα και αντιστρόφως ανάλογη με τη μαγνητική διαπερατότητα μ του σώματος και του εμβαδού της διατομής S . Δίνεται από τον τύπο:

$$R_m = \frac{l}{\mu S} \quad (2.6)$$

με μονάδες μέτρησης At/Wb.

Η αντίστροφη ποσότητα $P_m = \frac{1}{R_m}$ ονομάζεται μαγνητική αγωγιμότητα. (2.7)

2.2.5 Μαγνητική ροή

Τέλος, η μαγνητική ροή αντιστοιχίζεται με την ένταση ενός ηλεκτρικού κυκλώματος και δίνεται από τον τύπο:

$$\Phi = \frac{F_m}{R_m} \quad (2.8)$$

Η θετική φορά της μαγνητικής ροής καθορίζεται από τον κανόνα του δεξιού χεριού.

Επειδή η αγωγιμότητα των μαγνητικών υλικών δεν είναι πολύ μεγαλύτερη από αυτή του αέρα (10^4 φορές μικρότερη) μερικές μαγνητικές γραμμές αντί να κλείσουν διαμέσου του μαγνητικού υλικού, κλείνουν μέσω του αέρα^[5]:

$$\Phi = \Phi_m + \Phi_L \quad (2.9)$$

Οι σχέσεις για τη σύνδεση ηλεκτρικών αντιστάσεων εν παραλλήλω και σε σειρά ισχύουν και για τα μαγνητικά κυκλώματα, όπως και οι μαθηματικές διατυπώσεις για τους νόμους του Kirchhoff:

$$\sum_{i=1}^n I_i = 0 \text{ (νόμος ρευμάτων)} \quad (2.10)$$

&

$$\sum_{i=1}^n I_i R_i = E \text{ (νόμος τάσεων)} \quad (2.11)$$

σε αντιστοιχία με τους:

$$\sum_{i=1}^n \Phi_i = 0 \text{ (αφού } \nabla B = 0) \quad (2.12)$$

&

$$\sum_{i=1}^n \Phi_i R_m = F \text{ (νόμος διαρρεύματος)} \quad (2.13)$$

Αντίθετα με τα ηλεκτρικά κυκλώματα, στα σιδηρομαγνητικά υλικά η μαγνητική αντίσταση δεν είναι σταθερή, επειδή μεταβάλλεται η μαγνητική διαπερατότητα που είναι εξαρτώμενη από την ένταση του μαγνητικού πεδίου (μη γραμμικά κυκλώματα)^[6].

2.3 Εξισώσεις Maxwell

Οι εξισώσεις του Maxwell συνοψίζουν τους νόμους του ηλεκτρομαγνητισμού και περιγράφουν την ύπαρξη ηλεκτρο-μαγνητικών κυμάτων που διαδίδονται με την ταχύτητα του φωτός.

2.3.1 Νόμος του Gauss για το ηλεκτρικό πεδίο

Σύμφωνα με αυτό το νόμο η ηλεκτρική ροή μέσα από κλειστή επιφάνεια είναι ανάλογη με το συνολικό φορτίο Q_{in} που περικλείει η επιφάνεια:

$$\Phi = \oint \vec{E} d\vec{S} = \frac{Q_{in}}{\epsilon_0} \quad (2.14)$$

Η διαφορική μορφή του νόμου του Gauss είναι:

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{E} = \frac{\rho(\vec{r})}{\epsilon_0} \quad (2.15)$$

Η φυσική σημασία της εξίσωσης αυτής είναι ότι συνδέει το ηλεκτρικό πεδίο E σε κάποιο σημείο του χώρου με την κατανομή του φορτίου που εκφράζεται με την πυκνότητα ρ , στο ίδιο σημείο του χώρου. Πιο συγκεκριμένα, εκφράζει μια τοπική σχέση μεταξύ των δυο αυτών φυσικών ποσοτήτων. Επομένως, τα ηλεκτρικά φορτία είναι οι πηγές του ηλεκτρικού πεδίου και η κατανομή και το μέγεθος τους ορίζουν το ηλεκτρικό πεδίο σε κάθε σημείο του χώρου.

2.3.2 Νόμος του Gauss για το μαγνητικό πεδίο

Σύμφωνα με αυτόν το νόμο, η μαγνητική ροή που διέρχεται μέσα από μια κλειστή επιφάνεια είναι πάντα μηδέν. Αυτό συμβαίνει επειδή οι μαγνητικές δυναμικές γραμμές είναι κλειστές (επειδή δεν υπάρχουν μαγνητικά μονόπολα).

Η κανονική μορφή του νόμου είναι:

$$\oint \vec{B} d\vec{S} = 0 \quad (2.16)$$

ενώ η διαφορική μορφή^[7]:

$$\vec{V} \cdot \vec{B} = 0 \quad (2.17)$$

2.3.3 Νόμος του Faraday-Henry ή νόμος της επαγωγής

Σύμφωνα με το νόμο της επαγωγής, ένα μαγνητικό πεδίο που μεταβάλλεται με το χρόνο δημιουργεί ηλεκτρικό πεδίο, τέτοιο ώστε η ηλεκτρεγερτική του δύναμη κατά μήκος μιας αυθαίρετης κλειστής διαδρομής να ισούται με τον αρνητικό ρυθμό μεταβολής της μαγνητικής ροής μέσα από μια επιφάνεια που ορίζει η διαδρομή αυτή.

$$\oint_C \vec{E} d\vec{l} = - \frac{d(\int_S \vec{B} d\vec{S})}{dt} = \int_S \left(- \frac{\partial \vec{B}}{\partial t} \right) d\vec{S} \quad (2.18)$$

Σε διαφορική μορφή είναι:

$$\vec{V} \times \vec{E} = - \frac{\partial \vec{B}}{\partial t} \quad (2.19)$$

Η φυσική ερμηνεία αυτής της εξίσωσης είναι ότι ένα μεταβαλλόμενο μαγνητικό πεδίο δημιουργεί μεταβαλλόμενο ηλεκτρικό πεδίο^{[8], [9]}.

2.3.4 Νόμος Ampere-Maxwell

Αυτός ο νόμος συσχετίζει ένα ηλεκτρικό ρεύμα με το μαγνητικό πεδίο που παράγει και επιπλέον υποδεικνύει ότι στο μαγνητικό πεδίο συνεισφέρει και ένα μεταβαλλόμενο ηλεκτρικό πεδίο.

$$\oint_C \vec{B} d\vec{l} = \mu_0 I_{in} + \mu_0 \epsilon_0 \frac{d(\int_S \vec{E} d\vec{S})}{dt} \quad (2.20)$$

και σε διαφορική μορφή:

$$\vec{V} \times \vec{B} = \mu_0 \vec{j} + \mu_0 \epsilon_0 \frac{\partial \vec{E}}{\partial t} \quad (2.21)$$

Αυτός ο νόμος συσχετίζει το μαγνητικό πεδίο B , το ηλεκτρικό πεδίο E και την πυκνότητα ρεύματος J σε ένα σημείο του χώρου. Ο δεύτερος όρος στις εξισώσεις είναι η συνεισφορά του Maxwell και αντιπροσωπεύει το ρεύμα μετατόπισης το οποίο εξηγεί γιατί το μεταβαλλόμενο ηλεκτρικό πεδίο δημιουργεί μεταβαλλόμενο μαγνητικό πεδίο. Αυτό με τη σειρά του λόγω της 3^{ης} εξίσωσης δημιουργεί μεταβαλλόμενο ηλεκτρικό πεδίο ^[10].

2.4 Μαγνητισμός

2.4.1 Γενικά

Ο μαγνητισμός των υλικών οφείλεται στην κίνηση των ηλεκτρονίων τα οποία είναι ηλεκτρικά φορτισμένα σωματίδια και γι' αυτό δημιουργούν μαγνητικά πεδία γύρω τους. Κάθε ηλεκτρόνιο έχει μαγνητική ροπή η οποία είναι το διανυσματικό μέγεθος της έντασης του μαγνητικού πεδίου λόγω της κίνησης του ηλεκτρονίου. Οφείλεται στην περιστροφή γύρω από τον πυρήνα και στην περιστροφή γύρω από τον άξονά του. Η συνισταμένη μαγνητική ροπή μπορεί να είναι μηδέν ή διάφορη του μηδενός. Από την ενεργειακή κατανομή των ηλεκτρονίων στα άτομα (Pauli) στο τροχιακό κάθε ενεργειακού επιπέδου υπάρχουν μέχρι 2 ηλεκτρόνια που περιστρέφονται με αντίθετη φορά γύρω από τον άξονά τους, δηλαδή έχουν αντίθετους κβαντικούς αριθμούς spin και άρα η μαγνητική τους ροπή είναι αντίθετη. Επομένως, όταν τα τροχιακά είναι πλήρη, η συνολική μαγνητική ροπή στο άτομο είναι μηδέν. Αν ο αριθμός των ηλεκτρονίων σε ένα άτομο είναι περιττός, τότε και πάλι η συνισταμένη των μαγνητικών ροπών είναι μηδέν, γιατί το μονήρες ηλεκτρόνιο είναι ηλεκτρόνιο σθένους και αλληλεπιδρά με ηλεκτρόνια σθένους άλλων ατόμων, σχηματίζοντας χημικούς δεσμούς. Υπάρχουν όμως και τα μεταβατικά στοιχεία τα οποία έχουν τα τροχιακά 3d μερικώς συμπληρωμένα και παράλληλα διαθέτουν ηλεκτρόνια και στην 4^η στιβάδα, επομένως παρουσιάζουν μαγνητική ροπή^[11].

Η απόκριση στην επιβολή μαγνητικού πεδίου H σε υλικό ονομάζεται μαγνητική επαγωγή B . Η σχέση που συνδέει το H και το B είναι η εξής:

$$\mathbf{B} = \mu_0(\mathbf{H} + \mathbf{M}) \quad (2.22)$$

όπου μ_0 η μαγνητική διαπερατότητα του κενού ($=4\pi \cdot 10^{-7} \text{H/m}$) και M η μαγνήτιση του μέσου. Ως μαγνήτιση ορίζεται το πεδίο ενός υλικού παρουσία εξωτερικού πεδίου και ισούται με τη μαγνητική ροπή m ανά μονάδα όγκου V :

$$M = \frac{m}{V} \quad (2.23)$$

Μαγνήτιση είναι η πυκνότητα των προσανατολισμένων μαγνητικών διπολικών ροπών στη διεύθυνση του μαγνητικού πεδίου και προκύπτει από την ηλεκτρονική δομή του στερεού. Εξαρτάται από τις επιμέρους μαγνητικές ροπές των ιόντων, ατόμων ή

μορίων και από τον τρόπο που αυτές αλληλεπιδρούν. Επομένως είναι ιδιότητα του υλικού.

Η απόκριση των υλικών εξαρτάται από την ατομική τους δομή, την θερμοκρασία και το πεδίο. Με επιβολή μαγνητικού πεδίου οι μαγνητικές ροπές των ατόμων τείνουν να προσανατολιστούν παράλληλα με το πεδίο, αλλά οι θερμικές κινήσεις αντιτίθενται σε αυτή τη μεταβολή.

Για τον προσδιορισμό του βαθμού απόκρισης ενός υλικού σε μαγνητικό πεδίο εισάγεται ο όρος μαγνητική επιδεκτικότητα χ που εκφράζεται από το νόμο Curie-Weiss^[12]:

$$\chi = \frac{M}{H} \quad (2.24)$$

2.4.2 Κατηγορίες μαγνητισμού

Ανάλογα με τη συμπεριφορά του υλικού στην επιβολή εξωτερικού μαγνητικού πεδίου, αυτά χωρίζονται σε δύο κατηγορίες:

- Στα υλικά που μαγνητίζονται μόνο όταν τους ασκηθεί εξωτερικό μαγνητικό πεδίο, όπως τα διαμαγνητικά και τα παραμαγνητικά.
- Στα υλικά που διατηρούν τη μαγνητική τους κατάσταση ακόμα και κατά την απουσία εξωτερικού μαγνητικού πεδίου όπως τα φερρομαγνητικά, τα αντιφερρομαγνητικά και τα φερριμαγνητικά.

Ακολουθεί μία σύντομη ανάλυση των κατηγοριών μαγνητισμού^[13].

2.4.2.1 Διαμαγνητισμός

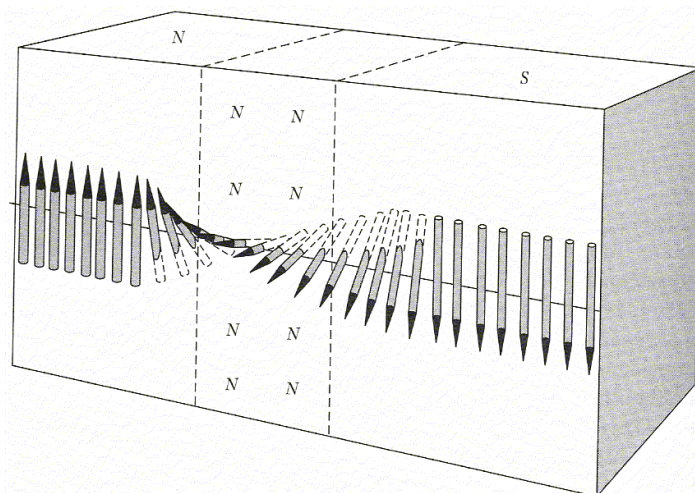
Ο διαμαγνητισμός είναι ασθενής μορφή μαγνητισμού και διαρκεί όσο εφαρμόζεται εξωτερικό μαγνητικό πεδίο. Όταν δεν εφαρμόζεται πεδίο, οι μαγνητικές ροπές λόγω ηλεκτρονιακών spin και τροχιακής κίνησης ηλεκτρονίων είναι μηδέν. Όταν όμως εφαρμόζεται πεδίο, τα τροχιακά των ηλεκτρονίων των ατόμων μεταβάλλονται σύμφωνα με το νόμο του Laplace, κατά τον οποίο όταν ένα ηλεκτρικό φορτίο κινείται εντός ενός μαγνητικού πεδίου, αποκλίνει από την πορεία του. Αυτή η μεταβολή στα τροχιακά και στις μαγνητικές ροπές προκαλεί το σχηματισμό μαγνητικών διπόλων στο άτομο που αντιτίθενται στο εξωτερικό πεδίο, οδηγώντας σε αρνητικό μαγνητικό αποτέλεσμα και άρα στην άπωση των διαμαγνητικών υλικών από μόνιμο μαγνήτη. Η μαγνητική διαπερατότητα των διαμαγνητικών υλικών είναι λίγο μικρότερη της μονάδας και η μαγνητική επιδεκτικότητα είναι αρνητική και μικρή.

2.4.2.2 Παραμαγνητισμός

Παραμαγνητισμός είναι το φαινόμενο που παρουσιάζουν τα μαγνητικά υλικά των οποίων η μαγνητική διαπερατότητα είναι λίγο μεγαλύτερη της μονάδας και η μαγνητική επιδεκτικότητα θετική και πολύ μικρή. Απουσία μαγνητικού πεδίου, οι μαγνητικές ροπές που προκύπτουν από το σπιν των ηλεκτρονίων δεν αλληλοαναιρούνται, με αποτέλεσμα κάθε άτομο να έχει μαγνητική ροπή τυχαίας διεύθυνσης. Σε στατιστικά μεγαλύτερη περιοχή όμως, η μαγνητική ροπή και η μαγνήτιση είναι μηδενικές. Υπό την εφαρμογή μαγνητικού πεδίου οι μαγνητικές ροπές προσανατολίζονται στη διεύθυνση του πεδίου αυξάνοντας, έτσι, την έντασή του. Τα παραμαγνητικά υλικά έλκονται ελαφρά από μόνιμο μαγνήτη.

2.4.2.3 Σιδηρομαγνητισμός

Στο σιδηρομαγνητισμό, τα άτομα στα σιδηρομαγνητικά υλικά υπό κανονικές συνθήκες έχουν ισχυρές μαγνητικές ροπές λόγω ασύζευκτων ηλεκτρονιακών spin στα 3d τροχιακά. Αυτές οι ροπές συνδυάζονται και σχηματίζουν μαγνητικές περιοχές με ομόρροπα spin. Τα όρια αυτών των περιοχών που καλούνται Weiss ονομάζονται τοιχώματα Bloch, όπου πραγματοποιείται σταδιακή μεταβολή στη διεύθυνση των μαγνητικών ροπών.



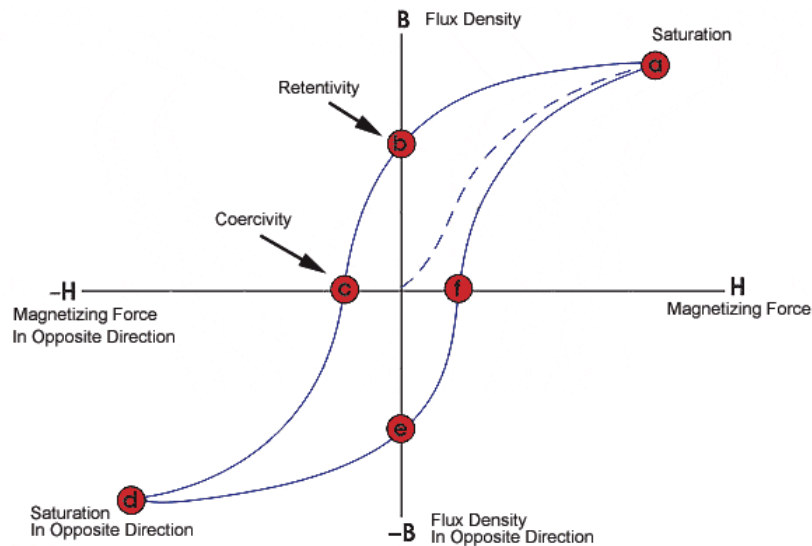
Σχήμα 2.4: Μεταβολή μαγνητικών ροπών στα τοιχώματα Bloch
(<http://www.slideshare.net/luyenkimnet/lecture-20>)

Σε μεγαλύτερη κλίμακα, επειδή οι περιοχές Weiss είναι τυχαία προσανατολισμένες και οι μαγνητικές τους ροπές αλληλοαναιρούνται, η συνολική μαγνήτιση M είναι μηδέν, λόγω της συνθήκης ελάχιστης ενέργειας. Με εφαρμογή μαγνητικού πεδίου όμως, οι περιοχές Weiss προσανατολίζονται παράλληλα με τη διεύθυνση του πεδίου

με αποτέλεσμα να προκύπτουν υψηλές επιδεκτικότητες χ . Σε αντίθεση με τις προηγούμενες κατηγορίες που το φαινόμενο διαρκούσε για όση ώρα ασκείται μαγνητικό πεδίο, εδώ, μετά την αφαίρεση του πεδίου, ο προσανατολισμός των περιοχών Weiss δεν έχει λόγο να μεταβληθεί. Το μαγνητικό πεδίο σε συνάρτηση με τη μαγνήτιση M σχηματίζουν ένα βρόχο υστέρησης.

Βρόχος υστέρησης

Συγκεκριμένα, σε ένα φερρομαγνητικό υλικό που μαγνητίζεται για πρώτη φορά, με εφαρμογή εξωτερικού πεδίου H , αυξάνεται η μαγνητική επαγωγή B προς τη διεύθυνση του πεδίου. Με αύξηση του πεδίου H τα σύνορα των περιοχών μετατοπίζονται και η μαγνήτιση μεγαλώνει. Φτάνοντας στο σημείο a , με επιπλέον αύξηση του μαγνητικού πεδίου η επαγωγή B επηρεάζεται ελάχιστα. Στο σημείο a η επαγωγή είναι B_s (επαγωγή κόρου), η μαγνήτιση είναι M_s (μαγνήτιση κόρου) και οι μαγνητικές ροπές έχουν ευθυγραμμιστεί παράλληλα με το εξωτερικά επιβαλλόμενο μαγνητικό πεδίο H και άρα με αύξηση του πεδίου δεν επηρεάζεται η μαγνήτιση M , όπως και η μαγνητική επαγωγή. Η M_s εξαρτάται από το μέγεθος της ατομικής μαγνητικής διπολικής ροπής του υλικού και από τον αριθμό των ατόμων ανά μονάδα όγκου. Στη συνέχεια, όσο το H ελαττώνεται, η καμπύλη μετακινείται προς το b όπου το εξωτερικό πεδίο είναι μηδέν, αλλά η επαγωγή έχει τιμή B_r . Το υλικό σε αυτό το σημείο θεωρείται μόνιμος μαγνήτης γιατί υπάρχει παραμένουσα μαγνήτιση M_r χωρίς εξωτερικό πεδίο H . Η μαγνητική επαγωγή είναι κι αυτή παραμένουσα B_r . Με επιβολή πεδίου που αυξάνεται με αντίστροφη πολικότητα η μαγνητική επαγωγή ελαττώνεται μέχρι το σημείο c όπου μηδενίζεται ($B=0$) και άρα το υλικό απομαγνητίζεται. Το πεδίο είναι $-H_c$ και ονομάζεται συνεκτικό. Με αρνητική αύξηση του πεδίου το υλικό φτάνει σε μαγνήτιση κόρου προς την αντίθετη φορά στο σημείο d . Στη συνέχεια, με ελάττωση του εξωτερικού πεδίου η καμπύλη διέρχεται απ' το σημείο e όπου η παραμένουσα μαγνητική επαγωγή είναι $-B_r$. Τέλος, με αύξηση του H , η καμπύλη του βρόχου περνάει από το f όπου έχουμε συνεκτικό πεδίο H_c . Το εμβαδόν που περικλείεται απ' τις γραμμές του βρόχου υστέρησης ισούται με την ενέργεια που αποθηκεύεται ανά μονάδα όγκου στο υλικό.



Σχήμα 2.5 Βρόχος υστέρησης (<https://www.nde-ed.org/EducationResources/CommunityCollege/MagParticle/Physics/HysteresisLoop.htm>)

Στα μαγνητικά υλικά υπάρχουν κενές θέσεις, ακαθαρσίες, όρια κόκκων, αλλά και η μαγνητοκρυσταλλική ανισοτροπία, το σχήμα και το μέγεθος του κάθε σωματιδίου, παράγοντες που προκαλούν τον αναπροσανατολισμό και την ανάπτυξη αυθόρμητων μαγνητικών περιοχών στο υλικό.

Με βάση το συνεκτικό πεδίο, τα φερρομαγνητικά υλικά χωρίζονται σε μαλακά και σκληρά. Στα σκληρά μαγνητικά υλικά οι βρόχοι είναι ευρείς και άρα το συνεκτικό πεδίο μεγάλο. Αυτό έχει σαν συνέπεια να μαγνητίζονται και να απομαγνητίζονται δύσκολα και άρα χρειάζεται να εφαρμοστούν μεγάλα πεδία. Χρησιμοποιούνται ως μόνιμοι μαγνήτες.

Τα μαλακά μαγνητικά υλικά έχουν στενούς βρόχους υστέρησης και άρα το συνεκτικό τους πεδίο είναι μικρό. Άρα, μαγνητίζονται και απομαγνητίζονται εύκολα και χρειάζεται να εφαρμοστεί μικρότερο πεδίο.

Στα σιδηρομαγνητικά υλικά, υπό την επίδραση πεδίου, τα ιόντα έχουν μαγνητικές ροπές που προσανατολίζονται αντιπαράλληλα μεταξύ τους, αλλά επειδή τα μεγέθη των ιόντων διαφέρουν, προκύπτει κάποια συνισταμένη μαγνητική ροπή. Τέτοια υλικά είναι οι φερρίτες, δηλαδή οξείδια του σιδήρου με άλλα μέταλλα.

Αυτά ισχύουν σε θερμοκρασίες κατώτερες μιας κρίσιμης τιμής (της θερμοκρασίας Curie). Μετά από αυτή τη θερμοκρασία το υλικό γίνεται παραμαγνητικό.

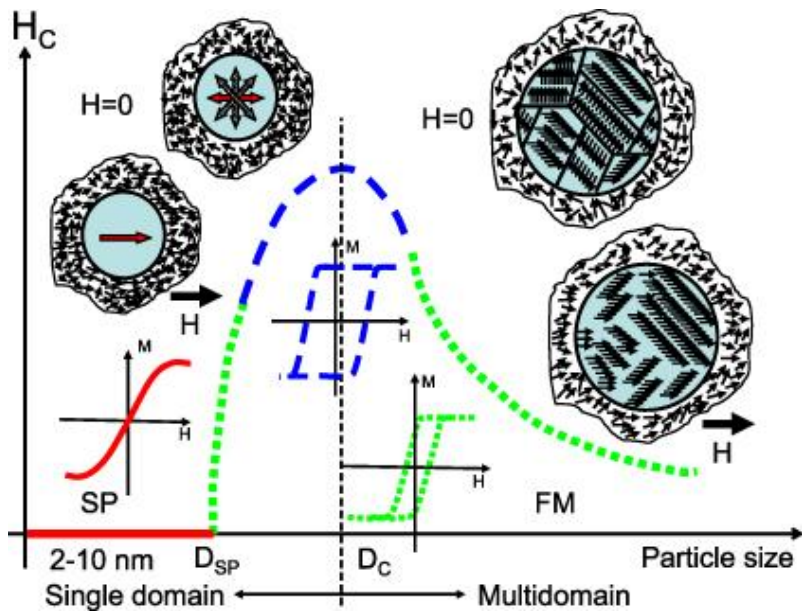
Στον αντισιδηρομαγνητισμό, με επιβολή μαγνητικού πεδίου πραγματοποιείται αντιπαράλληλος προσανατολισμός των μαγνητικών ατομικών ροπών και έτσι η μαγνητική ροπή αθροιστικά είναι μηδέν. Η διαφορά είναι ότι εδώ τα γειτονικά άτομα αντιτίθενται μεταξύ τους, ενώ στο σιδηρομαγνητισμό ενισχύονται.

Ο μαγνητίτης (Fe_3O_4), ο αιματίτης (Fe_2O_3) και ο βουσίτης (FeO) απαρτίζουν τους φερρίτες οι οποίοι είναι κεραμικά οξειδία. Ο μαγνητίτης διαθέτει ιόντα σιδήρου σε δισθενή και τρισθενή οξειδωτική βαθμίδα και έτσι μπορεί να έχει οξειδωτικό ή αναγωγικό χαρακτήρα. Κρυσταλλώνεται σε ολοεδρία στο κυβικό σύστημα.

Ο μαγκεμίτης ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) έχει παρόμοια δομή με τη διαφορά ότι τα 5/6 των τετραεδρικών και οκταεδρικών θέσεων καταλαμβάνονται από άτομα σιδήρου. Η βασική τους διαφορά είναι ότι τα κατιόντα σιδήρου του μαγκεμίτη βρίσκονται όλα στην τρισθενή κατάσταση (Fe^{+3}).

2.4.2.4 Υπερπαραμαγνητισμός

Σε ένα υλικό, ένα σύνολο ιδιοπεριστροφών με ίδια κατεύθυνση μαγνητικών ροπών που αντιδρούν με τον ίδιο τρόπο σε μαγνήτιση, καλείται τομέας. Οι τομείς χωρίζονται μεταξύ τους από τοιχώματα συγκεκριμένου πάχους και ενέργειας που είναι χαρακτηριστικά του κάθε υλικού. Αυτά τα τοιχώματα αποτελούν εμπόδιο στη μαγνήτιση. Σε ένα μεγάλο σωματίδιο η δομή αποτελείται από πολλά τοιχώματα και άρα πολλούς τομείς. Όσο μειώνεται όμως το μέγεθος των σωματιδίων και τείνει προς μια κρίσιμη διάμετρο D_c , τα τοιχώματα από ενεργειακή άποψη είναι δυσμενή ως προς την ύπαρξή τους. Δομές που αποτελούνται από μόνο έναν τομέα καλούνται σωματίδια μονού τομέα. Τέτοια σωματίδια έχουν μεγάλο συνεκτικό πεδίο.

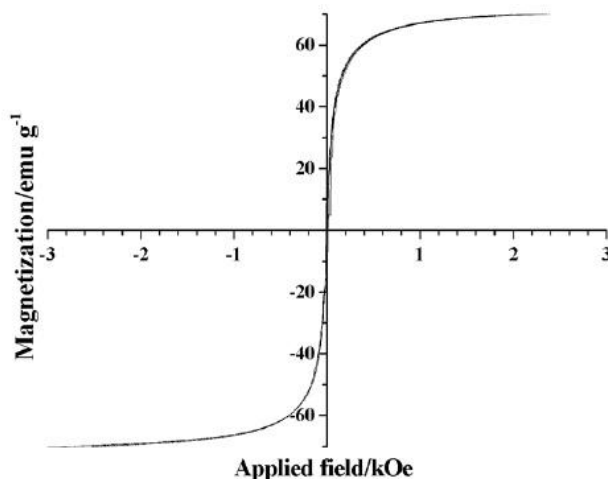


Σχήμα 2.6: Μεταβολή βρόχου υστέρησης συναρτήσει πολυπλοκότητας δομής
<http://iopscience.iop.org/article/10.1088/0953-8984/24/45/456001>

Ενδεικτικά, για το Σίδηρο (Fe) η κρίσιμη διάμετρος είναι 14nm για το Fe_3O_4 128nm και για το $\gamma-Fe_2O_3$ 166nm.

Σε διαμέτρους ακόμα πιο μικρές από την κρίσιμη, οι θερμικές διακυμάνσεις επηρεάζουν τα spin και παρουσιάζουν υπερπαραμαγνητισμό. Συγκεκριμένα, όταν το μέγεθος του σωματιδίου γίνεται πολύ μικρό, το H_c τείνει να μηδενιστεί γιατί οι θερμικές διακυμάνσεις δεν επιτρέπουν τη σταθεροποίηση της μαγνήτισης.

Οι πειραματικές ενδείξεις του υπερπαραμαγνητισμού είναι ότι δεν υπάρχει υστέρηση στην καμπύλη μαγνήτισης και ότι σε διάφορες θερμοκρασίες οι καμπύλες μαγνήτισης υπερκαλύπτονται σε γραφήματα M συναρτήσει του H/T .



Σχήμα 2.7: Υπερκαλυπτόμενη καμπύλη μαγνήτισης υπερπαραμαγνητικού υλικού σε χαμηλή θερμοκρασία (<http://www.intechopen.com/books/biomedical-engineering-frontiers-and-challenges/coating-nanomagnetic-particles-for-biomedical-applications>)

Ο χρόνος ηρεμίας της μαγνήτισης ενός μαγνητικού σωματιδίου δίνεται από τον τύπο:

$$\tau = \tau_0 \exp\left(\frac{\Delta E}{k_B T}\right) \quad (2.25)$$

ΔE : ο ενεργειακός φραγμός στη μεταβολή της μαγνητικής ροπής

$k_B T$: η θερμική ενέργεια

τ_0 : 10^{-10} - 10^{-12} s

Συνήθως ισχύει ότι $\Delta E = KV$ με K την πυκνότητα της ενέργειας ανισοτροπίας του σχήματος και V τον όγκο του σωματιδίου. Για μικρά σωματίδια το ΔE είναι παρόμοιο με το $K_B T$.

Ανάλογα με το είδος της μαγνήτισης, μεταβάλλεται και ο χρόνος κατά τον οποίο υφίστανται οι υπερπαραμαγνητικές ιδιότητες^[14].

2.4.3 Μαγνητική ανισοτροπία

Η μαγνητική ανισοτροπία αναφέρεται στη σχέση εσωτερικής ενέργειας με την κατεύθυνση της αυθόρμητης μαγνήτισης. Πιο συγκεκριμένα, στο υλικό υπάρχει η αλληλεπίδραση σπιν-τροχιάς που προκαλεί την εγγενή ανισοτροπία, την επιφανειακή ανισοτροπία και την ανισοτροπία μαγνητικής στένωσης και η διπολική σύζευξη των

μαγνητικών ροπών που προκαλεί ανισοτροπία σχήματος. Όσο χαμηλότερη είναι η συμμετρία, τόσο μεγαλύτερη είναι η ενέργεια ανισοτροπίας και αντίστροφα. Υπολογίζεται από την εξίσωση:

$$E = KV\sin^2\theta \quad (2.26)$$

K: η ενέργεια της συνολικής μονοαξονικής ανισοτροπίας ανά μονάδα όγκου
 θ: η γωνία μεταξύ της μαγνητικής ροπής και του εύκολου άξονα
 V: ο όγκος των σωματιδίων

Αυτές οι δυο αλληλεπιδράσεις δημιουργούν τον εύκολο και το δύσκολο άξονα μαγνήτισης και προτιμάται ο εύκολος.

2.4.4 Θεμελιώδη μαγνητικά μήκη

Οι μαγνητικές ιδιότητες των νανοϋλικών είναι διαφορετικές από αυτές που υπάρχουν σε μεγαλύτερη κλίμακα. Αυτό γιατί όταν το κρίσιμο μήκος στο οποίο πραγματοποιούνται κάποια φαινόμενα είναι παρόμοιο με το μέγεθος των νανοσωματιδίων, ξεπερνιέται ένα ενεργειακό φράγμα και έτσι υπάρχουν αλλαγές στη μαγνήτιση του υλικού. Για τα μαγνητικά υλικά, τα θεμελιώδη μαγνητικά μήκη είναι το μήκος κρυσταλλικής ανισοτροπίας I_K , το μήκος εφαρμοζόμενου πεδίου I_H και το μαγνητοστατικό μήκος I_S :

$$I_K = \sqrt{\frac{J}{K}} \quad (2.27)$$

$$I_H = \sqrt{\frac{2J}{HM_s}} \quad (2.28)$$

$$I_S = \sqrt{\frac{J}{2\pi M_s^2}} \quad (2.29)$$

K: η σταθερά ανισοτροπίας του υλικού που οφείλεται στην κυρίαρχη ανισοτροπία
 J: η ανταλλαγή πληροφοριών εντός κόκκου του υλικού

Αν υπάρχουν παραπάνω από ένα είδος φραγμού, το μικρότερο χαρακτηριστικό μήκος είναι αυτό που καθορίζει τις μαγνητικές ιδιότητες του υλικού^[15].

3. ΜΑΓΝΗΤΙΚΑ ΝΑΝΟΣΩΜΑΤΙΔΙΑ ΚΑΙ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

3.1 Γενικά

Στο κεφάλαιο αυτό αναλύεται η θεωρία που έχει αναπτυχθεί για τα μαγνητικά νανοσωματίδια και τις εφαρμογές τους στη βιοϊατρική σύμφωνα με τη διαθέσιμη βιβλιογραφία ^{[16] [17] [18] [19] [20] [21]}.

Τα νανοσωματίδια είναι σωματίδια με διαστάσεις μικρότερες των 100nm, τα οποία μπορούν να μαγνητίζονται ελεγχόμενα, ιδιότητα που τα καθιστά κατάλληλα για πολλές βιοϊατρικές εφαρμογές, καθώς όλοι οι ζώντες οργανισμοί υπόκεινται στην επίδραση του μαγνητισμού.

Οι μαγνητικές ιδιότητες των νανοσωματιδίων εξαρτώνται από πολλούς παράγοντες, όπως τα μεγέθη και η διασπορά τους, με αποτέλεσμα να γίνουν αντικείμενο πολλών ερευνών τα τελευταία χρόνια.

Τα νανοσωματίδια βρίσκουν μεγάλη εφαρμογή στη βιοϊατρική, γιατί το μέγεθος τους μπορεί να ελεγχθεί και να γίνει συγκρίσιμο με το μέγεθος των κυττάρων (10-100μm), των ιών (20-450nm), των πρωτεϊνών (5-50nm) ή των γονιδίων (2nm πλάτος και 10-100nm μήκος).

Παρέχουν τη δυνατότητα επικάλυψης από βιολογικά μόρια, καθιστώντας, έτσι, δυνατή την αλληλεπίδραση και την προσκόλληση σε κάποια βιολογική οντότητα.

Επειδή τα νανοσωματίδια είναι μαγνητικά, υπακούν στο νόμο του Coulomb και έτσι μπορούν να οδηγηθούν από εξωτερικά εφαρμοζόμενο μαγνητικό πεδίο.

Μια από τις βασικές τους εφαρμογές είναι η στοχευμένη παράδοση ενός φαρμάκου υπό την επίδραση ενός μαγνητικού πεδίου. Πιο συγκεκριμένα, δημιουργείται ένα σύμπλοκο φάρμακο-μαγνητικό νανοσωματίδιο, μέσω της πρόσδεσης ενός φαρμάκου στο μαγνητικό νανοσωματίδιο με διάφορες τεχνικές, το οποίο, υπό την επιρροή ενός μαγνητικού πεδίου, κατευθύνεται στον επιθυμητό ιστό.

Η δεύτερη βασική εφαρμογή των μαγνητικών νανοσωματιδίων είναι η ικανότητα μεταφοράς ενέργειας από το επιβαλλόμενο πεδίο στο νανοσωματίδιο, ιδιότητα η

οποία καθιστά δυνατή την καταστροφή καρκινικών κυττάρων χάρη στη μαγνητικά επαγόμενη υπερθερμία. Αυτή επιτυγχάνεται επειδή ένα μεταλλικό υλικό όταν βρίσκεται σε εναλλασσόμενο πεδίο θερμαίνεται. Επομένως, με τη χρήση αντισωμάτων ή μαγνητικού πεδίου, τα μαγνητικά νανοσωματίδια προσδένονται στα καρκινικά κύτταρα και με την εφαρμογή εναλλασσόμενου μαγνητικού πεδίου αυξάνεται η θερμοκρασία των καρκινικών κυττάρων στους 50°C περίπου, με αποτέλεσμα αυτά να καταστρέφονται, ενώ τα υγιή κύτταρα να μην επηρεάζονται.

Τέλος, με κατάλληλη επεξεργασία χορήγησής τους, τα νανοσωματίδια μπορούν να βελτιώσουν τα αποτελέσματα της μαγνητικής τομογραφίας όσον αφορά την αντίθεση στην εικόνα εξόδου, καθώς είναι δυνατή η εκμετάλλευση της μαγνητικής ροπής τους.

Σε τεχνικές διάγνωσης και θεραπείας χρησιμοποιούνται ευρέως ο μαγνητίτης (Fe_3O_4) και ο μαγκεμίτης (Fe_2O_3). Πρόκειται για σιδηρομαγνητικά υλικά ελάχιστων διαστάσεων (κάτω των λίγων μm) και είναι υπερπαραμαγνητικά, όπως ήδη προαναφέρθηκε στην Παράγραφο 2.4.2.

Δύο βασικές παράμετροι στη βιοϊατρική είναι η συμβατότητα των μαγνητικών σωματιδίων με τον ανθρώπινο οργανισμό, καθώς και η μηδενική μαγνήτιση που παρουσιάζεται μετά το πέρας της επίδρασης του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την έλλειψη συσσωματώσεων που δημιουργούνται από υλικά πολλών μαγνητικών περιοχών μετά την έκθεσή τους σε μαγνητικό πεδίο.

3.2 Δυνάμεις στα μαγνητικά νανοσωματίδια

Για την οδήγηση των μαγνητικών νανοσωματιδίων το μαγνητικό πεδίο που απαιτείται πρέπει να πληροί ορισμένες προδιαγραφές.

Το πεδίο δεν πρέπει να είναι ομοιόμορφο γιατί δημιουργεί μεν μια ροπή, αλλά δεν είναι ικανό να προκαλέσει κίνηση. Επομένως, απαιτείται βάρθρωση του πεδίου.

Η μαγνητική δύναμη που δρα σε ένα σημείο του πεδίου είναι

$$\vec{F}_m = (\vec{m} \cdot \nabla) \vec{B} \quad (3.1)$$

και αποδίδει γεωμετρική διαφορά στη διεύθυνση του m . Δηλαδή $m=(m_x, m_y, m_z)$ και άρα $m \nabla = \frac{\partial m_x}{\partial x} + \frac{\partial m_y}{\partial y} + \frac{\partial m_z}{\partial z}$. Όταν το μαγνητικό νανοσωματίδιο είναι διαλυμένο σε ασθενές διαμαγνητικό μέσο όπως το νερό και το αίμα, η μαγνητική ροπή είναι $m=V_m M$ (όπου V_m ο όγκος του σωματιδίου και M η ογκομετρική μαγνήτιση του, η οποία ισούται με $M=\chi H$, $\chi=\chi_m-\chi_w/b$ η ενεργός επιδεκτικότητα του σωματιδίου σε σχέση με το νερό ή το αίμα). Όταν τα νανοσωματίδια είναι διαλυμένα στο νερό, η συνολική ανταπόκριση του συστήματος μπορεί να εκφραστεί από τη σχέση $B=\mu_0 H$ και άρα:

$$\vec{F}_m = \frac{V_m}{\mu_0} \Delta \chi (\vec{B} \cdot \nabla) \vec{B} \quad (3.2)$$

Αν το ηλεκτρικό πεδίο δεν είναι χρονικά μεταβαλλόμενο εφαρμόζεται η εξίσωση του Maxwell $\nabla \cdot \vec{B} = 0$ και προκύπτει ότι:

$$\vec{F}_m = V_m \Delta \chi \nabla \left(\frac{B^2}{2\mu_0} \right) \quad (3.3)$$

$$\vec{F}_m = V_m \Delta \chi \nabla \left(\frac{1}{2} \vec{B} \vec{H} \right) \quad (3.4)$$

όπου η μαγνητική δύναμη σχετίζεται με το διαφορισμό της πυκνότητας ενέργειας του μαγνητοστατικού πεδίου, $\frac{1}{2} \vec{B} \vec{H}$. Αν $\Delta \chi > 0$, η μαγνητική δύναμη θα δράσει προς την κατεύθυνση της πιο έντονης αύξησης του βαθμωτού πεδίου πυκνότητας ενέργειας.

Αυτή, λοιπόν, είναι η μαγνητική δύναμη που απαιτείται να εφαρμοστεί σε ένα σωματίδιο συγκεκριμένου όγκου και συγκεκριμένης μαγνήτισης και μαγνητικής επιδεκτικότητας, προκειμένου αυτό να τεθεί σε κίνηση. Σε αυτή την εφαρμογή βασίζονται και οι βιοϊατρικές εφαρμογές^{[22],[23]}.

3.3 Τα μαγνητικά νανοσωματίδια ως υποδοχείς φαρμάκων

3.3.1 Οδήγηση φαρμάκου (in vivo)

Το μεγαλύτερο μειονέκτημα των κλασσικών χημειοθεραπειών για την αντιμετώπιση συστηματικών παθήσεων στον άνθρωπο είναι ότι οι περισσότερες από αυτές δεν είναι στοχευμένες, καθώς τα φάρμακα παρέχονται ενδοφλεβίως και έτσι πραγματοποιείται (συστημική) διανομή του φαρμάκου σε όλον τον οργανισμό, μέσω του κυκλοφορικού συστήματος. Με αυτόν τον τρόπο, όμως, το φάρμακο, εκτός από τα νοσούντα κύτταρα, επηρεάζει και τα υγιή, με κίνδυνο πρόκλησης σοβαρών παρενεργειών. Αντίθετα, με τη στοχευμένη θεραπεία που βασίζεται στο γεγονός ότι η γενετική σύσταση των καρκινικών κυττάρων είναι διαφορετική από τα φυσιολογικά κύτταρα, τα φάρμακα που χορηγούνται αποδίδουν τα μέγιστα στους πάσχοντες ιστούς, μειώνοντας τις παρενέργειες των παραδοσιακών θεραπειών.

Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελούν οι παρενέργειες των αντιφλεγμονωδών φαρμάκων σε ασθενείς που πάσχουν από χρόνια αρθρίτιδα, οι οποίες μπορούν να οδηγήσουν σε διακοπή της θεραπείας. Με στοχευμένη ενδοφλέβια χορήγηση (διανομή) του φαρμάκου η θεραπεία θα μπορούσε να είναι πιο αποτελεσματική χωρίς την εμφάνιση παρενεργειών και χωρίς τους κινδύνους της ενδοαρθρικής έγχυσης.

Από τη δεκαετία του '70, αυτή η ανάγκη οδήγησε μεταξύ των άλλων στη χρήση μαγνητικών φορέων για στοχευμένη χορήγηση φαρμάκου σε συγκεκριμένους στόχους - κυρίως σε καρκινικούς όγκους. Με αυτόν τον τρόπο, εκτός από την αποφυγή των παρενεργειών, μειώνεται η απαιτούμενη δοσολογία φαρμάκου. Τα νανοσωματίδια σιδήρου με την εφαρμογή ενός μαγνητικού πεδίου μπορούν να μεταφερθούν μέσω της κυκλοφορίας του αίματος στον επιθυμητό στόχο μέσα στο σώμα.

Στη μαγνητικά στοχευμένη θεραπεία το φάρμακο δεσμεύεται με το φορέα, ο οποίος είναι ένα βιοσυμβατό μαγνητικό νανοσωματίδιο. Αυτά τα σύμπλοκα συνήθως παρέχονται ενδοφλέβια στον οργανισμό σε μορφή βιοσυμβατού υγρού (ferrofluid). Όταν το σύμπλοκο (φάρμακο - μαγνητικός φορέας) εισαχθεί στη ροή του αίματος, εφαρμόζεται εξωτερικό πεδίο μεγάλης βάρμωσης (gradient) για να συγκεντρώσει το

φάρμακο στο στόχο. Εκεί, το φάρμακο απελευθερώνεται είτε με ενζυμική δράση ή με αλλαγές στις φυσιολογικές συνθήκες, όπως το pH, η όσμωση, η θερμοκρασία, ή ακόμα και χάρη στο ίδιο το μαγνητικό πεδίο (EVAC).

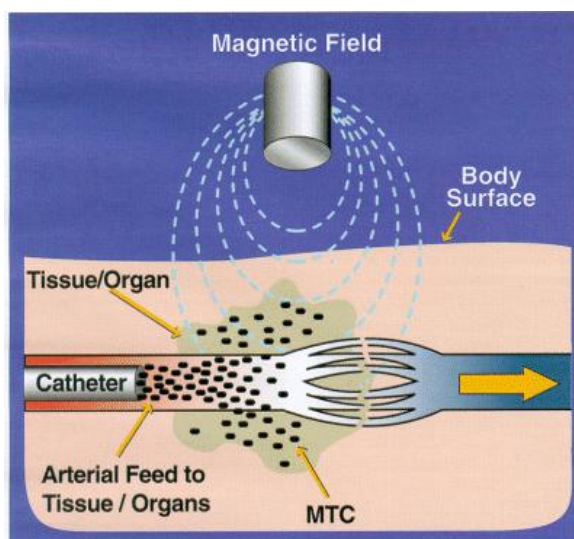


Figure 1. Capture and retention of Magnetic Targeted Carriers (MTCs) in a magnetic field.

Σχήμα 3.1: Συγκράτηση και διατήρηση μαγνητικών νανοσωματιδίων υπό την επίδραση μαγνητικού πεδίου (<http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/12908/title/Field-of-Dreams/>)

Η αποτελεσματικότητα της συγκεκριμένης στοχευμένης θεραπείας εξαρτάται από διάφορες φυσικές παραμέτρους, όπως τη δύναμη και τη βάθμωση του πεδίου, τον όγκο και τις μαγνητικές ιδιότητες των σωματιδίων, αλλά και από υδροδυναμικές παραμέτρους, όπως η ροή του αίματος και το μέγεθος των αρτηριών ή του στόχου, από τη συγκέντρωση του φαρμάκου, την απόσταση του στόχου από την εστία του πεδίου, αλλά ακόμα και το χρόνο και τη διαδρομή που θα ακολουθήσει το φάρμακο μέχρι το στόχο. Επομένως, είναι φανερό ότι συμβάλλουν πολλές παράμετροι που επηρεάζουν την παράδοση του φαρμάκου, καθιστώντας δυσχερή τη μοντελοποίηση, τη μεθόδευση και την οποιαδήποτε γενίκευση.

Σε γενικές γραμμές, πιο αποτελεσματικός έλεγχος της οδήγησης επιτυγχάνεται σε μεγαλύτερα σωματίδια (π.χ. διαμέτρου 1μm) σε σχέση με νανοσωματίδια. Στις περισσότερες περιπτώσεις χρησιμοποιείται μόνιμος ισχυρός μαγνήτης σπάνιων γαιών, όπως Nd-Fe-B που τοποθετείται επιδερμικά πάνω από το στόχο. Από προηγούμενες μελέτες που έχουν διεξαχθεί, έχει βρεθεί ότι για την αποτελεσματική υπερνίκηση της ροής του αίματος και την ακινητοποίηση του συμπλόκου (φάρμακο-

μαγνητικός φορέας) απαιτείται ένταση πεδίου της τάξης των 0,3T και βάρμωσης 13T/m για μία μέσης διαμέτρου αρτηρία. Είναι κατανοητό λοιπόν πως η στοχευμένη θεραπεία είναι πιο εύκολα εφαρμόσιμη όπου υπάρχει σχετικά μικρή ροή αίματος και όταν ο στόχος βρίσκεται κοντά στην επιδερμίδα και άρα στην πηγή του πεδίου.

Ως μαγνητικοί φορείς χρησιμοποιούνται μαγνητικά νανοσωματίδια επικαλυμμένα με κάποιο βιοσυμβατό πολυμερές ή κεραμικό υλικό που χρησιμεύει στην απομόνωση του μαγνητικού σωματιδίου από το περιβάλλον του. Επιπλέον, οι επικαλύψεις μπορούν να επενδυθούν με μόρια, τα οποία θα χρησιμοποιηθούν ως σημεία πρόσδεσης με τα κύτταρα στόχους ή με αντισώματα που χρησιμοποιούνται για τη στοχευμένη δέσμευση με τα κύτταρα στόχους.

Δομικά, οι φορείς μπορούν να έχουν δυο μορφές. Η μια είναι ένα μαγνητικό σωματίδιο από μαγνητίτη ή μαγκεμίτη επικαλυμμένο με το βιοσυμβατό πολυμερές και η άλλη είναι ένα πορώδες πολυμερές, στους πόρους του οποίου τοποθετείται το μαγνητικό υλικό. Τα υλικά που χρησιμοποιούνται εξελίσσονται συνεχώς και γίνονται μελέτες για την εύρεση των καταλληλότερων υλικών για την εκάστοτε περίπτωση [24], [25].

3.3.2 Μαγνητικός διαχωρισμός (in vitro)

Ο διαχωρισμός βιολογικών οντοτήτων από τον περιβάλλοντα χώρο τους είναι χρήσιμος για αναλύσεις και επιτυγχάνεται με τη βοήθεια του μαγνητικού διαχωρισμού. Χρησιμοποιούνται βιοσυμβατά νανοσωματίδια και η διαδικασία περιλαμβάνει αρχικά την ένωση της βιολογικής οντότητας με το μαγνητικό υλικό και στη συνέχεια την απομάκρυνση του συμπλόκου που δημιουργείται με τη βοήθεια ειδικής συσκευής.

Η ένωση του μαγνητικού υλικού με τη βιολογική οντότητα γίνεται συνήθως χάρη σε βιοσυμβατές επικαλύψεις. Αυτές οι επικαλύψεις περιέχουν αντισώματα ή άλλα μακρομόρια που είναι υπεύθυνα για τη στοχευμένη ένωση με συγκεκριμένα σημεία του κυττάρου-στόχου.

Ένας τρόπος για το διαχωρισμό είναι η συγκέντρωση του μαγνητικού υλικού που έχει συνδεθεί με τη βιολογική οντότητα-στόχο με τη χρήση μόνιμου μαγνήτη στα

τοιχώματα του δοκιμαστικού σωλήνα και παράλληλα με αφαίρεση του αδέσμευτου υγρού. Αυτή η μέθοδος μπορεί να εφαρμοστεί για αργές ταχύτητες ροής. Για μεγαλύτερες ταχύτητες απαιτείται μεγαλύτερη διαχωριστική ικανότητα και αυτή επιτυγχάνεται με βάρθρωση πεδίου. Για τη βάρθρωση απαιτείται η τύλιξη του σωλήνα με κάποιο μαγνητικό σύρμα. Με την άντληση του υγρού μέσα από το σωλήνα, τα μαγνητικά νανοσωματίδια συγκρατούνται από το πεδίο που δημιουργείται από το σύρμα.

Για διαφορικό διαχωρισμό ανάλογα με την ποσότητα μαγνητικού υλικού χρησιμοποιείται μια διάταξη από 4 μόνιμους μαγνήτες κάθετα μεταξύ τους και περιφερειακά από το σωλήνα απ' τον οποίο διέρχεται το υγρό.

Με αυτή τη μέθοδο επιτυγχάνεται μεγάλη ευαισθησία ως προς το διαχωρισμό μικρού πληθυσμού κυττάρων-στόχων ^[26].

3.3.3 Υπερθερμία (in vivo)

Υπερθερμία είναι ο καταβολισμός όγκων με τη χρήση υψηλών θερμοκρασιών. Η διαδικασία που ακολουθείται περιλαμβάνει τη χρήση μαγνητικών νανοσωματιδίων στα οποία προσδένονται αντισώματα που χρησιμεύουν στη δέσμευση του συμπλόκου αυτού με τα καρκινικά κύτταρα. Με εφαρμογή εναλλασσόμενου μαγνητικού πεδίου συγκεκριμένης έντασης και συχνότητας, τα σωματίδια θερμαίνονται. Η κρίσιμη θερμοκρασία πάνω από την οποία καταστρέφονται τα καρκινικά κύτταρα είναι οι 42°C και ο ελάχιστος απαιτούμενος χρόνος η μισή ώρα. Σημειώνεται ότι οι ιστοί και το αίμα αντιτίθενται στη θέρμανση και παράλληλα καθιστούν δυσμενή την μοντελοποίηση. Μέχρι τώρα η εφαρμογή σε πειραματόζωα παρουσιάζει θετικά αποτελέσματα, αλλά η εφαρμογή τέτοιου πεδίου σε ανθρώπινο οργανισμό θα τον έθετε σε κίνδυνο. Με προσαρμογή της έντασης και της συχνότητας σε επίπεδα που θεωρούνται ασφαλή για τον ασθενή, το μαγνητικό υλικό δεν αντιδρά με τον επιθυμητό τρόπο και έτσι η απαιτούμενη θερμοκρασία δεν προσεγγίζεται.

Πρόσφατα οι έρευνες έχουν στραφεί σε υπερθερμία με τη χρήση μαγνητικού υγρού (ferrofluid), όπου το μαγνητικό υλικό απαρτίζεται από υπερπαραμαγνητικά νανοσωματίδια, έτσι ώστε απουσία μαγνητικού πεδίου, η μαγνήτιση να μηδενίζεται χάρη στην περιβάλλουσα θερμική ενέργεια ^[27].

3.3.4 Ενίσχυση αντίθεσης μαγνητικής τομογραφίας (MRI) (in vivo)

Η μαγνητική τομογραφία βασίζεται στο γεγονός ότι κάθε πρωτόνιο των ιστών έχει μια πολύ μικρή μαγνητική ροπή η οποία, παρουσία έντονου μαγνητικού πεδίου και δεδομένου του υπερβολικά μεγάλου αριθμού πρωτονίων, είναι μετρήσιμη. Συγκεκριμένα, το πεδίο του τομογράφου εξαναγκάζει τα άτομα υδρογόνου των ιστών να ευθυγραμμιστούν με τον κατακόρυφο άξονα του σώματος. Ένας παλμός στη συχνότητα των ραδιοκυμάτων εκπέμπεται από το μηχάνημα και διαταράσσει το ομοιογενές μαγνητικό πεδίο που έχει δημιουργηθεί. Με την άρση του παλμού οι πυρήνες των ατόμων υδρογόνου επιστρέφουν στην προηγούμενη κατάσταση εκπέμποντας μια μικρή ποσότητα ενέργειας. Αυτή η ποσότητα ενέργειας καταγράφεται και απεικονίζεται στον Η/Υ.

Τα μαγνητικά νανοσωματίδια χρησιμεύουν στην ελάττωση του χρόνου χαλάρωσης (ο χρόνος που απαιτείται για να επανέλθουν οι πυρήνες των ατόμων υδρογόνου στην κατακόρυφη κατεύθυνση που επιβάλλει το πεδίο, μετά τον παλμό). Κάθε ιστός απορροφά διαφορετική ποσότητα των νανοσωματιδίων, προκαλώντας έτσι πιο έντονη αντίθεση μεταξύ διαφορετικών ιστών στην τελική απεικόνιση. Ο αναλυτικός μηχανισμός ξεφεύγει από τους στόχους αυτής της εργασίας ^[28].

4. ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΗ

Οι εφαρμογές των νανοσωματιδίων στις θεραπευτικές αγωγές περιορίζονται από πολλές παραμέτρους, οι κυριότερες από τις οποίες απορρέουν από τον ίδιο τον ανθρώπινο οργανισμό. Η κυκλοφορία του αίματος είναι μια από αυτές, η οποία για να ξεπεραστεί απαιτεί τη συγκέντρωση σημαντικών μαγνητικών πεδίων, όπως προκύπτει από τις τελευταίες έρευνες.

4.1 Κίνηση στις αρτηρίες

Όπως περιγράφηκε ήδη, η δύναμη που απαιτείται για την κίνηση ενός σωματιδίου με τη χρήση μαγνητικού πεδίου δίνεται από τους τύπους:

$$\vec{F}_m = V_m \Delta \chi \nabla \left(\frac{B^2}{2\mu_0} \right) \quad (4.1)$$

$$\vec{F}_m = V_m \Delta \chi \nabla \left(\frac{1}{2} \vec{B} \vec{H} \right) \quad (4.2)$$

Στην περίπτωση που το σωματίδιο βρίσκεται σε αγωγό όπου υπάρχει ροή (στην προκειμένη περίπτωση σε ένα αιμοφόρο αγγείο), αυτή η δύναμη προκειμένου να συγκρατηθεί το σωματίδιο, πρέπει να υπερνικήσει την υδροδυναμική δύναμη της ροής. Η δύναμη αυτή για σωματίδιο που δεν κινείται κοντά στα τοιχώματα δίνεται από το νόμο του Stokes:

$$F_d = 6\pi\eta R_m \Delta v \quad (4.3)$$

η : το ιξώδες του μέσου (το αίμα στην προκειμένη περίπτωση 0,004 poise)

R_m : η ακτίνα του σωματιδίου

Δv : η διαφορά ταχύτητας του σωματιδίου από το υγρό

Υπάρχει, ακόμη, η άνωση μεταξύ του σωματιδίου και του μέσου που επηρεάζει την κίνηση, αλλά σε τέτοιο βαθμό που μπορεί να θεωρηθεί αμελητέα.

Λύνοντας την εξίσωση ως προς Δv και αντικαθιστώντας το V_m , ($V_m = \frac{4}{3}\pi R_m^3$) προκύπτει η ταχύτητα του σωματιδίου συναρτήσει του υγρού μέσου:

$$\Delta v = \frac{R_m^2 \Delta \chi}{9\mu_0 \eta} \nabla (B^2) \quad (4.4)$$

$$\Delta v = \frac{\xi}{\mu_0} \nabla(B^2) \quad (4.5)$$

Ως ξ ορίζεται η παράμετρος που περιγράφει πόσο εύκολα ελέγχεται η κίνηση ενός μαγνητικού σωματιδίου. Ένα μαγνητικό σωματίδιο σε σχέση με ένα μαγνητικό νανοσωματίδιο θα είναι πιο επιδεκτικό σε μεταβολές της κινητικής του κατάστασης, όπως προκύπτει από τον τύπο.

4.2 Ροή αίματος

Το καρδιαγγειακό σύστημα είναι ένα περίπλοκο κύκλωμα αγγείων όπου η καρδιά αποτελεί την κινητήρια δύναμη. Το κύκλωμα είναι κλειστό, άρα περιοδικά το αίμα επανέρχεται σε κάθε σημείο. Χωρίζεται στην κεντρική κυκλοφορία κατά την οποία το αίμα διέρχεται από τους πνεύμονες και πραγματοποιείται η ανταλλαγή αερίων και στη συστηματική ή περιφερειακή κυκλοφορία που παρέχει αίμα στους υπόλοιπους ιστούς.

Υπάρχουν δυο μεγάλες κατηγορίες αιμοφόρων αγγείων. Αυτά που μεταφέρουν το αίμα από την καρδιά προς τους περιφερειακούς ιστούς (αρτηριακό σύστημα) και αυτά που επαναφέρουν το αίμα στην καρδιά (φλεβικό σύστημα). Η διατομή τους είναι κυλινδρική εκτός από περιπτώσεις διάφορων παθήσεων (όπως η αθηροσκλήρωση) που προκαλούν στένωση.

Στον πίνακα που ακολουθεί παρουσιάζεται η μέση διάμετρος για κάθε αιμοφόρο αγγείο:

| | |
|------------|------|
| Αρτηρία | 4mm |
| Αρτηρίδιο | 30μm |
| Τριχοειδές | 8μm |
| Φλεβίδιο | 20μm |
| Φλέβα | 5mm |

Πίνακας 4.1: Μέση διάμετρος για τα διάφορα είδη αγγείων.

Οι αρχές που σχετίζονται με την πίεση, την παροχή και την αντίσταση στα αιμοφόρα αγγεία περιγράφονται από την αιμοδυναμική. Η καρδιά λειτουργεί ως μια αντλία και προκαλεί παλλόμενη ροή του αίματος. Στο αίμα υπάρχουν τα αιμοσφαίρια, τα αιμοπετάλια, λιπίδια και πρωτεΐνες πλάσματος. Παρά τη φαινομενική πολυπλοκότητα, η ροή μπορεί να περιγραφεί με τη χρήση της κλασικής ρευστομηχανικής.

Η πυκνότητα και το ιξώδες είναι οι ιδιότητες που καθορίζουν τη ρεολογική συμπεριφορά του ρευστού. Ως πυκνότητα ρ ορίζεται ο λόγος της μάζας προς τον όγκο που αυτή καταλαμβάνει. Ως ιξώδες μ ορίζεται η ιδιότητα του ρευστού να αντιτίθεται σε κάθε παράγοντα που τείνει να μεταβάλει τη μορφή του. Η μεταβολή στη μορφή ενός ρευστού προκαλείται από διατμητικές τάσεις. Όταν η διατμητική τάση είναι ευθέως ανάλογη με το ιξώδες, τότε το υγρό χαρακτηρίζεται ως Νευτώνειο, ενώ τα ρευστά που δεν υπακούν σε αυτή τη σχέση ονομάζονται μη Νευτώνεια. Στα μη Νευτώνεια ρευστά ο λόγος διατμητικής τάσης προς το ρυθμό διάτμησης σε κάθε σημείο ονομάζεται φαινόμενο ιξώδες.

Για τα Νευτώνεια ρευστά το ιξώδες εξαρτάται από τη μοριακή φύση, την πίεση και τη θερμοκρασία. Μονάδα μέτρησης στο S.I. είναι το Pascal·sec (Pa·s) αλλά χρησιμοποιείται ευρέως και το poise ($1\text{poise}=0,1\text{ Pa}\cdot\text{s}$).

Η ροή κατηγοριοποιείται ανάλογα με τη φύση του ρευστού, τη γεωμετρία, τη φύση της και τη χωρική και χρονική μεταβολή της ταχύτητας του ρευστού.

Όταν το ιξώδες ενός ρευστού είναι μηδέν, τότε η ροή του καλείται άτριβη και τέτοια ρευστά ονομάζονται ιδανικά. Αυτή η προσέγγιση είναι θεωρητική, καθώς στη φύση υπάρχει μόνο η ιξώδης ροή, η οποία επηρεάζεται από τα τοιχώματα του αγωγού. Το ρευστό κατά την κίνησή του έχει μηδενική ταχύτητα στα σημεία που έρχεται σε επαφή με τα τοιχώματα (συνθήκη μη ολίσθησης), ενώ στο κέντρο του αγωγού το ρευστό αναπτύσσει τη μέγιστη ταχύτητα. Το στρώμα όπου πραγματοποιείται η μεταβολή της ταχύτητας καλείται οριακό στρώμα και εκεί αναπτύσσονται διατμητικές τάσεις γιατί η κατανομή των ταχυτήτων είναι ανομοιομορφη.

Ως προς τη γεωμετρία της, η ροή μπορεί να είναι στρωτή ή τυρβώδης. Στη στρωτή τα σωματίδια κινούνται με σταθερή ταχύτητα κατά στρώματα και έτσι δεν υπάρχει μακροσκοπική ανάμειξη των γειτονικών στρωμάτων του ρευστού. Από την άλλη, στη τυρβώδη ροή τα σωματίδια κινούνται ακανόνιστα και τυχαία προς όλες τις κατευθύνσεις. Άρα υπάρχει και ακανόνιστη και τυχαία μεταφορά ορμής μεταξύ των σωματιδίων και για αυτό σε κάθε σημείο οι ιδιότητες του ρευστού μεταβάλλονται. Επομένως, η περιγραφή των ιδιοτήτων πραγματοποιείται στατιστικά με μέσες τιμές. Η ροή που είναι ενδιάμεση της στρωτής και της τυρβώδους καλείται μεταβατική. Η τιμή Reynolds καθορίζει το είδος της ροής και δίνεται από τον τύπο:

$$Re = \frac{\rho u d}{\mu} \quad (4.6)$$

ρ : η πυκνότητα του ρευστού

u : η ταχύτητα

d : η εσωτερική διάμετρος του αγωγού

μ : το ιξώδες του υγρού

Αν $Re < 2300$ η ροή είναι στρωτή και αν $Re > 4000$ η ροή είναι τυρβώδης. Για ενδιάμεσες τιμές η ροή είναι μεταβατική.

Ακόμα, η ροή μπορεί να είναι ασυμπίεστη όταν οι μεταβολές της πυκνότητας του ρευστού είναι αμελητέες ή συμπίεστη όταν υπάρχουν σημαντικές μεταβολές της πυκνότητας. Η συμπίεστικότητα συνήθως εμφανίζεται σε μεγάλες ταχύτητες.

Ανάλογα με τη μεταβολή της ταχύτητας στο χώρο η ροή μπορεί να είναι ομοιόμορφη ή ανομοιόμορφη. Στην ομοιόμορφη το μέτρο και η διεύθυνση του ανύσματος της ταχύτητας είναι σταθερά κατά μήκος οποιασδήποτε ροϊκής γραμμής του πεδίου ροής. Στην ανομοιόμορφη οι ροϊκές γραμμές είναι καμπύλες ή μη παράλληλες ευθείες. Ανάλογα με τον αριθμό των χωρικών συντεταγμένων στις οποίες μεταβάλλεται η ταχύτητα, η ροή μπορεί να χαρακτηριστεί ως μονοδιάστατη, δισδιάστατη ή τρισδιάστατη. Τέλος, με βάση τη χρονική μεταβολή του μέτρου και της διεύθυνσης του ανύσματος της ταχύτητας σε κάθε σημείο του πεδίου, η ροή μπορεί να είναι μόνιμη ή μη μόνιμη.

Χάρη στη συνθήκη μη ολίσθησης δημιουργείται βάρθρωση της ταχύτητας ανάμεσα στα στρώματα του ρευστού. Για τα αιμοφόρα αγγεία, αν τα θεωρήσουμε ως ευθύγραμμους κυλινδρικούς αγωγούς με άκαμπτα τοιχώματα, η ταχύτητα του αίματος που έρχεται σε επαφή με το ενδοθήλιο είναι μηδενική ενώ μεγιστοποιείται στο κέντρο του αγγείου. Αυτή η βάρθρωση ονομάζεται ρυθμός διάτμησης $\dot{\gamma}$ (s^{-1}) και ισούται με $\dot{\gamma} = \frac{du}{dr}$ με u την ταχύτητα του αίματος και r την ακτίνα του αγωγού. Όσο αυξάνεται ο ρυθμός διάτμησης αυξάνονται και οι διατμητικές τάσεις μεταξύ των στρωμάτων. Για τα Νευτώνεια ρευστά η διατμητική τάση και ο ρυθμός διάτμησης έχουν γραμμική εξάρτηση. Για τα Νευτώνεια ρευστά ισχύει ο νόμος ιξώδους του Νεύτωνα: $\tau = -\mu \cdot \frac{dv}{dy}$ για μονοδιάστατη στρωτή ροή, όπου μ το ιξώδες και $\frac{dv}{dy}$ η κλίση της ταχύτητας στην κατεύθυνση y . Το πρόσημο είναι αρνητικό γιατί η

διατμητική τάση τ είναι η δύναμη που ασκεί το ένα στρώμα ρευστού στο αμέσως επόμενο του αντίθετα προς τη φορά της ροής.

Για ροή που δεν είναι μονοδιάστατη και στρωτή, η διατμητική τάση δεν είναι γραμμική με το ρυθμό διάτμησης και δίνεται από τον τύπο:

$$\tau_w = -\mu \frac{\partial u_t}{\partial n} \quad (4.7)$$

τ_w : η διατμητική τάση στο τοίχωμα του αγγείου

μ : ιξώδες

u_t : κλίση της εφαπτομένης προς το τοίχωμα της ταχύτητας

n : μοναδιαίο άνωσμα κάθετο προς το τοίχωμα

Για τα Νευτώνεια και για τα περισσότερα μη Νευτώνεια ισχύει η σχέση Ostwald-de Waele:

$$\tau = \kappa \cdot \dot{\gamma}^n \quad (4.8)$$

κ : σταθερά συνοχής του ρευστού

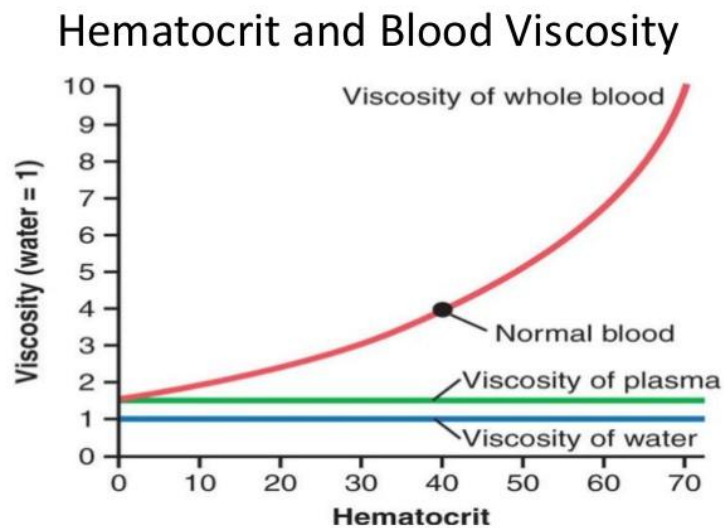
n : σταθερά ρεολογικής συμπεριφοράς του ρευστού (1 για τα Νευτώνεια ρευστά)

Το φαινόμενο ιξώδες δίνεται από τον τύπο:

$$\mu_\phi = \kappa \cdot \dot{\gamma}^{n-1} \quad (4.9)$$

4.3 Ιξώδες αίματος

Η συγκέντρωση και οι ιδιότητες των ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι αυτά που καθορίζουν τις ρεολογικές ιδιότητες του αίματος. Η συγκέντρωση καθορίζεται από τον αιματοκρίτη. Με αύξηση του αιματοκρίτη αυξάνεται και το ιξώδες. Η παραμόρφωση, η συσσώρευση και ο προσανατολισμός των ερυθροκυττάρων καθορίζουν τα χαρακτηριστικά της ιξώδους ροής. Συγκεκριμένα, το ιξώδες αυξάνεται όταν μειώνεται ο ρυθμός διάτμησης. Σε χαμηλούς ρυθμούς διάτμησης σχηματίζονται σύμπλοκα ερυθροκυττάρων με αποτέλεσμα να αυξάνεται το ιξώδες. Σε ακόμα πιο μικρούς ρυθμούς διάτμησης αυτά τα σύμπλοκα επεκτείνονται και σε τρίτη διάσταση, αυξάνοντας περαιτέρω το ιξώδες. Από την άλλη, με αύξηση του ρυθμού διάτμησης, δε σχηματίζονται σύμπλοκα και τα ερυθροκύτταρα ακολουθούν τη ροή με αποτέλεσμα τη μείωση του ιξώδους. Για αρτηρίες μέσης ή μεγάλης διαμέτρου όπου ο ρυθμός διάτμησης είναι αντίστοιχα μέσος ή υψηλός το φαινόμενο ιξώδες του αίματος είναι περίπου 0,035poise και προσεγγιστικά μπορεί να θεωρηθεί ως Νευτώνειο υγρό.



Σχήμα 4.1: Διάγραμμα ιξώδους - αιματοκρίτη για το αίμα το πλάσμα και το νερό
(<http://www.slideshare.net/JayEdneilOlivar/hemoglobin-and-hematocrit-determination>)

4.4 Θεμελιώδεις αρχές

4.4.1 Αρχή διατήρησης της μάζας

Η αρχή διατήρησης της μάζας υποδεικνύει ότι όση ποσότητα μάζας αίματος εισρέει σε ένα πεδίο ροής τόση ποσότητα πρέπει να εκρέει απ' αυτό. Με άλλα λόγια ο ρυθμός εισροής πρέπει να ισούται με το ρυθμό εκροής. Σε αιμοφόρο αγγείο μεταβλητής διαμέτρου η παροχή μόνιμης ροής επιβάλλει ότι η ταχύτητα μεταβάλλεται και αυτή αντιστρόφως ανάλογα της διατομής. Συγκεκριμένα $Q_1=Q_2 \Leftrightarrow a_1u_1=a_2u_2$ όπου a_1, a_2 το εμβαδό της επιφάνειας της κάθε διατομής και u_1, u_2 οι αντίστοιχες μέσες ταχύτητες.

4.4.2 Αρχή διατήρησης της ορμής

Η ορμή μιας μάζας ρευστού μπορεί να μεταβληθεί μόνο αν επιβληθεί σε αυτή κάποια δύναμη. Η μεταβολή του ρυθμού της ορμής ισούται με τη δύναμη αυτή. Στο αίμα επιδρούν η δύναμη από τη βάρωση της πίεσης, οι διατμητικές δυνάμεις λόγω του ιξώδους του αίματος και της ανάπτυξης τύρβης και η βαρύτητα.

Η βάρωση πίεσης είναι η διαφορά στην πίεση ανά μονάδα μήκους στον άξονα του αγγείου. Η δύναμη πίεσης ισούται με την πίεση επί την επιφάνεια στην οποία ασκείται και είναι υπεύθυνη για τη ροή του αίματος.

Οι διατμητικές δυνάμεις από την άλλη ισούνται με τη διατμητική τάση επί την επιφάνεια όπου ασκούνται και αντιτίθενται στη ροή του αίματος.

Η πίεση σε κάθε σημείο του οργανισμού ισούται με το άθροισμα της υδροστατικής πίεσης λόγω βαρύτητας και της πίεσης που προκαλείται από την άντληση της καρδιάς. Κυριότερη επίδραση της βαρύτητας παρουσιάζεται στους πνεύμονες. Η υδροστατική πίεση στα τριχοειδή αγγεία στο πάνω μέρος των πνευμόνων σε όρθια στάση του σώματος είναι μικρότερη απ' αυτή στο κάτω μέρος και επειδή αυτά τα αγγεία είναι ελαστικά, το μέγεθος τους επηρεάζεται από την πίεση αυτή.

Σε ένα αιμοφόρο αγγείο λοιπόν, η δύναμη της πίεσης και οι διατμητικές δυνάμεις αντιτίθενται και σε συνδυασμό με τη δύναμη της βαρύτητας επιτυγχάνεται ισορροπία

και άρα μόνιμη ροή. Όταν οι δυνάμεις δεν ισορροπούν, το αίμα έχει μεταβλητή ταχύτητα.

4.4.3 Αρχή διατήρησης της ενέργειας

Σύμφωνα με την εξίσωση Bernoulli, η μηχανική ενέργεια σε κάθε σημείο παραμένει σταθερή αν η ροή γίνεται χωρίς τριβές και είναι μόνιμη. Άρα αυτό συνεπάγεται ότι όταν η ταχύτητα της ροής αυξάνεται, η πίεση μειώνεται. Στα αιμοφόρα αγγεία υπάρχουν τριβές και άρα απώλειες, επομένως η μηχανική ενέργεια μεταβάλλεται από ιστό σε ιστό.

4.5 Πίεση-Παροχή-Αντίσταση

Η διαφορά πίεσης μεταξύ των άκρων ενός ή πολλών αγγείων και η αντίσταση που πρέπει να υπερνικήσει το αίμα για να κινηθεί στα αγγεία είναι οι δυο παράγοντες που καθορίζουν τη ροή του αίματος.

- Η πίεση ισούται με το γινόμενο της παροχής και της αντίστασης όπου η πίεση είναι η συστηματική αρτηριακή πίεση και είναι ίση με τη διαφορά πίεσης στην αορτική βαλβίδα (100mmHg) από αυτή στην κοίλη φλέβα στο δεξιό κόλπο (0mmHg).
- Η παροχή είναι η καρδιακή παροχή (~100ml/s σε ηρεμία) .
- Η αντίσταση είναι η συστηματική αγγειακή αντίσταση (SVR) και ισούται με μια μονάδα περιφερικής αντίστασης (PRU).

4.6 Μοντέλο ροής Poiseuille

Η πιο απλή προσομοίωση ροής του αίματος που είναι εφικτή είναι μια μόνιμη πλήρως ανεπτυγμένη ροή Νευτώνειου ρευστού σε ευθύγραμμο σωλήνα κυκλικής διατομής (ροή Poiseuille).

Για να ισχύει, πρέπει να ικανοποιούνται οι εξής προϋποθέσεις:

1. το ρευστό να είναι Νευτώνειο
2. η διατομή του αγγείου να είναι κυκλική
3. το αγγείο να είναι ευθύγραμμο με ανένδοτα τοιχώματα και σταθερή διατομή
4. η ροή του αίματος να είναι μόνιμη, στρωτή και πλήρως ανεπτυγμένη

Αυτή η ροή δίνεται από τον τύπο Hagen-Poiseuille:

$$Q = \left(\frac{\pi}{128\mu} \right) \cdot \frac{P \cdot d^4}{L} \quad (4.10)$$

Όπως αναλύθηκε προηγουμένως, η αντίσταση ισούται με την πίεση προς την παροχή και άρα προκύπτει ότι η αντίσταση είναι ίση με:

$$\frac{128\mu L}{\pi d^4} \quad (4.11)$$

Είναι εμφανές ότι ο παράγοντας που παίζει τον πιο καθοριστικό ρόλο στη διαμόρφωση της αντίστασης είναι η διάμετρος του αγγείου γιατί είναι υψωμένο στην τέταρτη δύναμη. Άρα μικρή μεταβολή στη διάμετρο του αγγείου μπορεί να προκαλέσει μεγάλη μεταβολή στην αντίσταση.

Προκύπτει ότι η μέση ταχύτητα ροής ισούται με το 1/2 της μέγιστης ταχύτητας που αναπτύσσεται στο κέντρο του αγωγού.

Στα τοιχώματα των αγγείων ο ρυθμός διάτμησης είναι:

$$\dot{\gamma} = 32 \frac{Q}{\pi d^3} \quad (4.12)$$

και η διατμητική τάση^[29]:

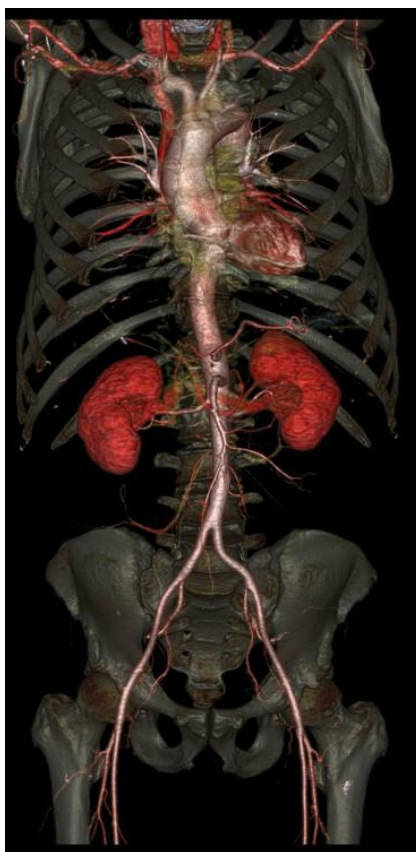
$$\tau_w = 32\mu \frac{Q}{\pi d^3} \quad (4.13)$$

5. Νεφροί

5.1 Γενικά

Οι νεφροί βρίσκονται εκατέρωθεν της σπονδυλικής στήλης στο ύψος που αντιστοιχεί στο 12^ο θωρακικό σπόνδυλο μέχρι τον 3^ο οσφυϊκό, ακριβώς κάτω από το διάφραγμα.

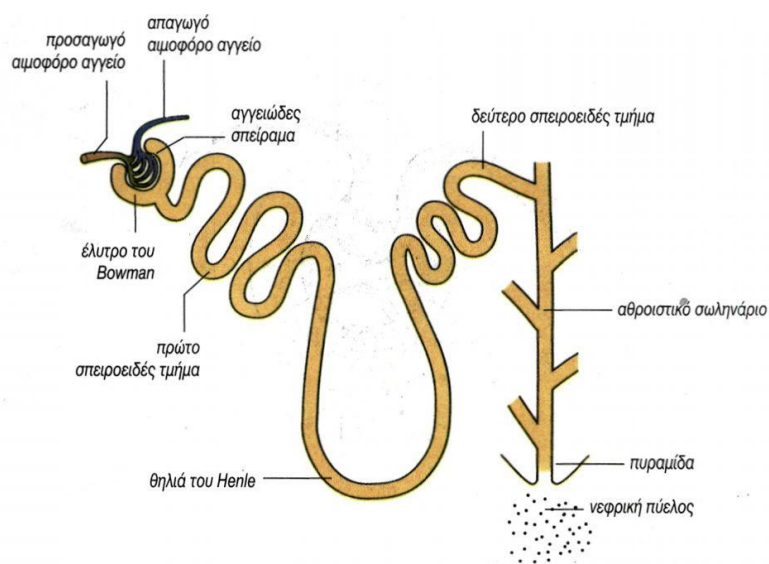
Οι πιο σημαντικές και απαραίτητες για τη ζωή λειτουργίες τους είναι η ρύθμιση του όγκου και της σύστασης ECF (εξωκυτταρικός χώρος) και της αρτηριακής πίεσης, η ρύθμιση της ηλεκτρολυτικής ισορροπίας, η ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας, η αποβολή μεταβολικών προϊόντων και ξένων ουσιών, η παραγωγή ορμονών και άλλα.



Σχήμα 5.1: Εικόνα νεφρού από τομογραφία (Revolution CT) που επιτρέπει τη μελέτη των οργάνων όσο αυτά λειτουργούν (<http://www.gereports.com/post/107344100845/new-ct-scan-can-see-bones-and-organs-in-stunning/>)

Η μικρότερη ανατομική και λειτουργική μονάδα του νεφρού είναι ο νεφρώνας που απαρτίζεται από το νεφρικό σωματίο ή σωματίο του Bowman ή σπείραμα και το

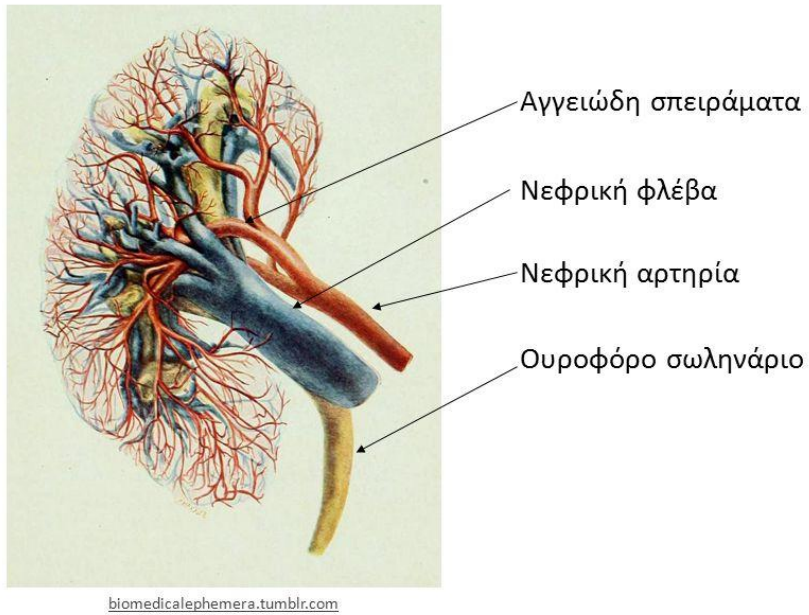
ουροφόρο σωληνάριο. Η δομή τους επιτρέπει την επιτέλεση των βασικών λειτουργιών, δηλαδή τη διήθηση για το σπείραμα και την απέκκριση και παλιρρόφηση ουσιών για τα σωληνάρια. Κάθε ανθρώπινος νεφρός αποτελείται από 1 εκατομμύριο νεφρώνες που είναι τοποθετημένοι πυκνά εντός του νεφρικού παρεγχύματος.



Σχήμα 5.2: Απεικόνιση νεφρώνα (<http://www.dr-rammos.gr/index.php/o-adenas-ton-epinefridion-2/i-renini-kai-ta-nefra>)

Οι νεφροί λαμβάνουν μεγάλη ποσότητα αίματος συγκριτικά με άλλα όργανα (παροχή 600ml/min) για να επιτελέσουν τις λειτουργίες τους και το αγγειακό τους σύστημα είναι περίπλοκο. Κάθε σπείραμα λαμβάνει αίμα από ένα προσαγωγό αρτηρίδιο που διακλαδιζόμενο σχηματίζει ένα σφαιρικό αγγειακό σύστημα και μετά εξέρχεται ως απαγωγό αρτηρίδιο. Το αίμα από τα απαγωγά αρτηρίδια συγκεντρώνεται στη νεφρική φλέβα.

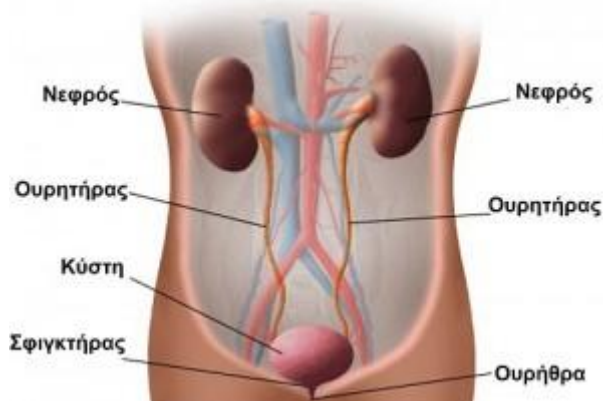
Το αγγειακό σύστημα του νεφρού



Σχήμα 5.3: Αγγειακό σύστημα νεφρού (<http://slideplayer.gr/slide/3625534/>)

5.2 Λειτουργία

Η πρώτη φάση της παραγωγής ούρων γίνεται στα νεφρικά σωμάτια. Ένα αρχικό υδατικό διήθημα (πρόουρο) μετακινείται έξω από το αίμα που κυκλοφορεί μέσα στο σφαιροειδές αγγειώδες σπείραμα του νεφρικού σωματίου και μεταφέρεται στη νεφρική κοιλότητα του ελύτρου του Bowman με το οποίο συνδέεται. Έπειτα, αυτό το αρχικό διήθημα κυκλοφορεί στα νεφρικά σωληνάκια τα οποία περιβάλλονται από πλέγμα τριχοειδών αιμοφόρων αγγείων και έτσι εξασφαλίζεται η σταθερή ανταλλαγή ουσιών μεταξύ του αρχικού διηθήματος με το αίμα. Τα σωληνάκια των νεφρικών σωματίων στο σύνολό τους σχηματίζουν ένα δίκτυο σωληναρίων που μεταφέρουν ούρα στη νεφρική πύελο, από όπου οδηγούνται μέσω του ουρητήρα στην ουροδόχο κύστη.



Σχήμα 5.4: Νεφροί και ουροδόχος κύστη (<http://www.poulakis-urology.com/open-surgery/pieloplastiki>)

Στα νεφρικά σωματίδια πέρα από τις τοξίνες και τις ουσίες που ο οργανισμός δε χρησιμοποιεί, διηθούνται και άλλες ουσίες όπως πρωτεΐνες και γλυκόζη οι οποίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν από τον οργανισμό. Για να παραμείνουν αυτές οι ουσίες στο σώμα, καθώς το πρόουρο κυκλοφορεί μέσα στα νεφρικά σωληνάκια, οι ουσίες μετακινούνται από τα νεφρικά σωληνάκια στο δίκτυο αιμοφόρων αγγείων που τα περιβάλλει. Έτσι, τα ούρα απαλλάσσονται από πρωτεΐνες και γλυκόζη.

Ακόμα, οι νεφροί είναι υπεύθυνοι για τη σταθερότητα του υδατικού περιεχομένου του αίματος και για την εξασφάλιση της κατάλληλης συγκέντρωσης του. Για να πραγματοποιηθεί αυτό, οι νεφροί αποβάλλουν περισσότερο νερό στα ούρα όταν υπάρχει πολύ νερό στο αίμα και αντίστροφα, αποβάλλουν λιγότερο νερό όταν αυτό

βρίσκεται σε μικρότερες ποσότητες στο αίμα (ρύθμιση όγκου και σύστασης ECF + αρτηριακής πίεσης + οξεοβασικής ισορροπίας).

Επίσης, οι νεφροί ρυθμίζουν τη συγκέντρωση των μεταλλικών αλάτων στο αίμα. Αν η συγκέντρωση των μεταλλικών αλάτων είναι μειωμένη, περισσότερα μεταλλικά άλατα μετακινούνται από τα νεφρικά σωληνάκια στα αιμοφόρα αγγεία και το αντίστροφο αν οι συγκεντρώσεις αυξηθούν, η περίσσεια αλάτων θα απομακρυνθεί με τα ούρα (ηλεκτρολυτική ισορροπία) ^[30].

6. Βλαστοκύτταρα

6.1 Γενικά

Τα βλαστοκύτταρα είναι αρχέγονα αδιαφοροποίητα κύτταρα που χαρακτηρίζονται α) από την ικανότητα αυτοπολλαπλασιασμού και β) από την δυνατότητα διαφοροποίησης σε κύτταρα διαφόρων ιστών και οργάνων ενός οργανισμού.

Οι ιδιότητες αυτές τους επιτρέπουν, υπό ειδικές συνθήκες, να μπορούν να διαφοροποιηθούν σε εξειδικευμένα είδη κυττάρων, ώστε να αποκαταστήσουν κύτταρα που έχουν υποστεί βλάβη. Η διαίρεση ενός βλαστοκυττάρου οδηγεί στη γέννηση δυο νέων τα οποία δεν είναι ισότιμα. Το ένα παραμένει αδιαφοροποίητο και έτσι εξασφαλίζεται η συνεχής ύπαρξη αποθέματος βλαστοκυττάρων, ενώ το άλλο διαφοροποιείται σε κάποιο εξειδικευμένο κύτταρο.

Τα βλαστοκύτταρα είναι αδιαφοροποίητα που σημαίνει ότι δεν έχουν αναπτύξει δομές ούτε έχουν κατασκευάσει χαρακτηριστικές πρωτεΐνες ενός εξειδικευμένου είδους κυττάρων και έτσι δε μπορούν να πολλαπλασιάζονται ούτε να αυτο-ανανεώνονται για μεγάλες χρονικές περιόδους μέσω κυτταρικής διαίρεσης.

Τα βλαστοκύτταρα χωρίζονται στα εμβρυϊκά και στα ενήλικα. Τα εμβρυϊκά είναι αρχέγονα, αδιαφοροποίητα που δημιουργούνται με τη γονιμοποίηση του ωαρίου και προέρχονται από τη βλαστική μάζα των κυττάρων. Διακρίνονται σε ολοδύναμα, που προκύπτουν από τις πρώτες διαιρέσεις μετά τη γονιμοποίηση και μπορούν να διαφοροποιηθούν σε οποιοδήποτε κύτταρο του οργανισμού και σε πολυδύναμα που προέρχονται από το έμβρυο όταν αυτό είναι 5-7 ημερών και έχουν την ικανότητα διαφοροποίησης σε μεγάλο αριθμό διαφορετικών τύπων κυττάρων.

Οι πιο συνήθεις και ανώδυνοι τρόποι λήψης είναι μέσω αιμοληψίας, από το αμνιακό υγρό ή από τον ομφάλιο λώρο.

Όταν τα βλαστοκύτταρα προέρχονται από τον ίδιο οργανισμό ονομάζονται αυτόλογα και δεν παρουσιάζουν κίνδυνο απόρριψης σε αντίθεση με τα ετερόλογα ^[31].

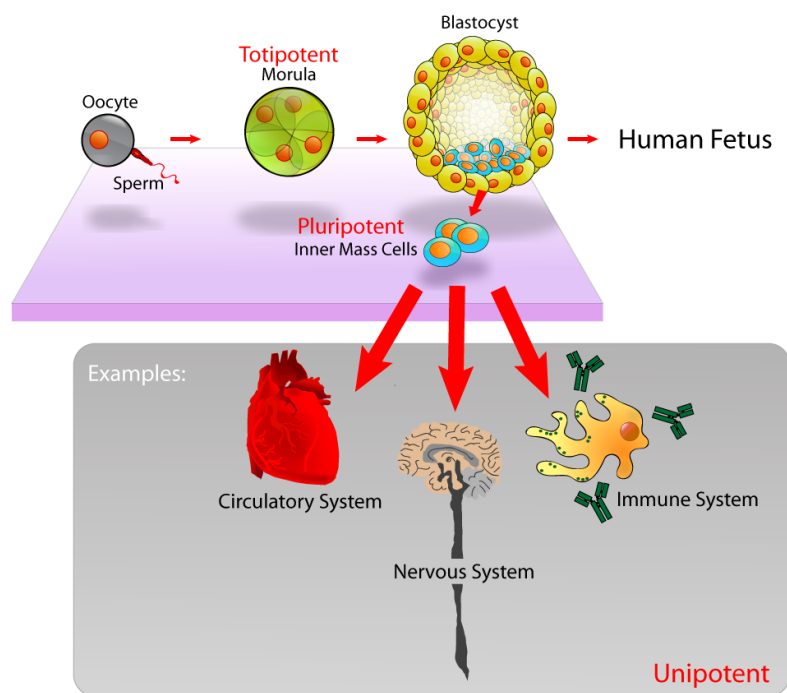
6.2 Εμβρυϊκά βλαστοκύτταρα

Αυτά τα κύτταρα σχηματίζουν το έμβρυο. Τα κύτταρα που βρίσκονται εκτός του εμβρύου και εντός της βλαστοκύστης σχηματίζουν τον πλακούντα.

Τα εμβρυϊκά κύτταρα με τη σειρά τους χωρίζονται σε ολοδύναμα και πολυδύναμα.

Τα ολοδύναμα είναι τα αρχικά κύτταρα που προκύπτουν από τις πρώτες διαιρέσεις μετά τη γονιμοποίηση και μπορούν να διαφοροποιηθούν σε οποιοδήποτε κύτταρο του οργανισμού.

Τα πολυδύναμα προέρχονται από το έμβρυο όταν αυτό είναι 5-7 ημερών και έχουν την ικανότητα διαφοροποίησης σε μεγάλο αριθμό διαφορετικών τύπων κυττάρων. Με την ανάπτυξη του εμβρύου η πολυδυναμία ολοένα και ελαττώνεται [32].



Σχήμα 6.1 Τα πολυδύναμα εμβρυϊκά βλαστοκύτταρα δημιουργούνται αρχικά ως εσωτερική κυτταρική μάζα (ICM) (<http://www.slideshare.net/StepanEzekyan/stem-cell-migration-presentation>)

6.3 Ενήλικα βλαστοκύτταρα

Τα ενήλικα βλαστοκύτταρα βρίσκονται σε διάφορους ιστούς όπως στον μυελό των οστών, στην καρδιά, στο δέρμα και συμβάλλουν στην αναγέννηση των ιστών. Χρησιμεύουν στην ανάπτυξη, επούλωση και αντικατάσταση των κυττάρων που έχουν καταστραφεί. Χωρίζονται σε τρεις κατηγορίες: Τα πλειοδύναμα, τα ολιγοδύναμα και τα μονοδύναμα. Τα πλειοδύναμα βλαστοκύτταρα βρίσκονται στους περισσότερους ιστούς και όργανα του σώματος και συμβάλλουν στην αναγέννηση των ιστών. Η διαφοροποίηση αυτών των κυττάρων είναι περιορισμένη. Παράδειγμα πλειοδύναμων βλαστοκυττάρων αποτελούν τα κύτταρα του αίματος στο μυελό των οστών που είναι υπεύθυνα για την αναπλήρωση των κυττάρων του αίματος.

Τα ενήλικα βλαστοκύτταρα χωρίζονται σε τρεις κατηγορίες: Τα πλειοδύναμα, τα ολιγοδύναμα και τα μονοδύναμα, από τα οποία ενδιαφέρον για τη συγκεκριμένη μελέτη παρουσιάζουν τα πρώτα.

Οι πηγές των βλαστοκυττάρων είναι ο μυελός των οστών, ο λιπώδης ιστός, ο πολφός των δοντιών και ο ομφάλιος λώρος του νεογνού.

Το 2012 το βραβείο Nobel της Ιατρικής δόθηκε στους ερευνητές Yamanaka και Gurdon γιατί κατάφεραν να μετατρέψουν διαφοροποιημένα ενήλικα κύτταρα σε εμβρυικά βλαστοκύτταρα δίνοντας έτσι τη δυνατότητα να εξελιχθούν σε οποιοδήποτε κύτταρο του σώματος. Ονομάζονται Επαγόμενα Πολυδύναμα Βλαστοκύτταρα (Induced Pluripotent Stem Cells iPSCs) ^[33].

7. Σήμανση (Labeling)

7.1 Γενικά

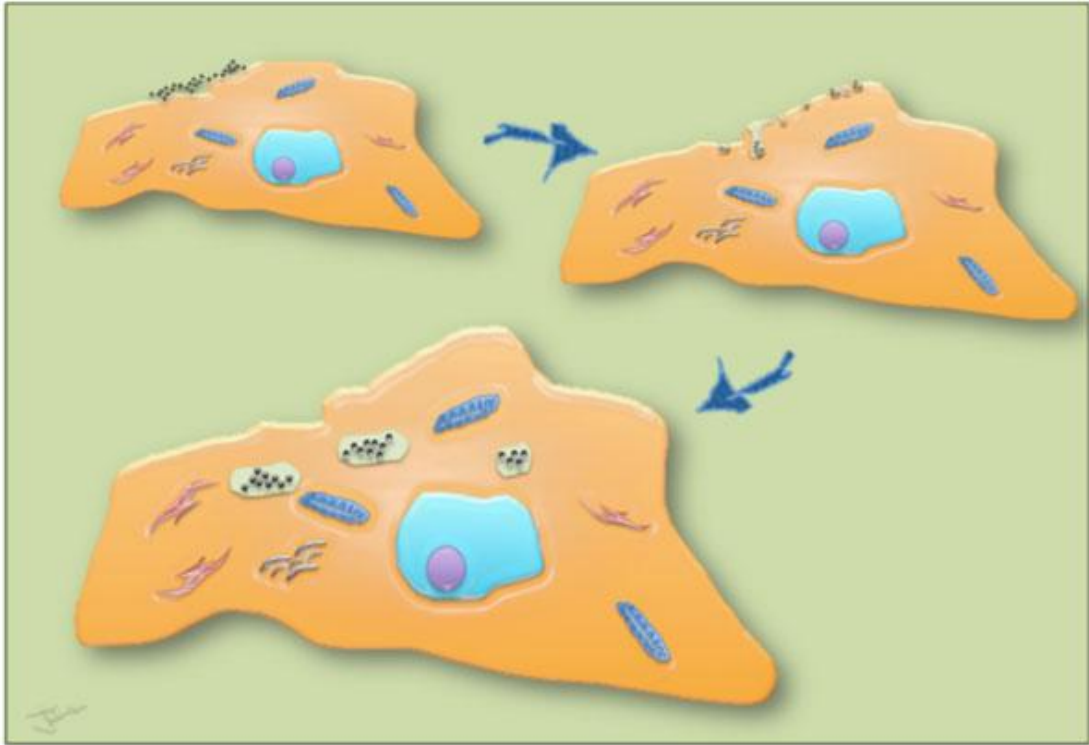
Η μαγνητική σήμανση δίνει στα κύτταρα τη δυνατότητα ανάπτυξης νέων ιδιοτήτων. Με αυτήν καθίσταται δυνατή η απεικόνιση τους με MRI, ο έλεγχος κυττάρων από απόσταση στη μηχανική των ιστών και τέλος η δυνατότητα παράδοσης φαρμάκου σε συγκεκριμένο όργανο υπό την επίδραση εξωτερικά επιβαλλόμενου μαγνητικού πεδίου.

Το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο μαγνητικό υλικό είναι τα υπερπαραμαγνητικά οξείδια του σιδήρου. Με κατάλληλες διεργασίες και ορθή διασπορά στο κύτταρο, αυτά τα σωματίδια δεν επηρεάζουν τη βιωσιμότητα, τη λειτουργία, τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των κυττάρων.

7.2 Ενδοκύττωση

Έχουν αναπτυχθεί πολλοί τρόποι σήμανσης κυττάρων με μαγνητικό υλικό για τον εντοπισμό τους με MRI και για την οδήγηση τους υπό την εφαρμογή εξωτερικού μαγνητικού πεδίου. Ο πιο εύχρηστος είναι η συνεπάωση (co-incubation) των κυττάρων με το μαγνητικό υλικό κατά την οποία τα σωματίδια ενσωματώνονται στο κύτταρο χάρη στην αυθόρμητη ενδοκύττωση ή στη φαγοκύττωση. Η εισχώρηση όμως του νανοσωματιδίου εξαρτάται κυρίως από τις ιδιότητες του και συγκεκριμένα από την επιφανειακή του δραστηριότητα. Τα νανοσωματίδια που είναι επικαλυμμένα με δεξτράνη παρουσιάζουν μικρή απορροφητικότητα από τα κύτταρα εξαιτίας στερικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ του κυττάρου και του νανοσωματιδίου. Η καλύτερη στρατηγική για την ενδοκύττωση των νανοσωματιδίων είναι η πρόσδωση κάποιας συνδετικής ουσίας στο νανοσωματίδιο ή κάποιας ουσίας στο κύτταρο χάρη στην οποία το κύτταρο θα απορροφήσει τα νανοσωματίδια ανεξαρτήτως των επιφανειακών του χαρακτηριστικών. Αυτό μπορεί να πραγματοποιηθεί με την σύνδεση βιολογικών παραγόντων στα νανοσωματίδια όπως αντισώματα, τρανσφερίνη, HIV-Tat πεπτίδια που στοχεύουν σε συγκεκριμένους υποδοχείς της μεμβράνης πλάσματος.

Το κύτταρο αντιδρά με διαφορετικό τρόπο στο μαγνητικό πεδίο, που εξαρτάται άμεσα απ' το αν τα νανοσωματίδια βρίσκονται μέσα σε αυτό διασκορπισμένα ή αν σχηματίζουν συσσωματώματα και γι' αυτό είναι σημαντική η εξασφάλιση σταθερότητας των νανοσωματιδίων προκειμένου η μαγνητική σήμανση να είναι αποτελεσματική και λειτουργική. Εάν τα μαγνητικά νανοσωματίδια συσσωματωθούν, υπάρχει πιθανότητα να προκαλέσουν κυτταρική τοξικότητα. Επίσης, οι επιφανειακές ιδιότητες των νανοσωματιδίων μπορεί να μεταβληθούν κατά την πρόσληψη των πρωτεϊνών και των μακρομορίων που βρίσκονται στο βιολογικό μέσο. Γι' αυτό, το κύτταρο δεν προσλαμβάνει αυτούσιο το νανοσωματίδιο που παρασκευάστηκε από τον χημικό αλλά ένα νανοσωματίδιο με ετερογενή αναδιαρθρωμένη επιφάνεια εξαρτώμενη από το βιολογικό περιβάλλον. Η φυσική κατάσταση (δηλαδή η διασπορά αντί της συσσωμάτωσης) και παράλληλα η βιολογική ταυτότητα των σωματιδίων είναι οι παράγοντες που καθορίζουν και διέπουν την πρόσληψη από διαφορετικά είδη κυττάρων και από την *in vivo* βιοδιασπορά των νανοσωματιδίων.



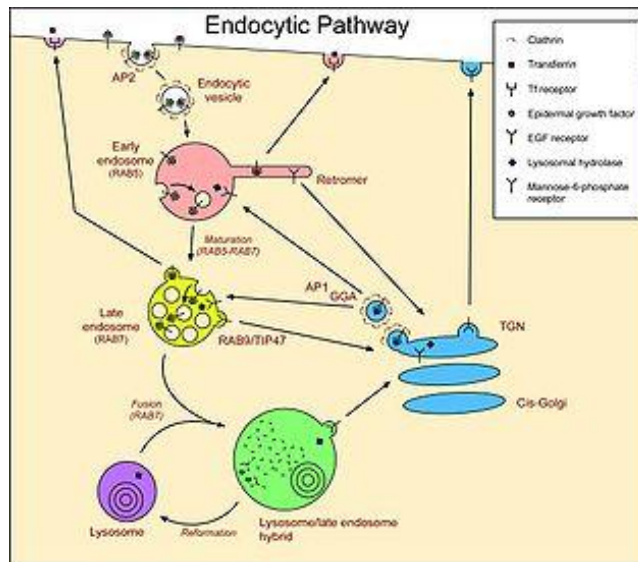
Σχήμα 7.1: Σχηματική αναπαράσταση αλληλεπίδρασης κυττάρων με νανοσωματίδια
(<http://www.jnanobiotechnology.com/>)

7.3 Μηχανισμός

Ο μηχανισμός απορρόφησης των διεσπαρμένων μαγνητικών νανοσωματιδίων συνήθως πραγματοποιείται σε δυο στάδια.

Το πρώτο στάδιο είναι η απορρόφηση των σωματιδίων από τη μεμβράνη πλάσματος ακολουθώντας το μοντέλο Langmuir (παραδοχή ότι τα σωματίδια συμπεριφέρονται σαν ιδανικό αέριο σε ισόθερμη κατάσταση). Για να μελετηθεί αυτό το στάδιο ξεχωριστά, πρέπει τα κύτταρα να διατηρηθούν στους 4°C εμποδίζοντας έτσι τις υπόλοιπες διεργασίες. Σημειώνεται ότι η συνάφεια των μαγνητικών νανοσωματιδίων ως προς τη κυτταρική μεμβράνη δεν εξαρτάται από τον τύπο του κυττάρου ή τη δεσμευτική του ικανότητα αλλά από το μέγεθος του. Δηλαδή, όσο μεγαλύτερο είναι το κύτταρο, τόσο πιο μεγάλος ο αριθμός των νανοσωματιδίων που απορροφούνται στη μεμβράνη πλάσματος.

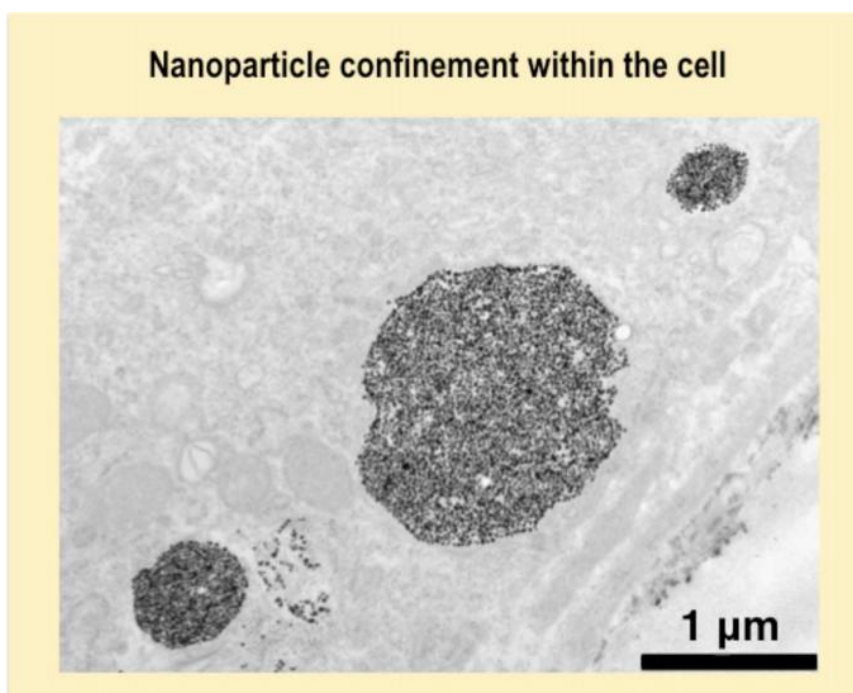
Το δεύτερο στάδιο περιλαμβάνει την εσωτερικοποίηση της πλασματικής μεμβράνης η οποία εγκολπώνει και εσωκλείει τα νανοσωματίδια σε κυστίδια και τα μεταφέρει σε ενδοκυτταρικούς θαλάμους, στη συνέχεια στα ενδοσώματα και τέλος στα λυσοσώματα.



Σχήμα 7.2: Στάδια ενδοκύττωσης (<https://en.wikipedia.org/wiki/Endosome>)

Στους 37°C η απορρόφηση των κυττάρων και η εσωτερικοποίησή τους πραγματοποιούνται ταυτόχρονα. Επιπλέον, οι θέσεις πρόσδεσης στην πλασματική μεμβράνη ανακυκλώνονται συνεχώς επιτρέποντας έτσι τη συνεχή εσωτερίκευση των νανοσωματιδίων. Ανάλογα με τον χρόνο απορρόφησης των μαγνητικών νανοσωματιδίων για κάθε είδος κυττάρου είναι δυνατή η ποσοτικοποίηση της απορρόφησης από το κύτταρο. Συγκεκριμένα, για τα βλαστοκύτταρα η ποσότητα που προσλαμβάνουν είναι 0,5-1mg Fe₂O₃ ανά 3-4×10⁶ κύτταρα.

Η παγίδευση των μαγνητικών νανοσωματιδίων από τα λυσοσώματα έχει το πλεονέκτημα να προστατεύει το κύτταρο από την απελευθέρωση οποιασδήποτε σιδηρούχας τοξικής ουσίας στο κυτόπλασμα. Περαιτέρω, τα λυσοσώματα χρησιμεύουν στο μεταβολισμό και την αποσύνθεση των μαγνητικών νανοσωματιδίων μακροπρόθεσμα και ο σίδηρος μεταφέρεται και αποθηκεύεται στη φερίτίνη, την πρωτεΐνη που ευθύνεται για την αποθήκευση σιδήρου.



Σχήμα 7.3: Ηλεκτρονική μικροσκοπία (TEM) κυττάρου με ποσότητα μαγνητικών νανοσωματιδίων εγκλωβισμένη σε ενδοσώματα ή λυσοσώματα (<http://www.jnanobiotechnology.com/>)

7.4 Ανταπόκριση του κυττάρου σε μαγνητικές δυνάμεις

Καθώς τα λυσοσώματα συγκεντρώνουν μερικά εκατομμύρια μαγνητικά νανοσωματίδια, καθιστούν το σεσημασμένο κύτταρο ευαίσθητο και αποκριτικό σε ένα ανομοιογενές μαγνητικό πεδίο. Υπό την επίδραση ενός μαγνητικού πεδίου B , βαθμωτό προς όλες τις κατευθύνσεις, ένα σεσημασμένο κύτταρο δέχεται μαγνητική δύναμη $M(B)\text{grad}(B)$ όπου $M(B)$ είναι η μαγνητική ροπή ενός μαγνητικού νανοσωματιδίου πολλαπλασιασμένη επί τον αριθμό των σωματιδίων ανά κύτταρο. Ένας μόνιμος μαγνήτης παράγει μαγνητικό πεδίο βάρθρωσης 10-50T/m σε μία απόσταση 1cm περίπου. Η αντίστοιχη δύναμη που προκαλείται απ' αυτό το μαγνητικό πεδίο σε ένα κύτταρο με φορτίο περίπου 1pg σε μαγκεμίτη κυμαίνεται από 1pN μέχρι μερικά nN. Στα κύτταρα που κινούνται χάρις στην κυκλοφορία του αίματος, η μαγνητική δύναμη έχει να αντισταθμίσει τη δύναμη της ροής που ισούται με $6\pi\eta RV$ όπως έχει αναφερθεί και προηγουμένως.

Επομένως, γνωρίζοντας την ποσότητα της μαγνητικής ποσότητας που έχει απορροφηθεί από το κάθε κύτταρο καθώς και τη δύναμη της ροής του αίματος, είναι δυνατός ο υπολογισμός της απαιτούμενης μαγνητικής δύναμης προκειμένου να πραγματοποιηθεί έλεγχος του κυττάρου. Στην πραγματικότητα όμως, σε ένα όργανο όπως ο νεφρός, το σύστημα των αιμοφόρων αγγείων είναι χαοτικό καθώς οι διάμετροι αυτών μπορούν να πάρουν οποιαδήποτε τιμή κάτω των 12mm φτάνοντας σε τριχοειδή αγγεία διαμέτρου μερικών μικρομέτρων με επίδραση αντιστρόφως ανάλογη του τετραγώνου της (διαμέτρου) στη δύναμη της ροής ($F = 6\pi\eta R_{cell} \frac{Q}{\pi d^2}$). Επίσης κάθε αγγείο μπορεί να έχει οποιαδήποτε κατεύθυνση επηρεάζοντας έτσι την επίδραση που θα έχει η μαγνητική δύναμη του βαθμωτού πεδίου σε ένα κύτταρο που ρέει στο αγγείο ^[34].

ΜΕΡΟΣ Β

1. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Ως περίπτωση προς μελέτη ετέθη η αντιμετώπιση της νεφρικής ανεπάρκειας με τη χρήση βλαστοκυττάρων, τα οποία πρέπει να παραμείνουν στην περιοχή για κάποιο διάστημα, γεγονός το οποίο εμποδίζεται από την ροή του αίματος. Για το λόγο αυτό χρησιμοποιούνται μαγνητικά νανοσωματίδια τα οποία εγχέονται στα βλαστοκύτταρα, ώστε υπό την επίδραση εξωτερικού μαγνητικού πεδίου, αυτά να συγκρατούνται στο νεφρό για το επιθυμητό χρονικό διάστημα.

1.1 Βήμα 1^ο

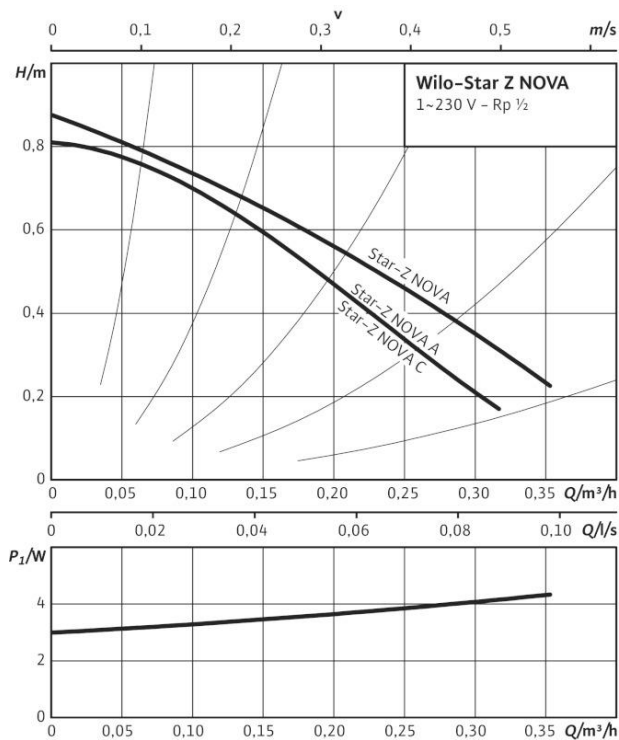
Για την αρχική προσπάθεια προσέγγισης της συμπεριφοράς μαγνητικών σωματιδίων υπό την επίδραση μαγνητικού πεδίου σε υγρό περιβάλλον χρησιμοποιήθηκε φιάλη φυσιολογικού ορού στην οποία προστέθηκε toner εκτυπωτή. Το toner είναι ένα μίγμα από ρητίνες, χρωστικές ουσίες και άλλες ουσίες απαραίτητες για την αντίδραση των ρητινών και των χρωμάτων στο ηλεκτροστατικό σφυροκόπημα που υπόκεινται. Επιπλέον, περιέχει οξείδιο του σιδήρου γεγονός που το καθιστά μαγνητικό. Η διάμετρος ενός κόκκου από τη σκόνη του toner είναι 4μm. Επομένως το toner αποτέλεσε μια φτηνή και εύκολη λύση για μια πρώτη προσέγγιση της συμπεριφοράς μικροσωματιδίων σε μαγνητικό πεδίο.

Το μαγνητικό πεδίο δημιουργήθηκε από μόνιμους μαγνήτες σκληρού δίσκου Νεοδυμίου NdFeB. Παρατηρήθηκε ότι τα μαγνητικά σωματίδια (toner) όταν εισέλθουν στο φυσιολογικό ορό σχηματίζουν σύμπλοκα λίγων χιλιοστών τα οποία με την εφαρμογή μαγνητικού πεδίου μαγνητίζονται με μικρή χρονοκαθυστέρηση και έλκονται από το μαγνήτη. Τα μεγαλύτερα σωματίδια έλκονται πιο αποτελεσματικά από ότι μικρότερα συσσωματώματα. Επομένως, βγαίνει το συμπέρασμα ότι όσο μεγαλύτερο είναι το μαγνητικό υλικό ενός κόκκου, τόσο μεγαλύτερη μαγνητική δύναμη του ασκείται και άρα έλκεται από το μαγνήτη πιο εύκολα συγκριτικά με ένα μικρότερο σωματίδιο.

1.2 Βήμα 2°

Έπειτα από τα πρώτα θετικά αποτελέσματα, δηλαδή της ανταπόκρισης των μαγνητικών σωματιδίων στο μαγνητικό πεδίο σε υγρό περιβάλλον αντί του toner χρησιμοποιήθηκε εμπορικό οξείδιο του σιδήρου Fe_2O_3 (μαγκεμίτης) κοκκομετρίας μικρότερης των 50ng.

Κατασκευάστηκε διάταξη με στόχο την απλοϊκή προσέγγιση της κυκλοφορίας του αίματος στο νεφρό, αποτελούμενος από κυκλοφορητή, φιάλες φυσιολογικού ορού και καθετήρες. Χρησιμοποιήθηκε κυκλοφορητής WILO STAR Z NOVA με τα χαρακτηριστικά που φαίνονται στις καμπύλες.



Σχήμα 1.1: Καμπύλες κυκλοφορητή. Παροχή σε m^3/h συναρτήσει H/m και P/W
(http://productfinder.wilo.com/en/AT/productrange/00000016000393a900020023/fc_range_description)

Υπολογισμοί Παροχής:

Με τη βοήθεια ροοστάτη, η τάση λειτουργίας ρυθμίστηκε έτσι ώστε να είναι η χαμηλότερη δυνατή. Πέρα από αυτή, ο κυκλοφορητής παύει να λειτουργεί. Από το διάγραμμα ισχύος-παροχής λαμβάνεται μια πολύ χαμηλή τιμή ισχύος (3W) λίγο πριν την παύση λειτουργίας του κυκλοφορητή και αντιστοιχίζεται σε παροχή $0,05\text{m}^3/\text{h}$ (μετατρέποντας την προκύπτει παροχή $833\text{ml}/\text{min}$). Από το διάγραμμα παροχής-ταχύτητας παρατηρείται ότι η παροχή αυτή αντιστοιχεί σε ταχύτητα ροής $u_1=0,11\text{m}/\text{s}$. Αυτό ισχύει για τη διάμετρο του κυκλοφορητή ($d_1=20\text{mm}$). Στα άκρα του κυκλοφορητή τοποθετήθηκαν ειδικά βύσματα που καταλήγουν σε διάμετρο $d_2=5\text{mm}$. Σύμφωνα με την εξίσωση της συνέχειας η παροχή δεν μεταβάλλεται γιατί δεν υπάρχουν απώλειες ρευστού. Άρα ισχύει ότι $u_1A_1=u_2A_2$. Γνωρίζοντας την ταχύτητα του ρευστού στον κυκλοφορητή (u_1) τις διαμέτρους d_1 και d_2 (και άρα και τις διατομές A_1 και A_2) υπολογίζεται η ταχύτητα του ρευστού στον καθετήρα $u_2=0,7\text{m}/\text{s}$.

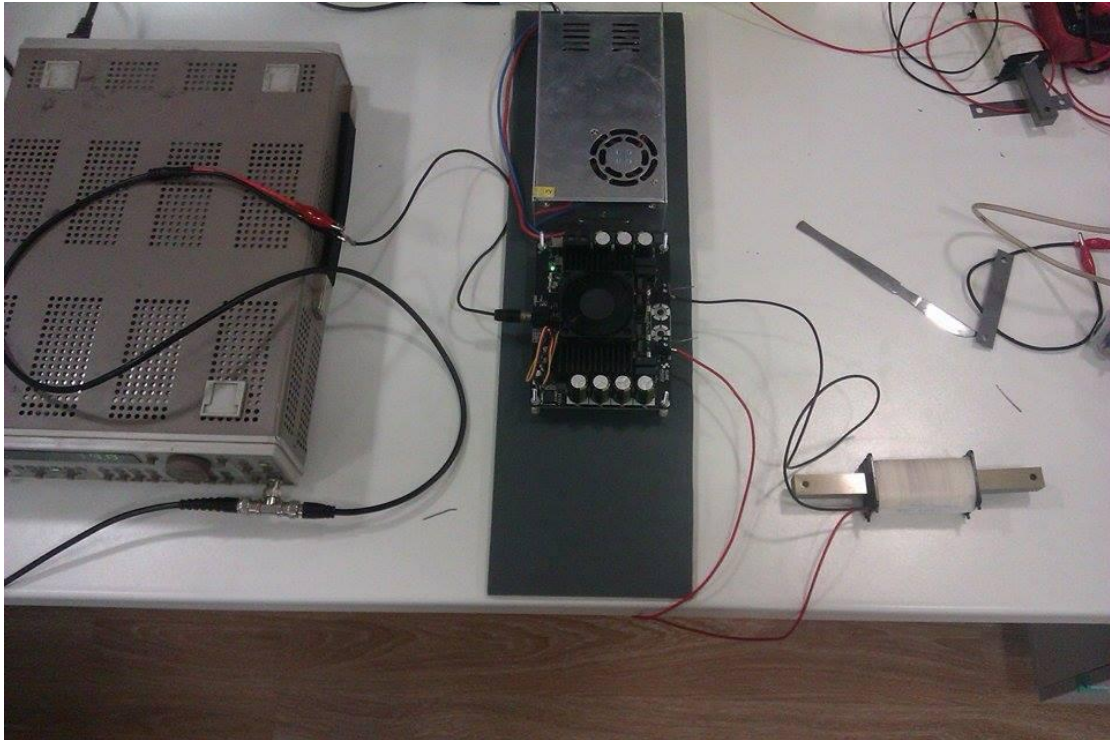
Άρα η παροχή του κυκλοφορητή είναι $833\text{ml}/\text{min}$ και η ταχύτητα του ρευστού $0,7\text{m}/\text{s}$ για εσωτερική διατομή καθετήρων 5mm ^[35].

Ο κυκλοφορητής συνδέθηκε με καθετήρες διαμέτρου 3 χιλιοστών, διατηρώντας την ίδια παροχή, με μια φιάλη φυσιολογικού ορού ώστε να δημιουργηθεί κλειστό κύκλωμα. Η διάμετρος των καθετήρων επιλέχτηκε ώστε να προσομοιάζει με τις πραγματικές μέσες τιμές των αρτηριών (4 mm) και φλεβών (5 mm).

Αντί για τους μόνιμους μαγνήτες Νεοδυμίου χρησιμοποιήθηκαν 4 ηλεκτρομαγνήτες αντίστασης 3Ω , αυτεπαγωγής 55mH , 860 σπειρών και με διάμετρο σύρματος χαλκού $0,80\text{mm}$. Η ένταση του πεδίου τους στα 5cm με ένταση ρεύματος $I=270\text{mA}$ είναι 5Gauss με γραμμική σχέση εξάρτησης από την απόσταση. Η κάθετη επιφάνεια του πυρήνα έχει διαστάσεις $1,5\text{cm}\times 2\text{cm}$.

Οι ηλεκτρομαγνήτες τέθηκαν σε λειτουργία με την παροχή ρεύματος από γεννήτρια και με τη χρήση ενισχυτή ρεύματος και δοκιμάστηκαν διάφορες διατάξεις στο χώρο προκειμένου να βρεθεί αυτή στην οποία γίνεται η μεγαλύτερη συγκέντρωση σωματιδίων.

Από την ηλεκτρογεννήτρια δοκιμάστηκαν επίσης διάφορες τιμές ρεύματος και διάφορες συχνότητες, κυρίως με παλμικό σήμα.



Σχήμα 1.2: Γεννήτρια, ενισχυτής και ηλεκτρομαγνήτης

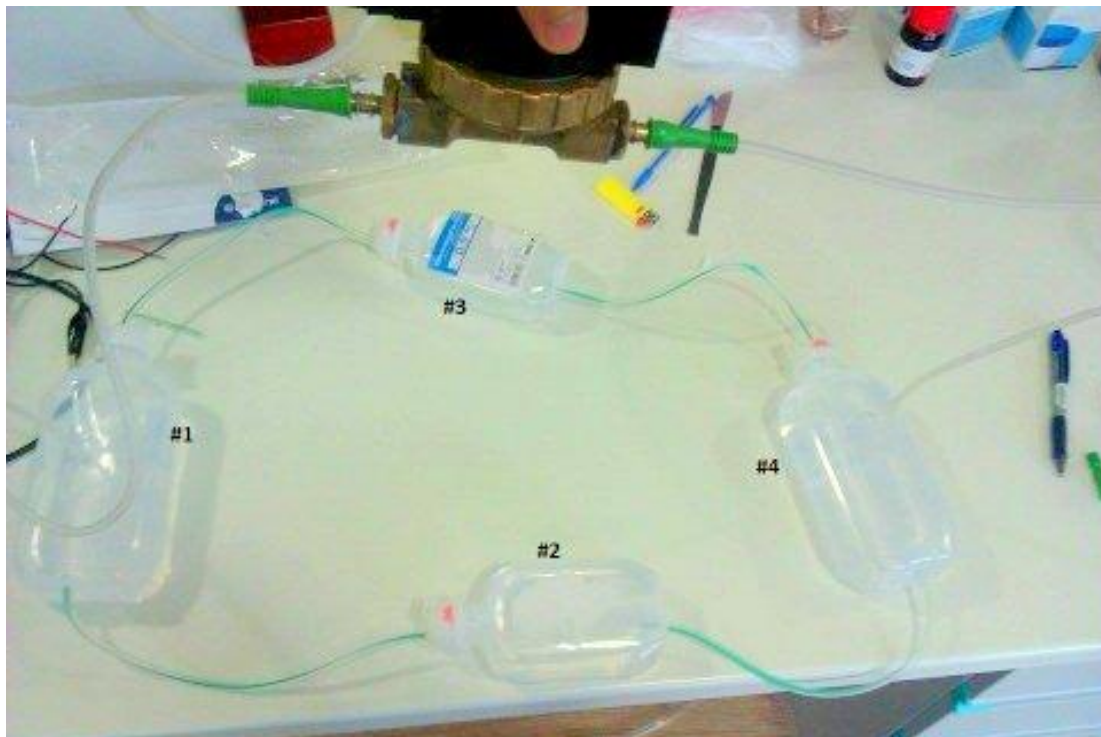


Σχήμα 1.3: Ηλεκτρομαγνήτες και φιάλη φυσιολογικού ορού με μαγνητικά σωματίδια.

Παρατηρήθηκε ότι η ροή στη φιάλη φυσιολογικού ορού ήταν έντονα τυρβώδης γεγονός που καθιστά τη συγκράτηση των νανοσωματιδίων δυσχερή. Επειδή η ροή σε μη ασθενικά αγγεία του νεφρού είναι στρωτή, απαιτείται μια πιο ομαλή ροή με όσο το δυνατόν λιγότερες τύρβεις και ιδανικά με παροχή 600ml/min, όσο δηλαδή είναι η μέση παροχή αίματος σε έναν φυσιολογικό νεφρό.

Η διάταξη διαμορφώθηκε κατάλληλα με στόχο να επιτευχθεί μια πολυπλοκότητα της ροής, ώστε να μελετηθεί η απόκριση των σωματιδίων σε διάφορες συνθήκες. Στο σχήμα που ακολουθεί, φαίνεται απλοϊκά η δομή της διάταξης.

Έστω ότι ένας όγκος υγρού με μαγνητικά νανοσωματίδια ξεκινά από τον κυκλοφορητή, φτάνει στη φιάλη #1 και από εκεί χωρίζεται στις φιάλες #2 και #3 θεωρητικά σε δύο ισόποσα μέρη. Στη συνέχεια, καταλήγουν και τα δυο στη φιάλη #4 και από εκεί πίσω στον κυκλοφορητή. Οι φιάλες #1 και #4 είναι των 500ml και οι φιάλες #2 και #3 των 250ml.



Σχήμα 1.4: Διάταξη με κυκλοφορητή και φιάλες φυσιολογικού ορού

Παρατηρήθηκε ότι η συγκέντρωση των μαγνητικών νανοσωματιδίων χάρη στο μαγνητικό πεδίο πραγματοποιείται στα σημεία επαφής του πυρήνα του κάθε ηλεκτρομαγνήτη, αλλά αυτή η επιφάνεια δεν είναι αρκετή ώστε να συγκρατήσει σημαντικό αριθμό νανοσωματιδίων προτού αυτά παρασυρθούν από τη ροή. Επομένως, εξάγεται το συμπέρασμα πως προκειμένου να συγκρατηθεί ικανοποιητική ποσότητα μαγνητικών νανοσωματιδίων, θα πρέπει η επιφάνεια του πυρήνα να είναι όσο το δυνατό μεγαλύτερη.

1.3 Βήμα 3°

Μετά από αυτή την προσπάθεια, τοποθετήθηκαν μαγνήτες Νεοδυμίου ο ένας δίπλα στον άλλον με αντίθετη πολικότητα, εναλλάξ σε δυο μεταλλικά ελάσματα. Η επιφάνεια που κάλυψαν ήταν σαφώς μεγαλύτερη από αυτή του πυρήνα του ηλεκτρομαγνήτη. Υπολογίστηκε η ένταση ενός μαγνήτη Νεοδυμίου σε διάφορες αποστάσεις:

| Απόσταση | Ένταση πεδίου |
|----------|---------------|
| 18cm | 22mG |
| 9cm | 180mG |
| 7cm | 194mG |
| 6cm | 440mG |

Πίνακας 1.1: Ένταση πεδίου συναρτήσει απόστασης

Το πεδίο που αναγράφεται αφορά τον κάθε μαγνήτη ξεχωριστά, ενώ το πεδίο που δημιουργείται από την τελευταία διάταξη στο έλασμα είναι αθροιστικό αποτέλεσμα και άρα σαφώς μεγαλύτερο.



Σχήμα 1.5: Μαγνήτες Νεοδυμίου σε έλασμα.

Με την εφαρμογή των δυο ελασμάτων εκατέρωθεν της φιάλης #2 και μετά από περίπου 20 λεπτά λειτουργίας της διάταξης και οι άλλες 3 φιάλες "καθαρίζουν" και όλα τα μαγνητικά νανοσωματίδια συγκεντρώνονται στη φιάλη #2 στα σημεία που εφάπτονται τα δυο ελάσματα.



Σχήμα 1.6: Συγκέντρωση μαγνητικών σωματιδίων στο τοίχωμα της φιάλης.



Σχήμα 1.7: Πριν και μετά την εφαρμογή του πεδίου.

1.4 Βήμα 4°

Αφού έγινε κατανοητό ότι η αποδοτικότητα του πειράματος είναι ευθέως ανάλογη της επιφάνειας του πυρήνα του μαγνήτη ή του ηλεκτρομαγνήτη, κατασκευάστηκε ηλεκτρομαγνήτης με κατάλληλες διαστάσεις.

Ο ηλεκτρομαγνήτης που χρησιμοποιήθηκε αποτελείται από 2 "E" όπως φαίνεται στο σχήμα.



Σχήμα 1.8: Ηλεκτρομαγνήτης.

Τα χαρακτηριστικά του ηλεκτρομαγνήτη συνοψίζονται στον πίνακα που ακολουθεί:

| | |
|----------------------------------|-------------------------|
| Διάκενο | 80mm |
| Μήκος μαγνητικού κυκλώματος | 870mm |
| Διατομή πυρήνα | 10.000mm ² |
| Από καμπύλη H-B το H(A) για B=1T | 200A/m |
| Δυναμικό πυρήνα F | 174A |
| Πυκνότητα ρεύματος J | 2,5(A/mm ²) |
| Διάμετρος σύρματος | 2mm |
| Αριθμός σπειρών/πηνίο N | 1250 |
| Ωμική αντίσταση/πηνίο R | 4,12Ω |
| Παραγόμενες αμπεροστροφές στα 6A | 15000 |
| Πεδίο στο διάκενο B | 0,23T |

Πίνακας 1.2: Χαρακτηριστικά ηλεκτρομαγνήτη

Η τροφοδότηση του ηλεκτρομαγνήτη έγινε από τη γεννήτρια του εργαστηρίου (KEPCO BOP 72-6M) με ρεύμα 6A DC και τάση 32V.

Στη φάση αυτή η διάταξη της κυκλοφορίας του ρευστού απλοποιήθηκε με στόχο την ευκολότερη παρατήρηση της συγκράτησης των σωματιδίων. Επίσης, θεωρήθηκε πως η χρήση ενός μόνο καθετήρα προσομοιάζει καλύτερα με τη δυναμική κατάσταση που επικρατεί σε ένα αιμοφόρο αγγείο σε σχέση με τις φιάλες που χρησιμοποιήθηκαν προηγουμένως.

Η εσωτερική διατομή των καθετήρων είναι 5mm και το συνολικό μήκος της διάταξης 2400mm.

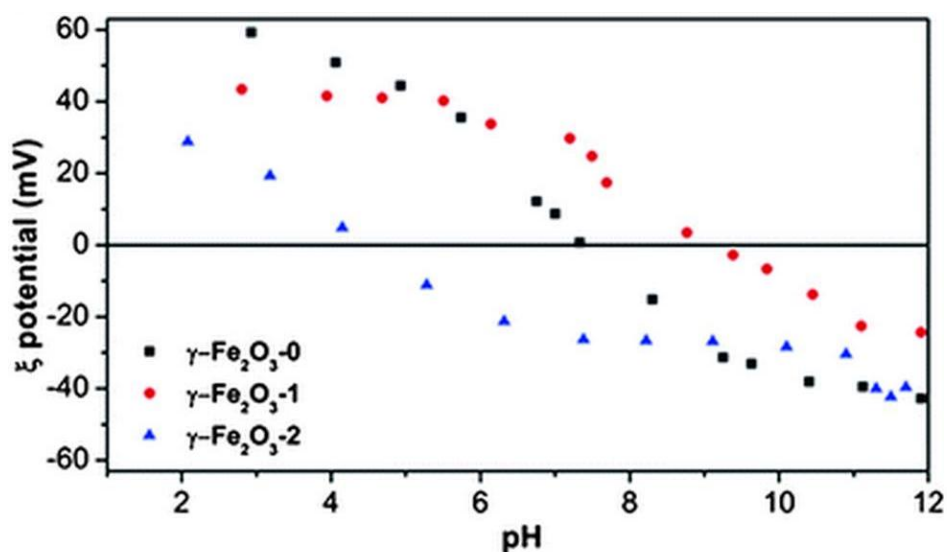
Υγρό μέσο:

Ο φυσιολογικός ορός κρίθηκε ακατάλληλο μέσο κυκλοφορίας επειδή τα μαγνητικά νανοσωματίδια προσκολλούνταν στην εσωτερική επιφάνεια των καθετήρων λόγω επιφανειακών τάσεων, με αποτέλεσμα την ανακρίβεια των αποτελεσμάτων και τη

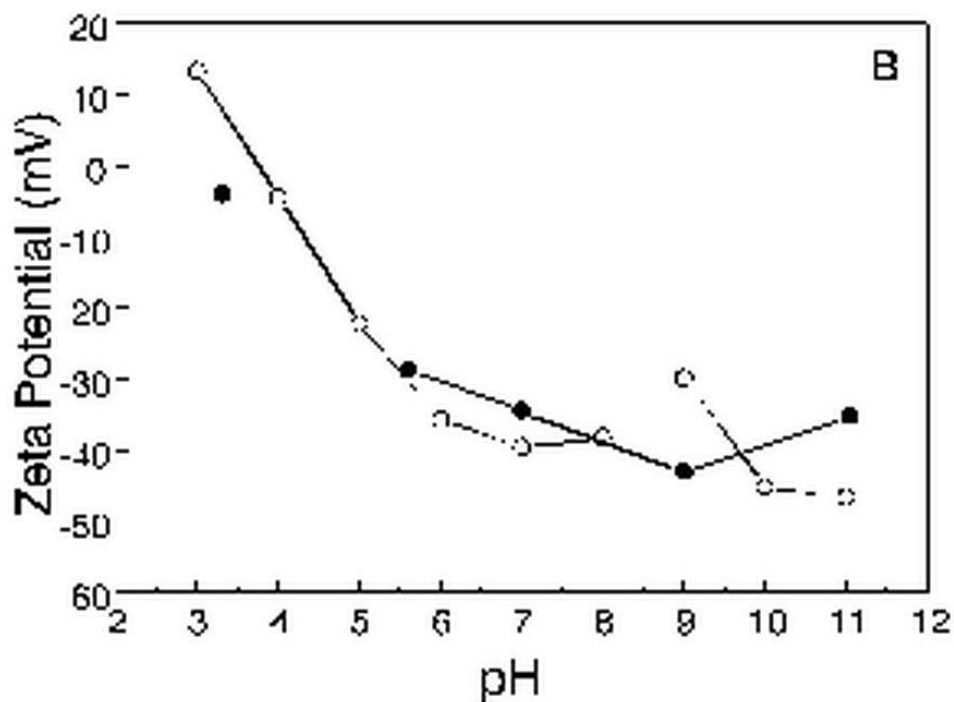
δυσχέρεια της οπτικής παρατήρησης. Γι' αυτό το λόγο ο φυσιολογικός ορός αντικαταστάθηκε με διάλυμα αιθανόλης και ολεϊκού οξέος.

Το ολεϊκό οξύ είναι τασιενεργή ουσία η οποία διαλύεται στην αιθανόλη. Με τον όρο τασιενεργή εννοείται μια αμφίφιλη ένωση που έχει ένα υδρόφιλο (πολικό) και ένα υδρόφοβο μέρος η αλλιώς λιπόφιλο το οποίο είναι μη πολικό. Οι τασιενεργές ουσίες μειώνουν την επιφανειακή τάση ανάμεσα σε δύο μέσα, αποτρέπουν τη συσσωμάτωση και σταθεροποιούν τα σταγονίδια σε μίγματα μη αναμειξιμων υγρών. Για να εξασφαλιστεί όμως ότι η τασιενεργή ουσία δηλαδή το ολεϊκό οξύ θα προσκολληθεί στα μαγνητικά νανοσωματίδια πρέπει το ζ-δυναμικό του καθενός να έχει αντίθετο πρόσημο σε συγκεκριμένο pH. Σε αντίθετη περίπτωση πρέπει να ρυθμιστεί το pH του διαλύματος.

Η αιθανόλη έχει pH=7,33 επομένως από τα διαγράμματα ζ-δυναμικού προκύπτει ότι για τη συγκεκριμένη τιμή pH τα μαγνητικά νανοσωματίδια μπορούν να προσκολληθούν στο ολεϊκό οξύ γιατί τα σωματίδια σιδήρου έχουν θετικό ζ δυναμικό ενώ το ολεϊκό οξύ αρνητικό^[36].



Σχήμα 1.9: Διάγραμμα ζ-δυναμικού συναρτήσει pH για τα Fe_2O_3 [36]



Σχήμα 1.10: Διάγραμμα ζ-δυναμικού συναρτήσει pH για το ολεϊκό οξύ [36]

Οι ποσότητες που χρησιμοποιήθηκαν παρουσιάζονται στον πίνακα:

| | |
|------------|------|
| Αιθανόλη | 90ml |
| Ολεϊκό οξύ | 2,1g |
| ΜΝΣ | 0,1g |

Πίνακας 1.3: Ποσότητες συστατικών

Το ιξώδες της αιθανόλης είναι περίπου ίσο με του νερού 0,01 poise και ίσο με το 1/4 του αίματος.

Ως αποτέλεσμα, η κυκλοφορία του ρευστού πραγματοποιείται χωρίς τα μαγνητικά νανοσωματίδια να προσκολλώνται στα τοιχώματα του πολυμερούς καθετήρα και χωρίς να δημιουργούν συσσωματώματα.

Δοκιμές στον ηλεκτρομαγνήτη:

Με βάση τη διάταξη που προαναφέρθηκε και με το συγκεκριμένο ρευστό, πραγματοποιήθηκαν εκ νέου δοκιμές στον ηλεκτρομαγνήτη για τη συγκράτηση των μαγνητικών νανοσωματιδίων στον καθετήρα.

Κατά την πειραματική διαδικασία το υγρό κυκλοφορούσε στο κύκλωμα και τμήμα του βρισκόταν ανάμεσα στους πυρήνες του ηλεκτρομαγνήτη.

Δοκιμάστηκαν διάφορες θέσεις του καθετήρα ανάμεσα στους πυρήνες όπως φαίνεται στα σχήματα 1.11-1.15 και προέκυψαν τα ακόλουθα συμπεράσματα.

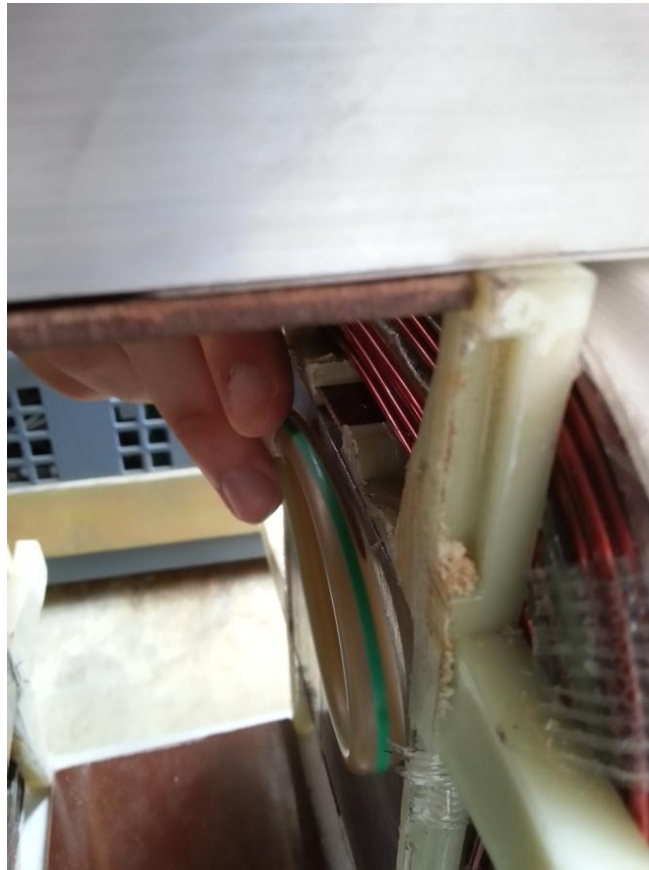
Για κάθε θέση έγιναν 4 δοκιμές. Η πρώτη για δεξιόστροφη ροή (C), η δεύτερη για αριστερόστροφη (CC), η τρίτη για ανοδική (U) και η τέταρτη για καθοδική (D).

Σε τμήμα του καθετήρα δόθηκε σχήμα θηλιάς και αυτό χρησιμοποιήθηκε για τις μετρήσεις.

Αρχικά, το τμήμα του καθετήρα τοποθετήθηκε σε επαφή με τον ηλεκτρομαγνήτη στην ακμή του πυρήνα (κοντά στο πηνίο) όπου παρουσιάζεται η μεγαλύτερη ένταση πεδίου.

Στη συνέχεια άρχισαν να προστίθενται δίσκοι από φελλό πάχους 3mm για να μελετηθεί η απόδοση σε αυξανόμενες αποστάσεις. Ο φελλός είναι μη μαγνητικό υλικό επομένως δεν επηρεάζεται η μαγνήτιση των νανοσωματιδίων λόγω υλικού παρά μόνο λόγω της απόστασης.

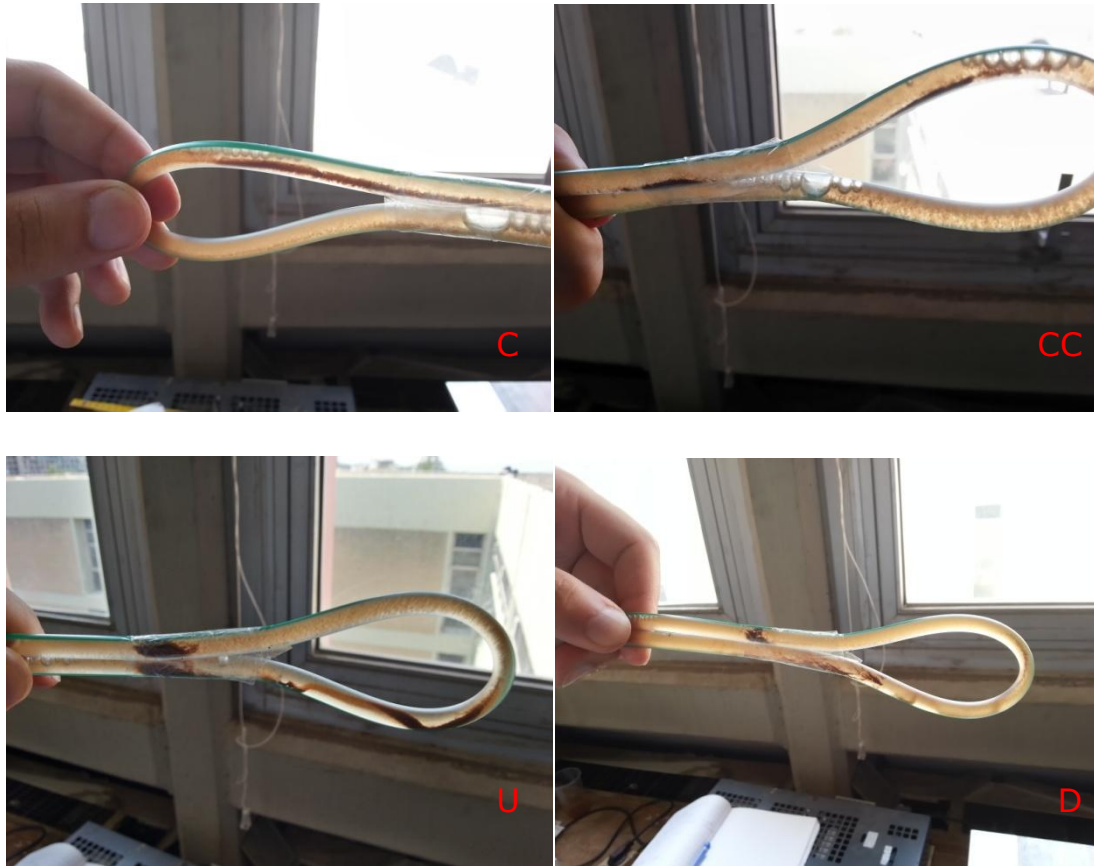
Απόσταση καθετήρα από Η/Μ 0mm (εφαπτόμενος)



Σχήμα 1.11: Καθετήρας - Ηλεκτρομαγνήτης

Όπως ήταν αναμενόμενο, η συγκέντρωση των μαγνητικών νανοσωματιδίων είναι η μέγιστη όταν ο καθετήρας έρχεται σε επαφή με την ακμή του πυρήνα του ηλεκτρομαγνήτη. Παρατηρείται όμως ότι όσο ο καθετήρας απομακρύνεται από τις ακμές του πυρήνα, η συγκέντρωση των νανοσωματιδίων ελαττώνεται μέχρι να μηδενιστεί στο κέντρο του πυρήνα, όπου το πεδίο είναι ομοιογενές.

Απόσταση καθετήρα από Η/Μ 3mm



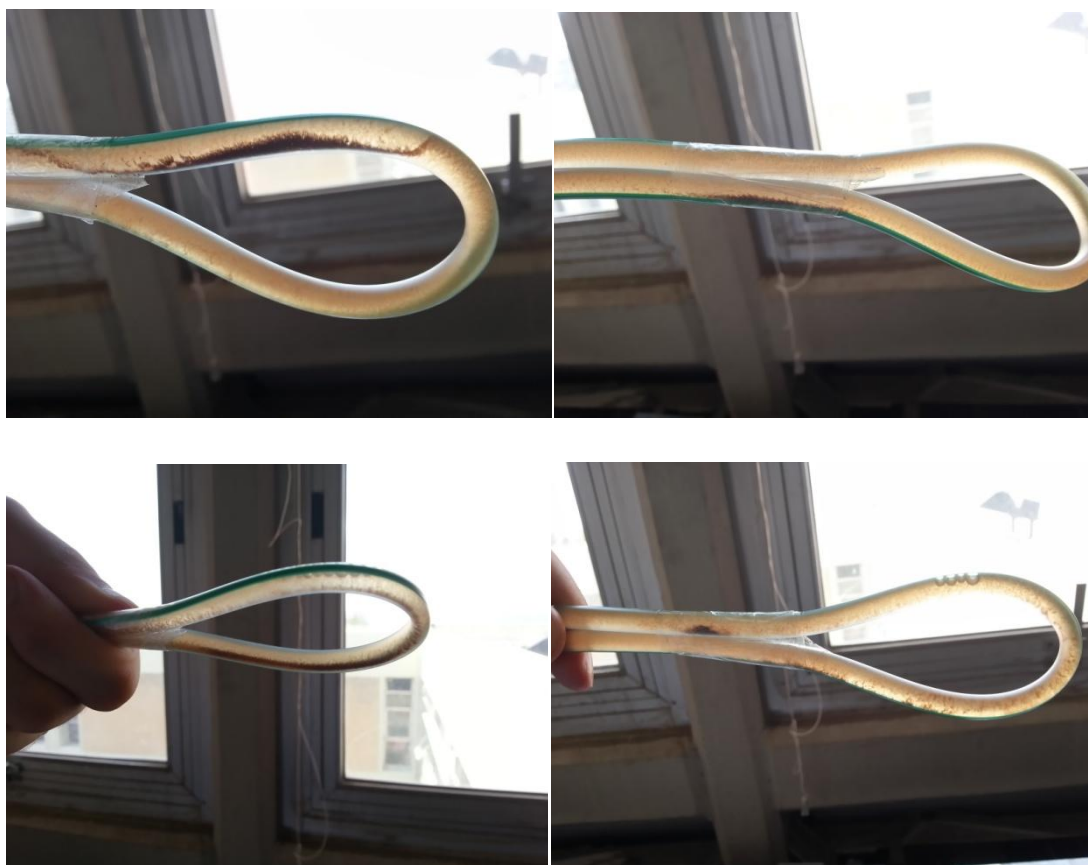
Σχήμα 1.12: Συγκέντρωση μαγνητικών σωματιδίων σε κάθε θέση

Η μεγαλύτερη συγκέντρωση σωματιδίων παρατηρείται σε δύο περιπτώσεις: στον καθετήρα που έχει τοποθετηθεί ώστε η ροή να είναι δεξιόστροφη (C) και στον καθετήρα όπου η ροή είναι ανοδική (U). Η συσσώρευση γίνεται στο τμήμα του καθετήρα πριν από το σημείο καμπής, όπου αρχίζει να μειώνεται η ταχύτητα του ρευστού λόγω της παρεμποδιζόμενης κυκλοφορίας και συνεπώς η δύναμη που ασκεί το ρευστό στα σωματίδια είναι μειωμένη. Αντίθετα, στις άλλες δυο περιπτώσεις (CC, D), τα σωματίδια έχουν εξέλθει από το σημείο καμπής και στη συνέχεια διέρχονται από το σημείο όπου βρίσκεται το πιο έντονο μαγνητικό πεδίο, αποκτώντας και πάλι την κανονική τους ταχύτητα με αποτέλεσμα η δύναμη του ρευστού που ασκείται στα σωματίδια να είναι μεγαλύτερη και άρα η συγκράτησή τους να καθίσταται δυσχερέστερη.

Συγκρίνοντας τις δύο πρώτες περιπτώσεις, δηλαδή τη δεξιόστροφη ροή με την ανοδική, η συγκράτηση είναι ευκολότερη στην ανοδική ροή γιατί η ελάττωση της ταχύτητας είναι μεγαλύτερη καθώς συνεισφέρει σε αυτήν και η βαρύτητα.

Συγκρίνοντας την αριστερόστροφη με την καθοδική ροή, η συγκράτηση φαίνεται να είναι μικρότερη στην καθοδική ροή και αυτό είναι λογικό καθώς η βαρύτητα συνεισφέρει στην αύξηση της ταχύτητας καθιστώντας τη δύναμη του ρευστού πιο ισχυρή και άρα τη συγκράτηση πιο δύσκολη.

Απόσταση καθετήρα από Η/Μ 6mm



Σχήμα 1.13: Συγκέντρωση μαγνητικών σωματιδίων σε κάθε θέση

Σε απόσταση 6mm παρατηρείται ότι η συγκράτηση των σωματιδίων είναι ελαφρώς μειωμένη αλλά αναλογικά εξακολουθεί να ισχύει ότι η συγκράτηση είναι μεγαλύτερη στη δεξιόστροφη και στην ανοδική ροή.

Υπενθυμίζεται ότι η ένταση του μαγνητικού πεδίου είναι αντιστρόφως ανάλογη της τρίτης δύναμης της απόστασης σύμφωνα με το νόμο Biot-Savart ($B_{(r)} = \frac{\mu_0}{4\pi} \int_C \frac{Idl \times r'}{|r'|^3}$). Επομένως, η ελάττωση της συγκράτησης των νανοσωματιδίων είναι εκθετικά ελαττούμενη συναρτήσει της απόστασης, δηλαδή για μικρή αύξηση της απόστασης παρατηρείται μεγάλη πτώση της έντασης του πεδίου.

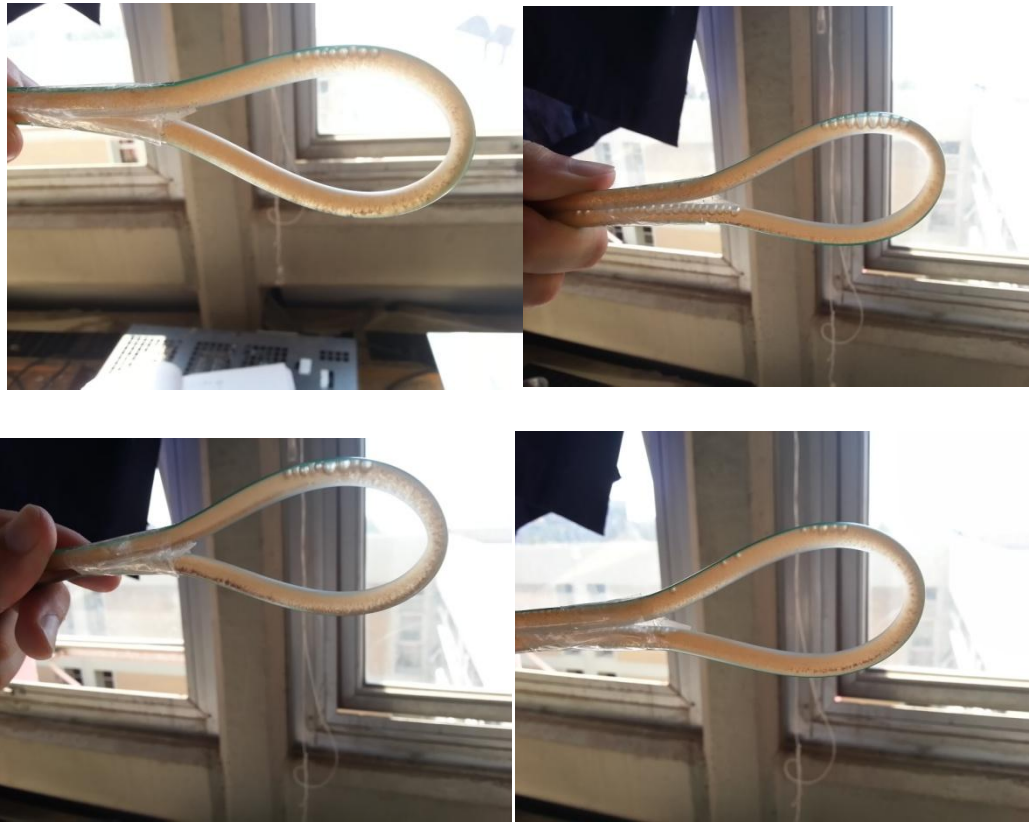
Απόσταση καθετήρα από Η/Μ 9mm



Σχήμα 1.14: Συγκέντρωση μαγνητικών σωματιδίων σε κάθε θέση

Αντίστοιχα αποτελέσματα παρατηρούνται και για απόσταση 9mm από τον πυρήνα.

Απόσταση καθετήρα από Η/Μ 12mm



Σχήμα 1.15: Συγκέντρωση μαγνητικών σωματιδίων σε κάθε θέση

Στα 12mm η συγκράτηση των σωματιδίων είναι ελάχιστη για τη συγκεκριμένη τιμή πεδίου και οι οπτικές παρατηρήσεις δεν είναι ασφαλείς λόγω πιθανού υποκειμενικού σφάλματος.

Όπως προαναφέρθηκε, τα αποτελέσματα αυτά προέκυψαν όταν ο καθετήρας ήταν στο επίπεδο που ορίζουν οι ακμές των πυρήνων.

Το ίδιο ισχύει και ως προς τις ενδιάμεσες αποστάσεις μέχρι το κέντρο του πυρήνα, όπου η συγκράτηση των νανοσωματιδίων είναι πολύ μικρότερη όπως έχει ήδη αναφερθεί.

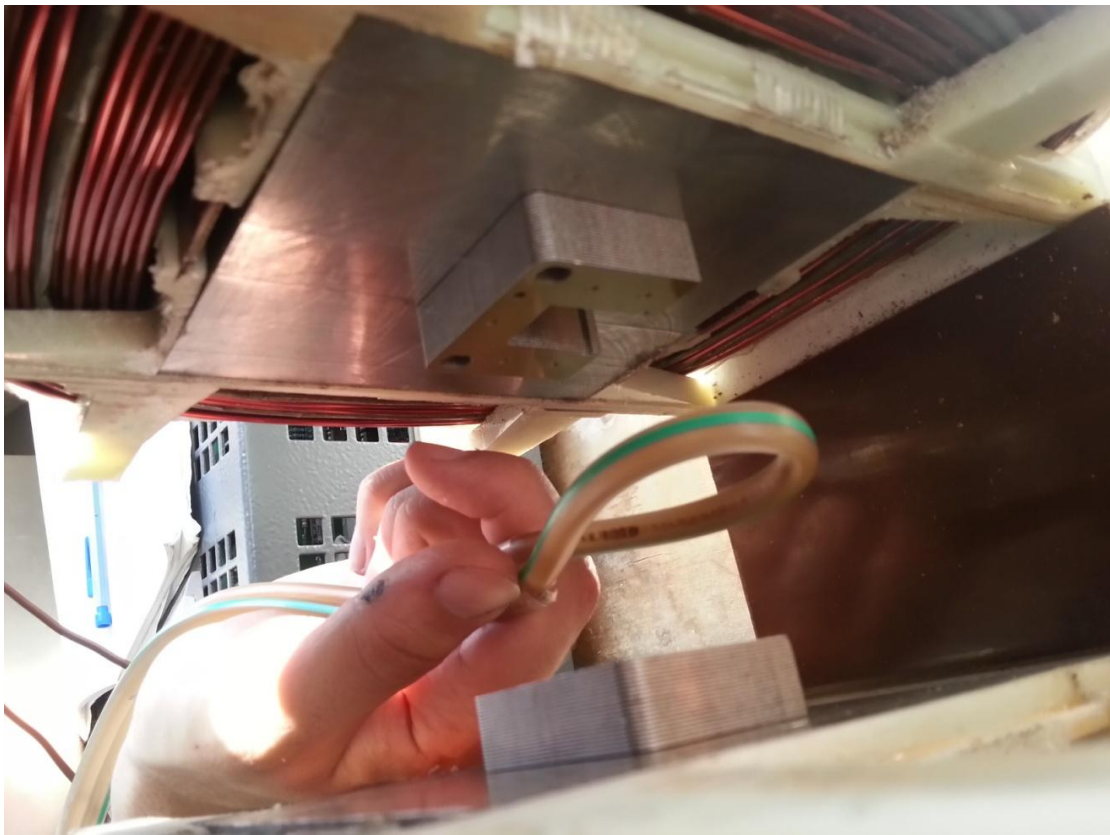
Οι παρατηρήσεις της συγκράτησης των νανοσωματιδίων από τις ακμές έως τον πυρήνα του ηλεκτρομαγνήτη και σε διαφορετικές αποστάσεις από αυτόν οδηγούν στο συμπέρασμα ότι προκειμένου να συγκρατηθούν τα σωματίδια πρέπει να υπάρχει βάρθρωση του πεδίου (gradient), δηλαδή η τιμή της έντασης του μαγνητικού πεδίου να μεταβάλλεται απότομα σε μικρές αποστάσεις.

1.5 Βήμα 5°

Δημιουργία βάρθρωσης

Για την επίτευξη της βάρθρωσης του πεδίου πρέπει η γεωμετρία των ηλεκτρομαγνητών να μεταβληθεί ώστε να δημιουργηθούν ανομοιογένειες στην κατανομή του μαγνητικού πεδίου.

Αυτό πραγματοποιήθηκε με τη χρήση επιπλέον πυρήνων ηλεκτρικού χάλυβα που τοποθετήθηκαν στο κέντρο των πυρήνων όπως φαίνεται στο σχήμα.



Σχήμα 1.16: Συγκέντρωση μαγνητικών σωματιδίων σε βαθμωτό πεδίο

Παρατηρείται ότι ακόμα και σε απόσταση περίπου 30mm από τους επιπρόσθετους πυρήνες πραγματοποιείται συγκέντρωση μαγνητικών νανοσωματιδίων που οφείλεται στη βάρθρωση του πεδίου, ενώ με προσθήκη δυο ακόμα πυρήνων, η συγκράτηση των μαγνητικών νανοσωματιδίων αυξάνεται ακόμα περισσότερο.



Σχήμα 1.17: Συγκέντρωση μαγνητικών σωματιδίων σε βαθμωτό πεδίο

Τέλος, με έξι πυρήνες η συγκράτηση γίνεται ακόμα πιο αποτελεσματική, γεγονός που οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η συγκράτηση εξαρτάται αφενός από την ένταση του πεδίου (όσο ελαττώνεται το διάκενο, τόσο αυξάνεται η ένταση του πεδίου) και αφετέρου από τη βάρθρωση του πεδίου. Όσο περισσότεροι πυρήνες προστίθενται, τόσο πιο ανομοιογενές γίνεται το πεδίο με αποτέλεσμα την αύξηση της βάρθρωσης.

Πραγματοποιήθηκαν δοκιμές με τοποθέτηση των επιπλέον πυρήνων στις ακμές των βασικών πυρήνων και όπως αναμενόταν, η συγκράτηση ήταν σαφώς μεγαλύτερη.



Σχήμα 1.18: Συγκράτηση μαγνητικών σωματιδίων με έξι πυρήνες στο κέντρο και στις ακμές

1.6 Βήμα 6°

Στη συνέχεια, η διάταξη κυκλοφορίας τροποποιήθηκε με τη δημιουργία διακλάδωσης/βρόχου, η οποία δημιουργήθηκε με τη χρήση συνδετήρων ανάμεσα στους καθετήρες.



Σχήμα 1.19: Τροποποιημένη διάταξη

Παρατηρείται ότι υπάρχει συγκέντρωση σωματιδίων α) στα σημεία του καθετήρα τα οποία βρίσκονται κοντά στις ακμές του πυρήνα του ηλεκτρομαγνήτη, όπως αναμένεται και β) στα σημεία καμπής πάνω και κάτω. Σε αυτά τα σημεία, αν και βρίσκονται σε απόσταση μεγαλύτερη των 20mm έξω από το διάκενο των πυρήνων, υπάρχει μεγάλη συγκράτηση μαγνητικών νανοσωματιδίων γεγονός που επιβεβαιώνει

τη σημασία της βάθμωσης του πεδίου σε σχέση με τη ροή. Σημειώνεται ότι στα σημεία καμψής η ταχύτητα του ρευστού είναι ελαττωμένη σε σχέση με τα υπόλοιπα σημεία και μάλιστα στο ανώτερο σημείο η συγκέντρωση είναι μεγαλύτερη λόγω της μειωμένης ταχύτητας της ροής από τη βαρύτητα.

LVDT

Με στόχο την ποσοτικοποίηση του ποσοστού συγκράτησης των μαγνητικών νανοσωματιδίων κατασκευάστηκε διάταξη LVDT (γραμμικός μεταβλητός διαφορικός μετασχηματιστής).

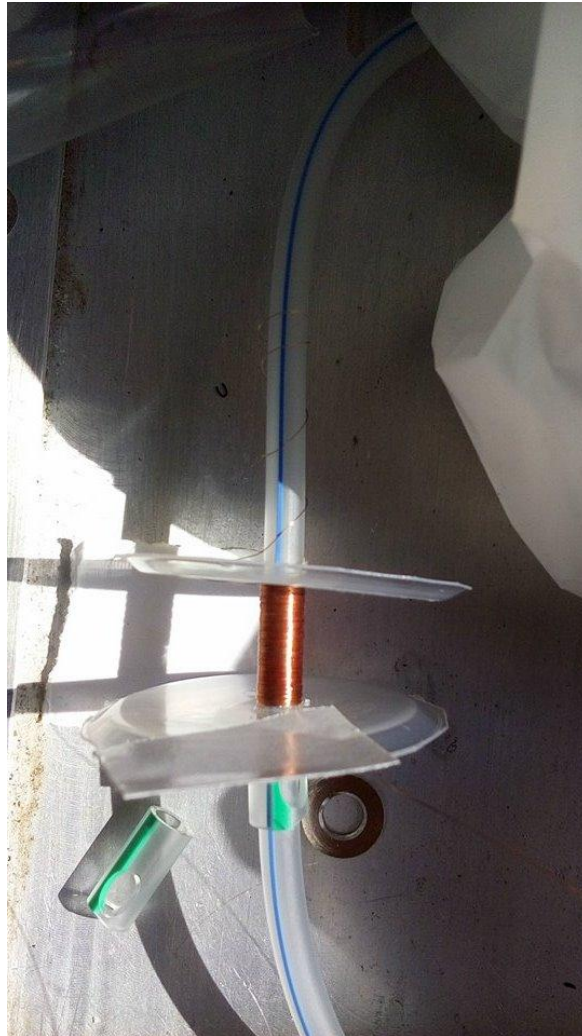
Όταν ο ηλεκτρομαγνήτης είναι σε λειτουργία, συγκρατούνται μαγνητικά νανοσωματίδια στην περιοχή όπου υπάρχει μαγνητικό πεδίο, επομένως σε κάποιο σημείο του κυκλώματος ροής έξω από τον ηλεκτρομαγνήτη, τα νανοσωματίδια που θα διέρχονται θα είναι μειωμένα σε σχέση με την ποσότητα που διέρχεται όταν ο ηλεκτρομαγνήτης δεν λειτουργεί. Η κατασκευή του αισθητήρα είχε στόχο τη μέτρηση αυτής της μεταβολής.

Η διάταξη αποτελείται από ένα πρωτεύον πηνίο (διέγερσης) και ένα δευτερεύον (λήψης). Όταν το πρωτεύον διαρρέεται από εναλλασσόμενο ρεύμα, παράγει εναλλασσόμενη μαγνητική ροή και σύμφωνα με το νόμο της επαγωγής, επάγεται η ηλεκτρεγερτική δύναμη στο δευτερεύον πηνίο. Αυτή η δύναμη είναι ανάλογη του ρεύματος που διαπερνά το πρωτεύον πηνίο και του πηλίκου περιελίξεων πρωτεύοντος- δευτερεύοντος πηνίου ^{[37], [38]}.

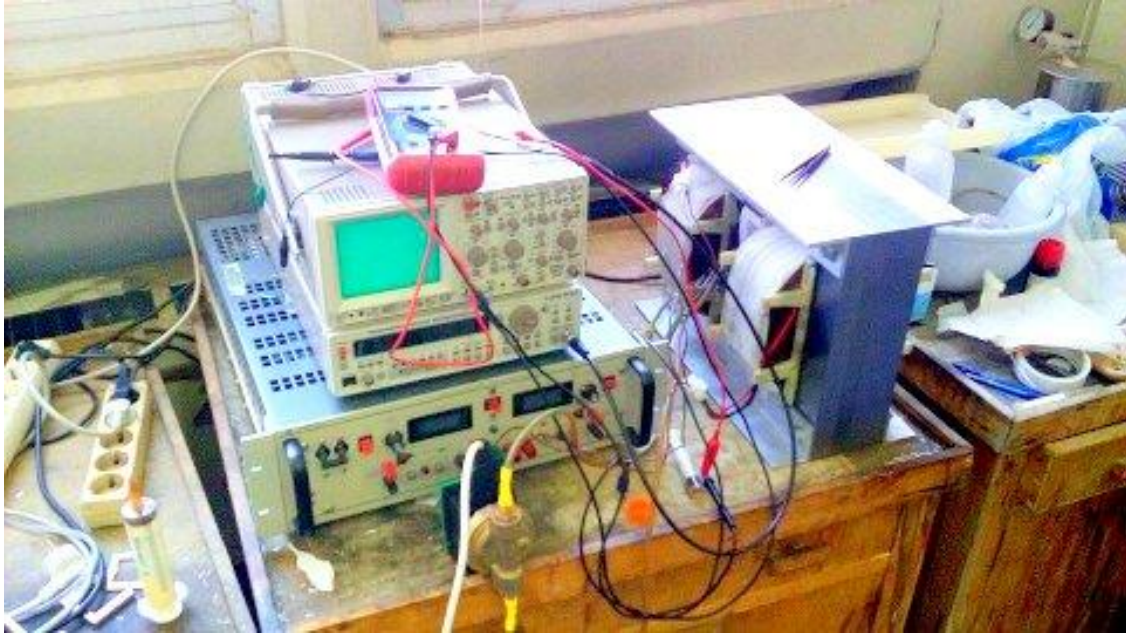
Η περιέλιξη των πηνίων έγινε πάνω στον καθετήρα με στόχο την μέτρηση της μεταβολής της μαγνητικής διαπερατότητας που προκαλείται όταν αλλάζει η ποσότητα των μαγνητικών νανοσωματιδίων που διέρχονται μέσα από τον καθετήρα όταν λειτουργεί ο ηλεκτρομαγνήτης.

Η μαγνητική ροή θεωρητικά πρέπει να είναι μεγαλύτερη όταν ο ηλεκτρομαγνήτης δεν λειτουργεί γιατί τότε θα διέρχονται περισσότερα μαγνητικά νανοσωματίδια τα οποία παίζουν το ρόλο του πυρήνα. Επομένως, όταν ο ηλεκτρομαγνήτης τίθεται σε λειτουργία και συγκρατούνται μαγνητικά νανοσωματίδια στην περιοχή όπου υπάρχει

μαγνητικό πεδίο, ο αισθητήρας θα έχει λιγότερο μαγνητικό υλικό ως πυρήνα και άρα το σήμα που λαμβάνεται από το πηνίο λήψης θα πρέπει να είναι μειωμένο.



Σχήμα 1.20: Τύλιγμα πηνίου στον καθετήρα

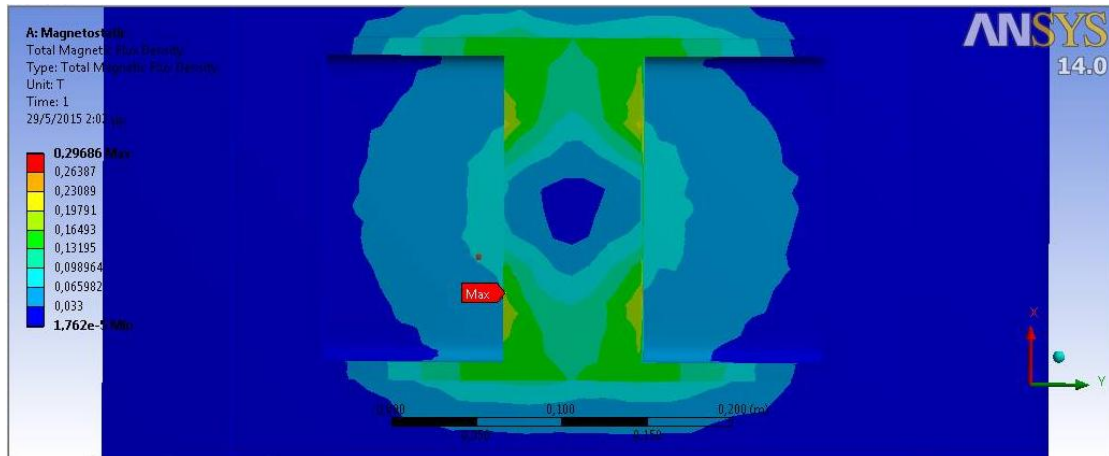


Σχήμα 1.21: Όργανα που χρησιμοποιήθηκαν για τη μέτρηση με LVDT

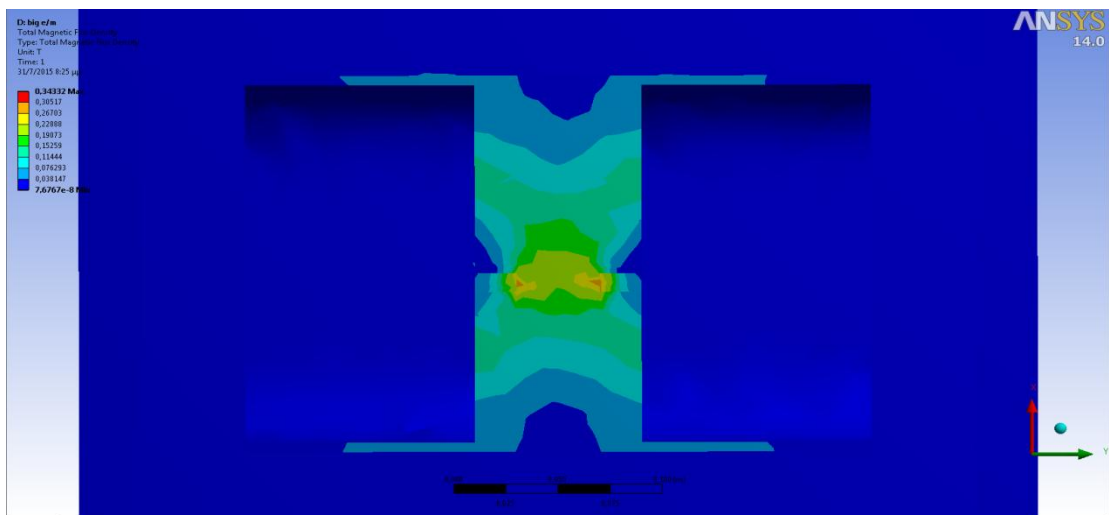
Τελικά, επειδή η ποσότητα του μαγνητικού υλικού που διέρχεται από τον αισθητήρα είναι πολύ μικρή, η μέτρηση αυτή δεν ήταν δυνατόν να πραγματοποιηθεί με τη χρήση του συγκεκριμένου αισθητήρα, καθώς ήταν απαραίτητη η περαιτέρω αύξηση της ευαισθησίας του.

2. ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΕΙΣ

Τα πειραματικά αποτελέσματα συνάδουν με τα αποτελέσματα της μελέτης που είχε προηγηθεί, με πεπερασμένα στοιχεία με τη χρήση του ANSYS όπως φαίνεται από τα σχήματα:



Σχήμα 2.1: Προσομοίωση Ηλεκτρομαγνήτη



Σχήμα 2.2: Προσομοίωση Ηλεκτρομαγνήτη με βύθμωση προκαλούμενη από πυρήνες

Οι θεωρητικοί υπολογισμοί για την ένταση του πεδίου στο διάκενο συνάδουν με τα αποτελέσματα του υπολογισμού με πεπερασμένα στοιχεία.

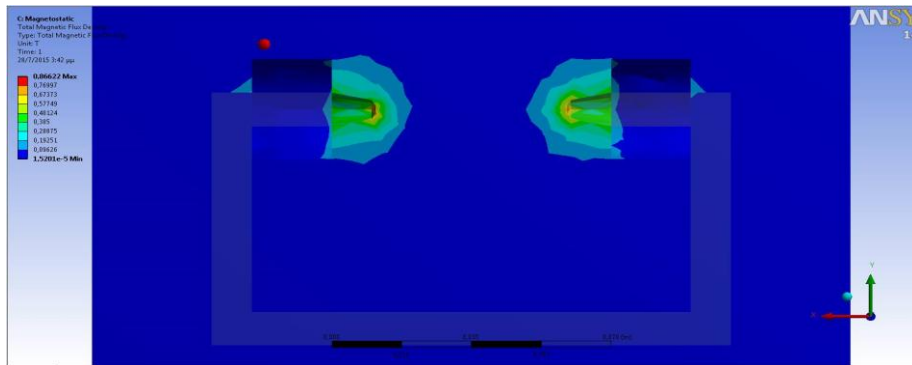
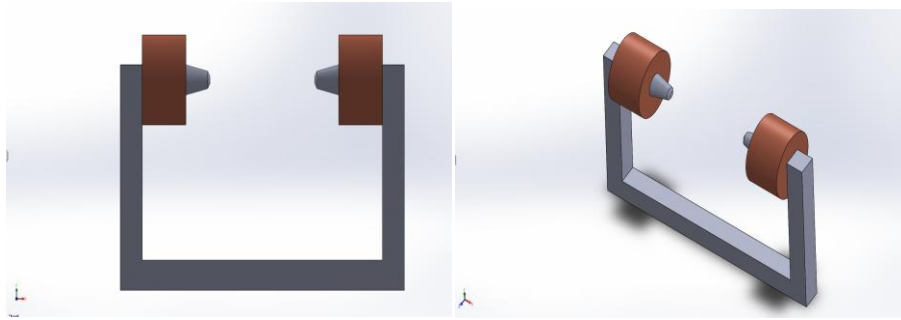
Στο σχήμα (2.1) φαίνεται ότι στο κέντρο του πυρήνα το πεδίο είναι ομοιογενές ενώ υπάρχει βάρθρωση κοντά στις ακμές του και μεγαλύτερη ένταση πεδίου.

Στο σχήμα (2.2) όπου έχει γίνει προσομοίωση με την προσθήκη δυο πυρήνων ηλεκτρικού χάλυβα στο κέντρο του κάθε πυρήνα, παρατηρείται ότι η ένταση του μαγνητικού πεδίου αυξάνεται και υπάρχει μεγαλύτερη βάρθρωση πεδίου και γι' αυτό και συγκρατούνται μεγάλες ποσότητες μαγνητικών νανοσωματιδίων στον καθετήρα.

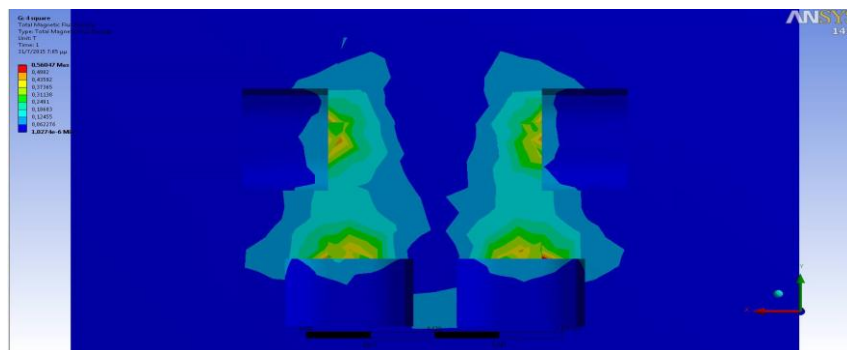
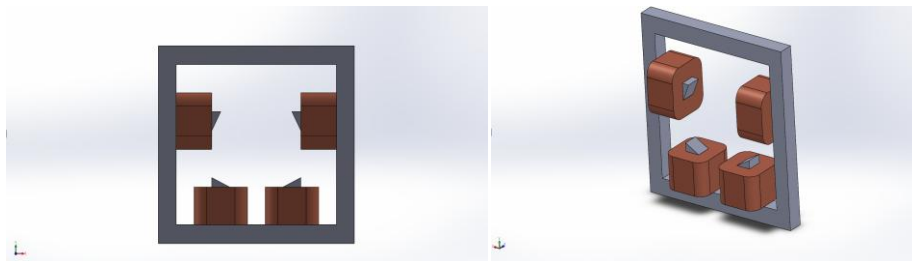
Επομένως, η συγκράτηση των σωματιδίων εξαρτάται από την ένταση του πεδίου και από τη βάρθρωσή του. Για να πραγματοποιηθεί συγκράτηση, πρέπει οι μαγνητικές γραμμές να μην είναι παράλληλες με τη ροή του υγρού. Στα σημεία καμπής του καθετήρα η συγκράτηση πραγματοποιείται πιο εύκολα ακόμα και αν η ένταση του πεδίου είναι μικρή. Άρα, όσο μεγαλύτερη είναι η βάρθρωση του πεδίου, τόσο μεγαλύτερο είναι το ποσοστό συγκράτησης σε εκείνο το σημείο.

Για τη βελτίωση της συγκράτησης λοιπόν, συμπεραίνεται ότι η γεωμετρία του ηλεκτρομαγνήτη πρέπει να είναι πιο σύνθετη ώστε να παράγεται ανομοιογένεια στο μαγνητικό πεδίο. Για να επιτευχθεί αυτό πρέπει οι πυρήνες του ηλεκτρομαγνήτη να μην αντιτάσσονται παράλληλα, άλλα υπό κλίση μεταξύ τους. Ακόμα, παρατηρήθηκε ότι με προσθήκη επιπλέον πυρήνων επιτεύχθηκε σημαντική βάρθρωση, επομένως η επιφάνεια του πυρήνα, προκειμένου να παρουσιαστούν καλύτερα αποτελέσματα βάρθρωσης, δεν πρέπει να είναι λεία άλλα να της δοθεί τραχύτητα. Ένας τρόπος είναι να κατασκευαστούν μικρά τετράεδρα στην επιφάνεια των πυρήνων. Τέλος, προτείνεται οι πυρήνες να έχουν διαφορετικό μέγεθος μεταξύ τους.

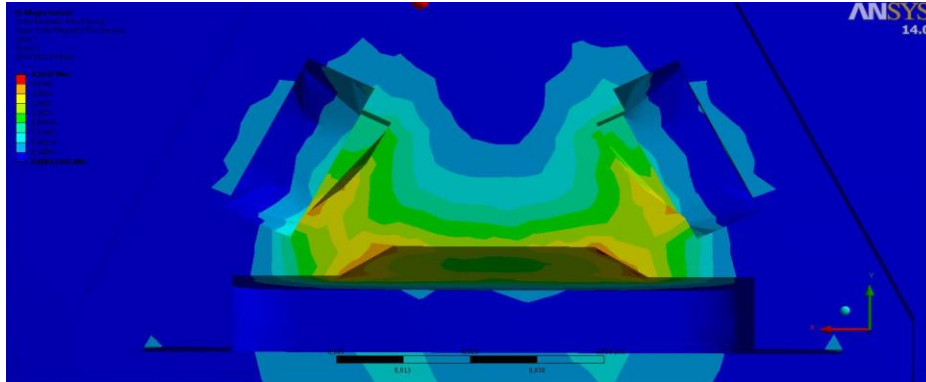
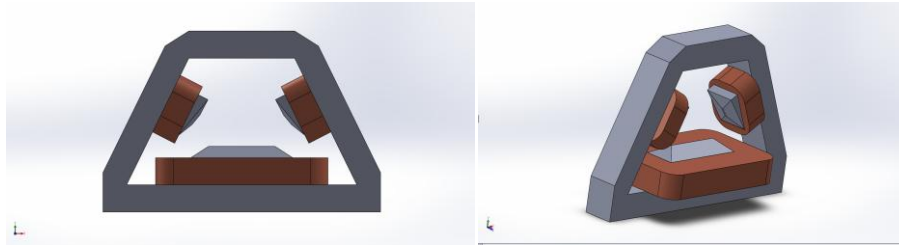
Με βάση τα συμπεράσματα που προέκυψαν, κατασκευάστηκαν στο SOLIDWORKS διάφορες διατάξεις οι οποίες υπακούν στις παραπάνω προτάσεις. Στη συνέχεια, έγινε προσομοίωση στο ANSYS προκειμένου να μελετηθεί τα παραγόμενο μαγνητικό πεδίο της κάθε διάταξης. Χρησιμοποιήθηκε μαλακός σίδηρος ως πυρήνας, σειράς SA1008^[39]. Ενδεικτικά, κάποιες από αυτές τις διατάξεις παρουσιάζονται στη συνέχεια:



Σχήμα 2.3: Προτεινόμενη διάταξη

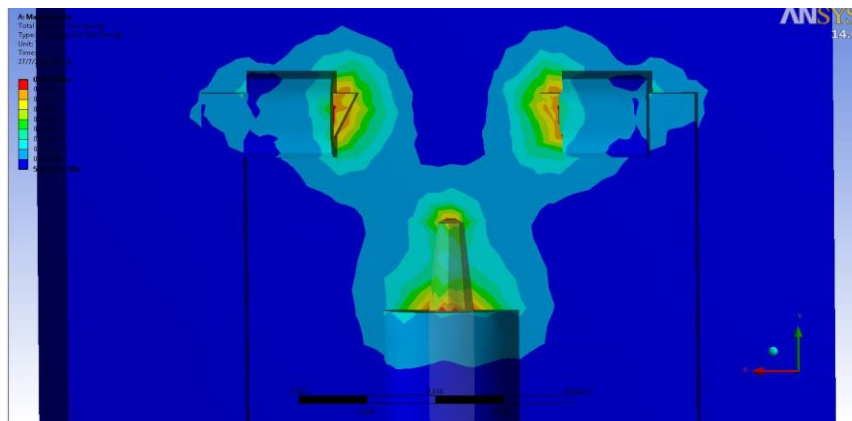
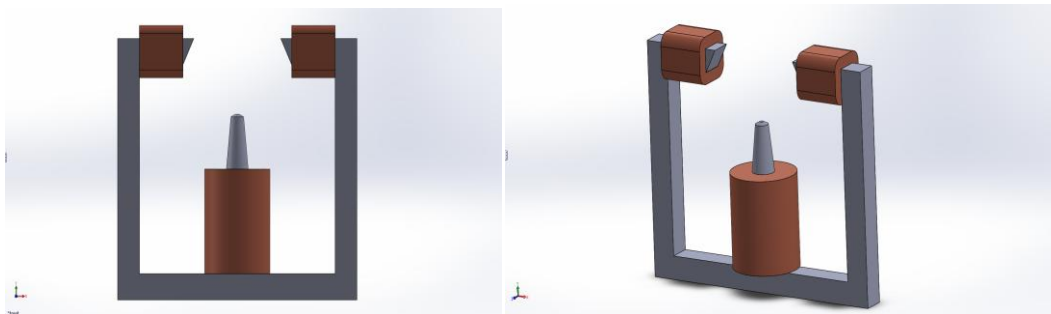


Σχήμα 2.4: Προτεινόμενη διάταξη



Σχήμα 2.5: Προτεινόμενη διάταξη

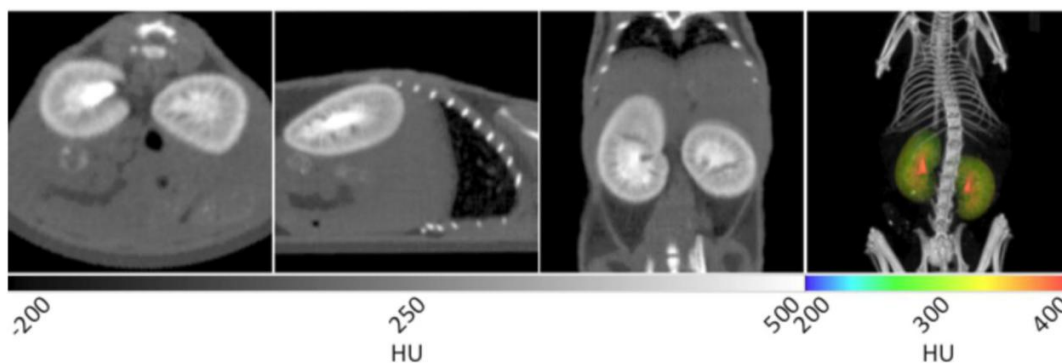
Πράγματι, η σύνθετη γεωμετρία των πυρήνων παράγει βάρθρωση στο μαγνητικό πεδίο. Ο συνδυασμός χαρακτηριστικών γεωμετριών οδήγησε στη διάταξη που παράγει τη καλύτερη βάρθρωση πεδίου στα 6A (~70T/m) και παρουσιάζεται στη συνέχεια:



Σχήμα 2.6: Προτεινόμενη διάταξη

Σημειώνεται πως οι γεωμετρίες αυτές κατασκευάστηκαν με βάση τις διαστάσεις ενός ποντικού εργαστηρίου, οι νεφροί του οποίου βρίσκονται εντός της περιοχής όπου υπάρχει μεγάλη βάρθρωση του πεδίου.

Ενδεικτικά, παρουσιάζεται ακτινογραφία ποντικού για την κατανόηση της θέσης των νεφρών:



Σχήμα 2.3: Ακτινογραφία ποντικού

Για μεγαλύτερη ελευθερία κίνησης και για την αποφυγή περιοριστικών παραγόντων, θεωρήθηκε πως είναι εφικτή η συγκράτηση των βλαστοκυττάρων με τη χρήση ενός ηλεκτρομαγνήτη για κάθε νεφρό. Έτσι δίνεται η δυνατότητα κίνησης του κάθε ηλεκτρομαγνήτη, με όφελος την ακριβή προσαρμογή του ανάλογα με τη θέση του κάθε νεφρού ανά ασθενή, αλλά παρέχοντας και άλλες δυνατότητες που θα αναλυθούν στη συνέχεια.

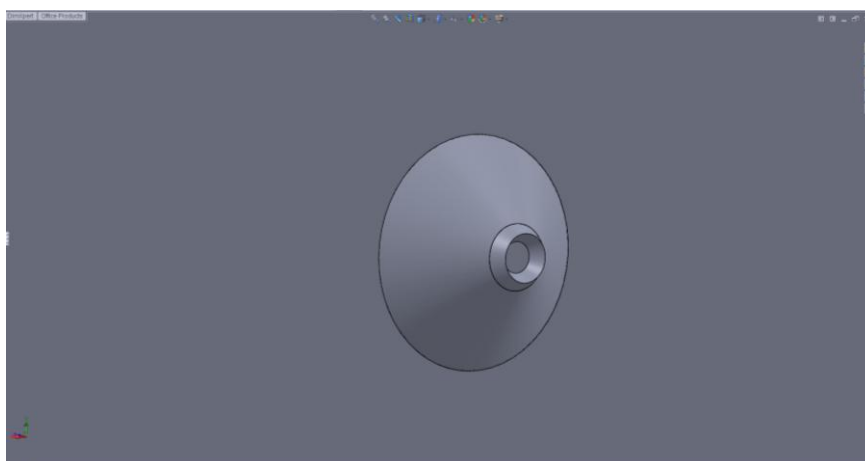
Πραγματοποιήθηκαν προσομοιώσεις ηλεκτρομαγνητών υπό τις ίδιες συνθήκες ρεύματος και αριθμού σπειρών πηνίου ώστε να βρεθεί η γεωμετρία εκείνη που παράγει την καλύτερη βάρθρωση ανεξαρτήτως των παραπάνω παραμέτρων.

Μετά από μεγάλο αριθμό προσομοιώσεων εξήχθησαν κάποια συμπεράσματα για τη βάρθρωση του πεδίου και για την εξάρτησή της από κάποιους παράγοντες.

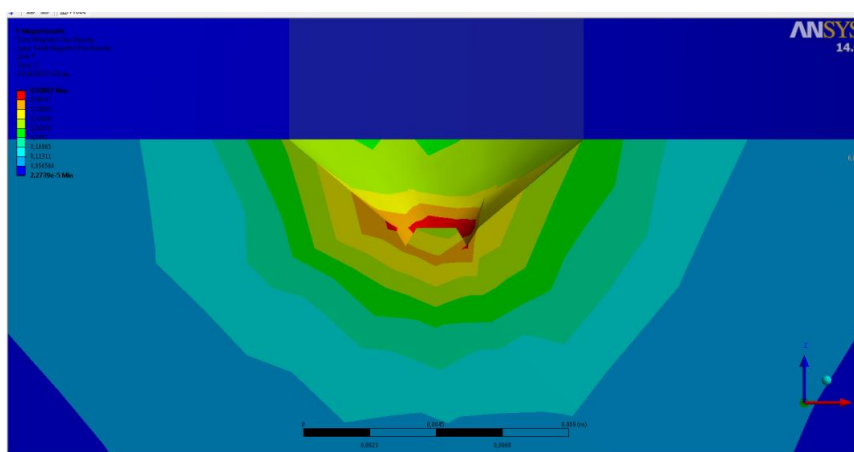
Όπως ήταν αναμενόμενο, όσο μεγαλύτερη ήταν η ένταση του ρεύματος, τόσο μεγαλύτερη η βάρθρωση του μαγνητικού πεδίου. Από το νόμο του Biot-Savart,
$$dB = \frac{\mu_0}{4\pi} \frac{Idl*\hat{r}}{r^2}$$
 από όπου εξηγείται η αναλογία μεταξύ βάρθρωσης (∇B) πεδίου με το ρεύμα επιβεβαιώνονται τα αποτελέσματα της προσομοίωσης.

Ακόμα, για ίδιο αριθμό σπειρών πηνίου, η ένταση του πεδίου είναι μεγαλύτερη αν το μήκος του πηνίου (l) είναι μικρό αλλά επεκτείνεται σε πλάτος (r), παρά αν το πηνίο απλώνεται σε μήκος με μικρό πλάτος.

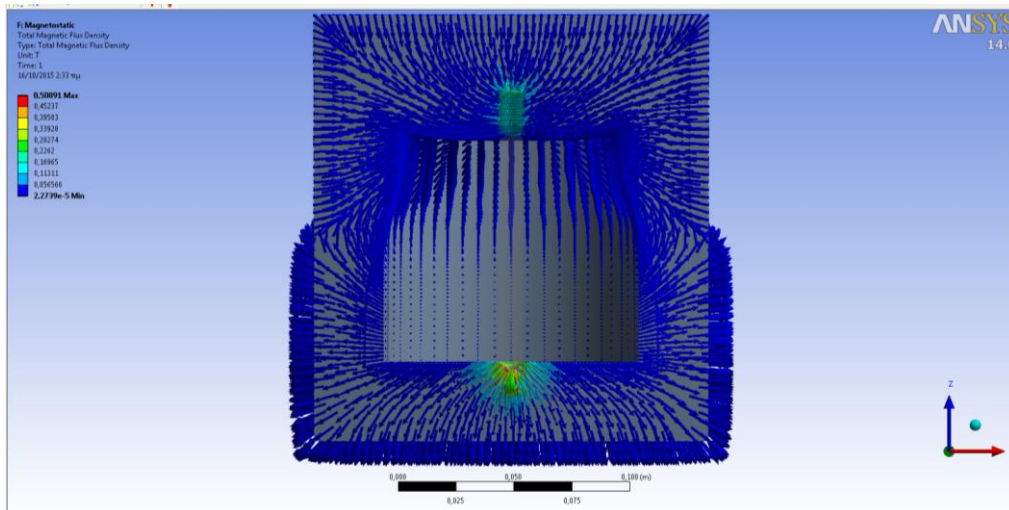
Τέλος, οι πυρήνες κυλινδρικής διατομής ($d=1\text{cm}$) παρουσιάζουν καλύτερα αποτελέσματα βάρθρωσης σε σχέση με αυτούς τετραγωνικής διατομής ($1*1\text{cm}$). Η προσθήκη κάποιας προεξοχής στον πυρήνα συμβάλλει καθοριστικά στη δημιουργία βάρθρωσης του πεδίου γιατί συγκεντρώνει τις μαγνητικές γραμμές στην άκρη της. Έπειτα από δοκιμές κωνικών προεξοχών με διάφορες παραλλαγές παρατηρήθηκε ότι η μεγαλύτερη βάρθρωση παράγεται από σχετικά μικρού μήκους κώνο στην άκρη του οποίου ξεκινάει νέος, ακόμα μικρότερος με εσοχή, όπως φαίνεται στο σχήμα. Σε αυτή τη γεωμετρία υπάρχουν περιθώρια βελτίωσης.



Σχήμα 2.4: Προεξοχή πυρήνα



Σχήμα 2.5: Παραγόμενο μαγνητικό πεδίο στα 6A για αριθμό σπειρών $N=1250$ και διάμετρο σύρματος $d=2\text{mm}$



Σχήμα 2.6: Παραγόμενο μαγνητικό πεδίο

Το πρόβλημα που εγείρεται από έναν σταθερό ηλεκτρομαγνήτη όμως, είναι ότι το αποτέλεσμα του μαγνητικού πεδίου θα είναι η συγκέντρωση των μαγνητικών νανοσωματιδίων και άρα των βλαστοκυττάρων στις περιοχές που βρίσκονται πιο κοντά στον πυρήνα. Αυτό μπορεί να προκαλέσει εμφράξεις στα αγγεία και να έχει καταστροφικές συνέπειες για τη λειτουργία του νεφρού.

Η στρατηγική που προτείνεται για την προσπέλαση αυτού του προβλήματος περιλαμβάνει την παράλληλη εφαρμογή τριών λειτουργικών συνθηκών.

Αρχικά προτείνεται ο ηλεκτρομαγνήτης να μετακινείται σε έναν οδηγό περιφερειακά του νεφρού ούτως ώστε να κατανέμονται τα βλαστοκύτταρα σε όλο τον όγκο του νεφρού. Με αυτόν τον τρόπο δεν θα συσσωρεύονται τα βλαστοκύτταρα σε ένα σημείο αλλά θα επιβάλλεται η κίνησή τους σε όλες τις περιοχές του νεφρού.

Έπειτα, προτείνεται η έγχυση των βλαστοκυττάρων στη νεφρική αρτηρία να μη γίνεται μονομιάς, αλλά με μικρή παροχή ώστε αυτά να προλαβαίνουν να κατανεμηθούν σε όλες τις περιοχές του νεφρού, αποφεύγοντας, έτσι, τις πιθανές εμφράξεις.

Τέλος, προτείνεται η ένταση του ρεύματος να αυξομειώνεται με ανάλογη επίδραση στην ένταση του μαγνητικού πεδίου. Αρχικά, απαιτείται η εύρεση της ελάχιστης τιμής ρεύματος που είναι ικανή για τη συγκράτηση των βλαστοκυττάρων. Σε αυτή την τιμή τα βλαστοκύτταρα θα συγκρατούνται στα αγγεία των οποίων η διατομή είναι σχετικά μεγάλη, γιατί σε αυτά η δύναμη της ροής είναι μικρή. Υπενθυμίζεται από το

νόμο του Stokes ότι σε έναν αγωγό η δύναμη που ασκείται σε ένα σώμα είναι αντιστρόφως ανάλογη του τετραγώνου της διαμέτρου του αγωγού. Επομένως, όσο αυξάνεται η ένταση του ρεύματος, το πεδίο θα γίνεται πιο ισχυρό και άρα ικανό να μετακινήσει τα βλαστοκύτταρα σε αγγεία μικρότερης διατομής. Με περιοδική αυξομείωση της έντασης του μαγνητικού πεδίου, τα βλαστοκύτταρα θα κατανέμονται σε όλα τα μεγέθη αγγείων. Το εύρος (κάτω και άνω όριο ρεύματος) θα πρέπει να βρεθεί από πειράματα, καθώς ο υπολογισμός του δεν είναι εφικτός.

Επομένως, με την παράλληλη εφαρμογή αυτών των συνθηκών, τα βλαστοκύτταρα θα κατανέμονται σε όλο τον όγκο του νεφρού και σε όλες τις διαμέτρους αρτηριών χωρίς τον κίνδυνο εμφράξεων.

ΜΕΡΟΣ Γ

1. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σκοπός της μελέτης ήταν η διερεύνηση του πλέον αποτελεσματικού τρόπου συγκράτησης μαγνητικών νανοσωματιδίων σε περιβάλλον ροής, που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για βιοϊατρικούς σκοπούς. Ειδικότερα, απώτερος σκοπός ήταν η τεχνολογική διερεύνηση πειραματικής μεθόδου που θα συνέβαλε στη θεραπεία παθήσεων του νεφρού που οφείλονται σε καταστροφή των κυττάρων, μέσω βλαστοκυττάρων, τα οποία έχουν σημειωθεί με μαγνητικά νανοσωματίδια.

Η παρούσα έρευνα εστιάστηκε στην εύρεση των κατάλληλων μαγνητικών πεδίων μέσω των οποίων καθίσταται δυνατός ο έλεγχος της συγκράτησης των μαγνητικών σωματιδίων.

α. Διεξήχθη μια σειρά πειραμάτων και δοκιμών με εφαρμογή διαφορετικών μαγνητικών πεδίων στο εργαστήριο του ΕΜΠ, τα οποία κατέδειξαν ότι η ένταση του μαγνητικού πεδίου δεν αποτελεί τον μοναδικό παράγοντα ικανό για τη συγκράτηση των μαγνητικών νανοσωματιδίων. Αντίθετα, βασικό ρόλο διαδραματίζει η βάθμωση του πεδίου, η οποία καθορίζει τελικά αν και πού θα συγκρατηθούν τα νανοσωματίδια στο χώρο. Οι παρατηρήσεις αυτές επιβεβαιώθηκαν και από τα αποτελέσματα της προσομοίωσης, όπου απεικονίστηκε η κατανομή του μαγνητικού πεδίου στον χώρο.

β. Με βάση την αιμοδυναμική και τη φυσιολογία του νεφρού, όπως περιγράφηκαν ανωτέρω και δεδομένης της ανάγκης για βάθμωση, πραγματοποιήθηκε σειρά προσομοιώσεων, ώστε να βρεθεί η κατάλληλη γεωμετρία. Από αυτήν προέκυψε ηλεκτρομαγνήτης που παράγει ανομοιόμορφο μαγνητικό πεδίο βάθμωσης περίπου 70T/m. Με τη συγκεκριμένη γεωμετρία οι νεφροί του ποντικού βρίσκονται εντός της περιοχής όπου η βάθμωση του πεδίου είναι μεγάλη, ενώ έξω από τους νεφρούς το πεδίο είναι σχεδόν μηδενικό, περιορίζοντας έτσι τη συγκράτηση των νανοσωματιδίων μόνο στο σημείο ενδιαφέροντος.

2. ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΕΙΣ

Σε περίπτωση συνέχισης της έρευνας κρίνονται απαραίτητα τα παρακάτω:

α. Η μελέτη για την εύρεση της κατάλληλης συχνότητας κίνησης του ηλεκτρομαγνήτη καθώς και το εύρος αυξομείωσης ρεύματος και άρα έντασης πεδίου, ούτως ώστε να κατανέμονται αποτελεσματικά τα νανοσωματίδια σε όλο τον όγκο του νεφρού, καθώς και σε όλα τα αιμοφόρα αγγεία του.

β. Η περαιτέρω μελέτη της γεωμετρίας του ηλεκτρομαγνήτη με δοκιμές σε διαφορετικές παραλλαγές, ώστε να βελτιωθεί η βάρθρωση του πεδίου.

γ. Η μελέτη της ποσότητας του μαγνητικού υλικού που θα τοποθετηθεί στα βλαστοκύτταρα, ώστε να μπορεί να ελεγχθεί η συγκράτηση της μάζας του βλαστοκυττάρου, χωρίς να προκληθούν διαταραχές στη βιολογική οντότητά του. Επίσης, η μελέτη και ποσοτικοποίηση της σταδιακής παροχής των βλαστοκυττάρων στη νεφρική αρτηρία.

δ. Επίσης, είναι απαραίτητος ο έλεγχος της ταχύτητας και της κίνησης των βλαστοκυττάρων εντός του οργάνου, βάσει βιολογικών παραμέτρων, ώστε να επιτευχθεί το βέλτιστο αποτέλεσμα ως προς την ανάπλαση των κατεστραμμένων κυττάρων.

ε. Τέλος, πρέπει να σημειωθεί πως η συγκράτηση των βλαστοκυττάρων αναμένεται να είναι ευκολότερη στον άνθρωπο σε σχέση με τον ποντικό καθώς τα μεγέθη των αγγείων του ανθρώπου είναι συγκριτικά μεγαλύτερα και άρα, λόγω της μειωμένης δύναμης της ροής, η δύναμη του μαγνητικού πεδίου που απαιτείται θα είναι μικρότερη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] <http://www.coilgun.info/theory/wireloop.htm>
- [2] <http://hyperphysics.phy-astr.gsu.edu/hbase/magnetic/solenoid.html>
- [3] <http://www.eecs.ucf.edu/~tomwu/course/eel4205/notes/02%20Magnetic%20Materials.pdf>
- [4] <http://www.nptel.ac.in/courses/Webcourse-contents/IIT%20Kharagpur/Basic%20Electrical%20Technology/pdf/L-21%28TB%29%28ET%29%20%28%28EE%29NPTEL%29.pdf>
- [5] <https://www.staff.ncl.ac.uk/j.p.goss/Teaching/EEE1001PHY1002/Mag4.pdf>
- [6] <http://physics.info/inductance/>
- [7] http://www.eng.ucy.ac.cy/ece331/notes/notes_04_sv.pdf
- [8] <http://hyperphysics.phy-astr.gsu.edu/hbase/electric/farlaw2.html>
- [9] http://www.physics.ntua.gr/~dris/FYS_B_LYK.PDF/C_FYBL171-.pdf
- [10] http://www.eng.ucy.ac.cy/ece331/notes/notes_04_sv.pdf
- [11] Παπαϊωάννου, Δημήτρης (2010-2011), *Σχεδίαση διάταξης τύπου Halbach για την παραγωγή μαγνητικού πεδίου*, Θεσσαλονίκη, Α.Π.Θ. Πολυτεχνική σχολή Τμήμα Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Η/Υ
- [12] Frank S. Barnes Ben Greenebaum (2006), *Bioengineering and Biophysical Aspects of Electromagnetic Fields*
- [13] Χριστοφόρου, Ευάγγελος (2011), *Εργαστηριακές ασκήσεις στο μάθημα "Ηλεκτρονικά Υλικά"*
- [14] Sergey S. Shevkoplyas, Adam C. Siegel, Robert M. Westervelt, bc Mara G. Prentiss and George M. Whitesides (2007), *The force acting on a superparamagnetic bead due to an applied magnetic field*
- [15] Σαμοθρακίτης, Σταύρος (2014), *Προσομοίωση και σχεδιασμός μαγνητικού συστήματος για τη μαγνητική οδήγηση ναοσωματιδίων*
- [16] Balaprasad Ankamwar (2012), *Size and Shape Effect on Biomedical Applications of Nanomaterials*, Bio-Inspired Materials Science Laboratory, Department of Chemistry, University of Pune, Ganeshkhind, Pune, India

-
- [17] Mahmood Ahmad, Muhammad Usman Minhas, Muhammad Sohail, Muhammad Faisal, Haroon Rashid (2013), *Comprehensive Review on Magnetic Drug Delivery Systems: A Novel Approach for Drug Targeting*
- [18] Boris Polyak, Ilia Fishbein, Michael Chorny, Ivan Alferiev, Darryl Williams, Ben Yellen, Gary Friedman, and Robert J. Levy (2008), *High field gradient targeting of magnetic nanoparticle-loaded endothelial cells to the surfaces of steel stents*, MIT
- [19] Andreas S. LuÈ bbe, M.D., Christoph Alexiou, and Christian Bergemann (2000), *Clinical Applications of Magnetic Drug Targeting*
- [20] Σαμοθρακίτης, Σταύρος (2014), *Προσομοίωση και σχεδιασμός μαγνητικού συστήματος για τη μαγνητική οδήγηση νανοσωματιδίων*
- [21] Q A Pankhurst, J Connolly, S K Jones and J Dobson (2003), *Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine*
- [22] Sibnath Kayal, Dipankar Bandyopadhyay, Tapas Kumar Mandalb and Raju V. Ramanujan April (2011), *The flow of magnetic nanoparticles in magnetic drug targeting*
- [23] Yuh ‘Adam’, Tak-Sing Wong, Urvashi Bhardwaj, Jia-Ming Chen, Edward McCabe, and Chih-Ming Ho (2007), *Formation of high electromagnetic gradients through a particle-based microfluidic approach*
- [24] Βούλγαρη, Ευσταθία (2013), *Υβριδικά μαγνητικά νανοσωματίδια για τη στοχευμένη χορήγηση σισπλατίνης σε καρκινικούς όγκους*, Πανεπιστήμιο Πατρών Τμήμα Φαρμακευτικής Εργαστήριο Φαρμακευτικής Τεχνολογίας
- [25] Σαμοθρακίτης, Σταύρος (2014), *Προσομοίωση και σχεδιασμός μαγνητικού συστήματος για τη μαγνητική οδήγηση νανοσωματιδίων*
- [26] Q A Pankhurst, J Connolly, S K Jones and J Dobson (2003), *Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine*
- [27] Q A Pankhurst, J Connolly, S K Jones and J Dobson (2003), *Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine*
- [28] Q A Pankhurst, J Connolly, S K Jones and J Dobson (2003), *Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine*
- [29] Παπαφακλής, Μιχαήλ (2008), *Τρισδιάστατη απεικόνιση αγγείων και αιματικής ροής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων*
- [30] Μπίτα Ν., Θεοδώρα (2010), *Η επίδραση του ουραιμικού ορού στο σύστημα μεταλλοπρωτεϊνών (MMPs/TIMPs) και σε βασικές βιολογικές δράσεις ενδοθηλιακών κυττάρων σε καλλιέργειες H.U.V.E.C.*

[31] Δεληγεώργη-Πολίτη, Ελένη (2013), *Βλαστοκύτταρα: Η μεγάλη ελπίδα της ιατρικής για τον 21ο αιώνα*, Ε.Κ.Π.Α.

[32] <https://biotechntua.wikispaces.com/file/view/%CE%9A%CE%B5%CF%86%CE%AC%CE%BB%CE%B1%CE%B9%CE%BF+3%CE%BF.pdf>

[33] Καλογερόπουλος, Αχιλλέας (2003), *Αρχέγονα κύτταρα ή βλαστοκύτταρα-επιστημονική, ηθική και δεοντολογική θεώρηση*

[34] Jasmin, Ana Luiza Machado Torres, Linda Jelicks, Antonio Carlos Campos de Carvalho, David C. Spray, and Rosalia Mendez-Otero (2012), *Labeling Stem Cells with Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles: Analysis of the Labeling Efficacy by Microscopy and Magnetic Resonance Imaging*

[35] <http://www.tm.teicrete.gr/Portals/23/Shmeioseis/udrodunamiki/4.%20%CE%92%CE%B1%CF%83%CE%B9%CE%BA%CE%AC%20%CE%BC%CE%B5%CE%B3%CE%AD%CE%B8%CE%B7%20%CE%B1%CE%BD%CF%84%CE%BB%CE%B9%CF%8E%CE%BD.pdf>

[36] http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/oleic_acid#section=Top

[37] M. Félix, A. Islas, A. Lizárraga, S. Norzagaray, A. González (2010), *Ferrofluid Core LVDT Displacement Sensor*, Universidad Autónoma de Baja California, Facultad de Ingeniería

[38] Χριστοφόρου, Ευάγγελος (2011), *Εργαστηριακές ασκήσεις στο μάθημα "Ηλεκτρονικά Υλικά"*

[39] http://www.kayelaby.npl.co.uk/general_physics/2_6/2_6_6.html

ΛΟΙΠΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:

Leach, H. Jeffrey (2003), *Magnetic Targeted Drug Delivery*, Blacksburg, VA

A Nacev, C Beni, O Bruno & B Shapiro (2010), *Magnetic nanoparticle transport within flowing blood and into surrounding tissue*

<https://confluence.cornell.edu/pages/viewpage.action?pageId=268895958>

Tony Arber (2013), *Fundamentals of magnetohydrodynamics (MHD)* University of Warwick STFC Advanced School, MSSL

Patrick Degen, Michael Paulus, Michael Maas, Rainer Kahner, Saskia Schmacke, Bernd Struth, Metin Tolan and Heinz Rehage (2008), *In Situ Observation of γ -Fe₂O₃ Nanoparticle Adsorption under Different Monolayers at the Air/Water Interface*

Hoke , C. Dahmani , T. Weyh (2008), *Design of a High Field Gradient Electromagnet for Magnetic Drug Delivery to a Mouse Brain*, Technische Universität München

Beams, Webs, and Plates David L. Trumper, *Noncontact Processing of Fibers*, Department of Mechanical Engineering, MIT

E.K. Ruuge and A.N. Rusetski (1993), *Magnetic fluids as drug carriers: Targeted transport of drugs by a magnetic field*, Cardiology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences

Vladimir P. Torchilin (2000), *Drug targeting*, Department of Pharmaceutical Sciences, School of Pharmacy, Bouve College of Health Sciences, Northeastern University, Boston

Ranjan Gangulya, Amit P. Gainda, Swarnendu Senb, Ishwar K. Puric (2004), *Analyzing ferrofluid transport for magnetic drug targeting*

Magnetic fluids as drug carriers: Targeted transport of drugs by a magnetic field, E.K. Ruuge and A.N. Rusetski, Cardiology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences

Magnetism and microfluidics Nicole Pamme, University of Hull 2015

TanWei, Tan Jianping, LiuYunlong, Tan Zhuo (2012), *Electromagnetic and hydrodynamic characteristics of the extracorporeal magnetic driving system for an axial flow blood pump*, School of Mechanical and Electrical Engineering, Central South University

<http://ikaros.teipir.gr/phyche/Subjects/Varsamis/ergastiria/fisiki2/askisi7.pdf>

http://users.auth.gr/paloura/_____%CE%B4%CE%B9%CE%B1%CF%86%20%CF%81%CE%B5%CF%85%CF%83%CF%84%CE%AC%2018-12-2010_part2.pdf

P.A. Voltairasa, D.I. Fotiadisa, L.K. Michalis (2002), *Hydrodynamics of magnetic drug targeting*

Jelena Kolosnjaj-Tabi, Claire Wilhelm, Olivier Clément, Florence Gazeau (2013), *Cell labeling with magnetic nanoparticles: Opportunity for magnetic cell imaging and cell manipulation*

Σταμάτης Α. Αυλωνίτης, Δημήτρης Αυλωνίτης (2006), *Μηχανική των ρευστών*