



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ
ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΗΣ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗΣ ΥΠΕΡΘΕΡΜΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΑΤΑΠΟΛΕΜΗΣΗ ΚΑΡΚΙΝΙΚΩΝ ΟΓΚΩΝ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΜΙΧΑΛΑΚΗΣ

Επιβλέπων: Δ. ΚΟΥΤΣΟΥΡΗΣ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Ε.Μ.Π.

Συνεπιβλέπων: Ο. ΠΕΤΡΟΠΟΥΛΟΥ
ΜΕΛΟΣ ΕΔΙΠ Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Ιούλιος 2022



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ
ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΗΣ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗΣ ΥΠΕΡΘΕΡΜΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΑΤΑΠΟΛΕΜΗΣΗ ΚΑΡΚΙΝΙΚΩΝ ΟΓΚΩΝ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΜΙΧΑΛΑΚΗΣ

Επιβλέπων: Δ. ΚΟΥΤΣΟΥΡΗΣ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Ε.Μ.Π.

Συνεπιβλέπων: Ο. ΠΕΤΡΟΠΟΥΛΟΥ
ΜΕΛΟΣ ΕΔΙΠ Ε.Μ.Π.

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή την 15/7/2022.

.....
Δ. Κουτσούρης
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Ε.Μ.Π.

.....
Γ.Ματσόπουλος
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Ε.Μ.Π.

.....
Π.Τσανάκας
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Ιούλιος 2022

.....
ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΜΙΧΑΛΑΚΗΣ

Διπλωματούχος Ηλεκτρολόγος Μηχανικός και Μηχανικός Υπολογιστών Ε.Μ.Π.

Copyright © ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΜΙΧΑΛΑΚΗΣ, 2022

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Απαγορεύεται η αντιγραφή, αποθήκευση και διανομή της παρούσας εργασίας, εξολοκλήρου ή τμήματος αυτής, για εμπορικό σκοπό. Επιτρέπεται η ανατύπωση, αποθήκευση και διανομή για σκοπό μη κερδοσκοπικό, εκπαιδευτικής ή ερευνητικής φύσης, υπό την προϋπόθεση να αναφέρεται η πηγή προέλευσης και να διατηρείται το παρόν μήνυμα. Ερωτήματα που αφορούν τη χρήση της εργασίας για κερδοσκοπικό σκοπό πρέπει να απευθύνονται προς τον συγγραφέα.

Οι απόψεις και τα συμπεράσματα που περιέχονται σε αυτό το έγγραφο εκφράζουν το συγγραφέα και δεν πρέπει να ερμηνευθεί ότι αντιπροσωπεύουν τις επίσημες θέσεις του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου.

Ευχαριστίες

Καταρχάς θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή μου Δημήτριο Κουτσούρη για τη στήριξη του, τις συμβουλές και την άμεση ανταπόκριση του που συντέλεσε στην περάτωση αυτής της διπλωματικής. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω την Δρ. Ουρανία Πετροπούλου, Μέλος ΕΔΠ, για την ιδιαίτερη βοήθεια της τόσο στην διαδικασία επιλογής, όσο και στη διαδικασία βελτίωσης και εξέτασης αυτής της διπλωματικής.

Αθήνα, Ιούλιος 2022
Γ. Μιχαλάκης

*Αφιερώνεται με ιδιαίτερη ευγνωμοσύνη στην
οικογένεια μου, για την αμέριστη και συνεχή
υποστήριξη της.*

Table of Contents

.....	1
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	8
Κεφάλαιο 1: Μαγνητικές ιδιότητες των υλικών	12
1.1 Ο μαγνητισμός στα υλικά.....	12
1.1.1 Μαγνητικό πεδίο και μαγνητική επαγωγή	13
1.1.2 Μαγνήτιση.....	14
1.2 Κατηγορίες μαγνητικών υλικών	16
1.2.1 Διαμαγνήτες	16
1.2.2 Παραμαγνητικά υλικά	17
1.2.3 Διατεταγμένα μαγνητικά υλικά.....	17
1.2.4 Θερμοκρασίες Curie και Neel	18
1.3 Μικροσκοπική κατηγοριοποίηση των μαγνητικών υλικών.....	18
1.3.1 Ηλεκτρονικές μαγνητικές ροπές.....	19
1.3.2 Καταστάσεις τάξης και αταξίας και το σημείο Curie.....	20
1.3.3 Μεταβολή της επιδεκτικότητας συναρτήσει με θερμοκρασίας.....	21
1.4 Μαγνητική θεωρία της ζώνης ηλεκτρονίων	24
1.4.1 Παραμαγνητισμός του Pauli.....	24
1.4.2 Εξάρτηση της μαγνήτισης από το πεδίο στο παραμαγνητικό μοντέλο του Pauli	25
1.4.3 Φερρομαγνητικό μοντέλο ηλεκτρονικών ζωνών	27
1.4.4 Σύζευξη ανταλλαγής	28
1.4.5 Ημιζώνες με spin up και spin down	29
1.4.6 Μαγνητική ροπή ανά άτομο	30
1.4.7 Μαγνητικές ροπές του Fe, Co και Ni	32
1.4.8 Μοντέλο συμπαγούς ζώνης για μεταβατικά κράματα μετάλλων.....	32
1.5 Ατομική ηλεκτρονική θεωρία του μαγνητισμού	34
1.5.1 Ο νόμος των Curie - Weiss.....	34
1.5.2 Η κλασική θεωρία του φερρομαγνητισμού	35
1.5.3 Η προσέγγιση μέσου πεδίου.....	36
1.5.4 Μαγνητική τάξη, αυθόρμητη μαγνήτιση και μαγνητικές περιοχές.....	36
Κεφάλαιο 2: Μαγνητική υπερθερμία, δυνατότητες και περιορισμοί.....	38
2.1 Υπερθερμία: βασικές αρχές και ορισμοί	40
2.2 Μηχανισμός κυτταρικού θανάτου με χρήση υπερθερμίας.....	45
2.3 Μαγνητική υπερθερμία.....	46
2.4 Κατηγοριοποίηση μαγνητικών νανοσωματιδίων για την εφαρμογή υπερθερμίας.....	48
2.4.1 Ιδιότητες νανοσωματιδίων μαγνητικού κράματος για εφαρμογή υπερθερμίας.....	49
2.4.2 Ιδιότητες νανοσωματιδίων μαγνητικού οξειδίου μετάλλου για εφαρμογή	

υπερθερμίας	50
Κεφάλαιο 3: Αποδοτική θεραπεία του καρκίνου με χρήση ενός συνδυασμού υπερθερμίας, ραδιοθεραπείας και χημειοθεραπείας	51
Κεφάλαιο 4: Εφαρμόσιμα μαγνητικά νανοσωματίδια για την υπερθερμία	62
Κεφάλαιο 5: Μαγνητική υπερθερμία: Πρόοδοι, προκλήσεις και ευκαιρίες	71
5.1 Προκλήσεις.....	71
5.2 Μαγνητικά νανοσωματίδια (MNPs).....	74
5.3 Συμπεράσματα.....	75
Κεφάλαιο 6: Δισδιάστατο μαγνητικό σωματίδιο σε πραγματικό χρόνο. Απεικόνιση για Ηλεκτρομαγνητική πλοήγηση σε στοχευμένη παράδοση φαρμάκων.....	76
6.1 Εισαγωγή στην πλοήγηση των MNP.....	77
6.2 Δισδιάστατο σύστημα πλοήγησης MNP	79
6.3. Ανακατασκευή σήματος και εικόνας δισδιάστατου AM MPI	83
6.3.1. Η δημιουργία ενός FFP και η κίνησή του στο FOV	84
6.3.2. Πεδίο διέγερσης χαμηλού πλάτους, υψηλής συχνότητας.....	85
6.3.3. Ολικό Μαγνητικό Πεδίο	85
6.3.4. Μαγνητισμός Σωματιδίων	86
6.3.5. Σήμα που παράγεται από 2D AM MPI.....	86
6.3.6. Επεξεργασία σήματος	88
6.4. Αποτελέσματα και Συζήτηση	91
6.4.1. Πειραματική Ρύθμιση	91
6.4.2. Δισδιάστατη παρακολούθηση AM MPI σε πραγματικό χρόνο	94
6.4.3. Συζητήσεις για το ανεπτυγμένο σύστημα 2D MPI.....	97
6.5. Συμπεράσματα.....	99
ΕΠΙΛΟΓΟΣ.....	99
ΑΝΑΦΟΡΕΣ	100

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ένα από τα μεγαλύτερα ιατρικά προβλήματα που καλείται να αντιμετωπίσει η σύγχρονη επιστήμη είναι η ραγδαία αύξηση των περιστατικών καρκίνου που παρατηρούνται τα τελευταία χρόνια. Λόγω της σοβαρότητας της κατάστασης, νέοι μέθοδοι, αγωγές και τρόποι αντιμετώπισης ερευνούνται και δοκιμάζονται συνεχώς, βασισμένοι σε πολλές επιστήμες. Η μαγνητική υπερθερμία είναι μία από αυτές τις μεθόδους και βασίζεται σε μεγάλο βαθμό στην επιστήμη των υλικών καθώς και στο ηλεκτρομαγνητικό φαινόμενο.

Αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη μέθοδο θεραπείας η οποία προς το παρόν εφαρμόζεται σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες όπως η χημειοθεραπεία και η ραδιοθεραπεία. Βασίζεται στην υπερθέρμανση των καρκινικών κυττάρων και κάνει χρήση μαγνητικών νανοσωματιδίων επικαλυμμένα με βιοσυμβατά υλικά τα οποία εισέρχονται στον οργανισμό με διάφορες μεθόδους.

Σε αυτά τα σωματίδια, όπως είναι είναι τα μαγνητικά νανοσωματίδια οξειδίων του σιδήρου, (όπως ο μαγνητίτης(Fe_3O_4) και ο μαγκεμίτης ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$), εφαρμόζουμε εξωτερικό εναλασσόμενο μαγνητικό πεδίο και τα αναγκάζουμε να κινηθούν και να επάγουν θερμότητα ανάλογη με τη συχνότητα(f) αυτού του πεδίου. Η παραγωγή θερμότητας γίνεται λόγω των θερμικών απωλειών του βρόχου υστέρησης που παρουσιάζει το υλικό με τα νανοσωματίδια και οφείλεται στη μη γραμμική συμπεριφορά της μαγνήτισης. Με αυτόν τον τρόπο τα καρκινικά κύτταρα οδηγούνται σε σοκ ή και σε αποπτωτικό θάνατο, αφού σε θερμοκρασίες άνω των $42\text{ }^\circ\text{C}$ καταστρέφονται ενώ τα υγιή μένουν άθικτα.

Σκοπός αυτής της εργασίας είναι η μελέτη αυτού του φαινομένου, η αξιολόγηση, μέσω δημοσιευμένων μελετών και η παρουσίαση εφαρμογής των νανομαγνητικών σωματιδίων για τη στοχευμένη παράδοση φαρμάκων.

Συγκεκριμένα στο 1^ο Κεφάλαιο διενεργείται μία αναφορά στις μαγνητικές ιδιότητες και κατηγορίες των μαγνητικών υλικών και στην κλασική θεωρία

του φερρομαγνητισμού.

Το 2ο Κεφάλαιο αναφέρεται στις δυνατότητες / περιορισμούς και βασικές αρχές της μαγνητικής υπερθερμίας.

Το 3ο Κεφάλαιο αναφέρεται στις διάφορες μελέτες που αξιολογούν τον συνδυασμό υπερθερμίας ραδιοθεραπείας και χημειοθεραπείας για την αποδοτική θεραπεία του καρκίνου.

Το 4ο Κεφάλαιο κάνει μνεία στις έρευνες που αφορούν στην σύνθεση των μαγνητικών νανοσωματιδίων για στοχευμένη παράδοση φαρμάκων με την βοήθεια εξωτερικού μαγνητικού πεδίου.

Στο 5ο Κεφάλαιο παρατίθενται οι ευκαιρίες και προκλήσεις που απορρέουν από την χρήση της μαγνητικής υπερθερμίας.

Στο 6ο Κεφάλαιο επιχειρείται η ανάλυση ενός πραγματικού συστήματος ηλεκτρονικής πλοήγησης φαρμάκων μέσω ενός δυσδιάστατου μαγνητικού πεδίου.

Τέλος ακολουθεί ο Επίλογος με την σύνοψη.

Λέξεις-Κλειδιά

Μαγνητική Υπερθερμία, μαγνητικά νανοσωματίδια, μαγνητικό πεδίο, θεραπεία καρκίνου, πλοήγηση φαρμάκων.

ABSTRACT

One of the biggest medical problems facing modern science is the rapidly increasing incidence of cancer in recent years. Due to the severity of the condition, new methods, treatments and treatments are constantly being researched and tested, based on many sciences. Magnetic hyperthermia is one of these methods and is largely based on the science of materials as well as the electromagnetic phenomenon.

It is a promising treatment method which is currently applied in combination with other treatments such as chemotherapy and radiotherapy. It is based on the overheating of cancer cells and makes use of magnetic nanoparticles coated with biocompatible materials which enter the body through various methods.

To these particles, such as magnetic nanoparticles of iron oxides (such as magnetite (Fe_3O_4) and magemite ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$), we apply an external alternating magnetic field and force them to move and induce heat according to frequency of this field. The heat production is due to the thermal losses of the lag loop presented by the material with the nanoparticles and is due to the non-linear behavior of the magnetization. In this way the cancer cells are led to shock or even apoptotic death, since at temperatures above 42°C they are destroyed while the healthy ones remain intact.

The purpose of this work is the study of this phenomenon, the evaluation, through published studies, the presentation of the application of nanomagnetic particles for targeted drug delivery.

Specifically in Chapter 1 a reference is made to the magnetic properties and categories of magnetic materials and to the classical theory of ferromagnetism.

Chapter 2 deals with the possibilities / limitations and basic principles of

magnetic hyperthermia.

Chapter 3 in the various studies evaluating the combination of radiotherapy hyperthermia and chemotherapy for the effective treatment of cancer.

Chapter 4 refers to research into the synthesis of magnetic nanoparticles for targeted drug delivery using an external magnetic field.

Chapter 5 lists the opportunities and challenges arising from the use of magnetic hyperthermia.

Chapter 6 attempts to analyze a real electronic drug navigation system through a two-dimensional magnetic field.

Finally follows the epilogue with the summary.

KEYWORDS

Magnetic Hyperthermia, magnetic nanoparticles, magnetic field, cancer therapy, drug guidance.

Κεφάλαιο 1

Μαγνητικές ιδιότητες υλικών

Στο κεφάλαιο αυτό θα συζητήσουμε τις μαγνητικές ιδιότητες των υλικών. Οι μαγνητικές ιδιότητες είναι μια ειδική υποκατηγορία των ηλεκτρονικών ιδιοτήτων των υλικών που λόγω της φύσης τους και της σημασίας τους αφορά ένα διαφορετικό κεφάλαιο του θεματικού πεδίου των ηλεκτρονικών υλικών. Η πιο ενδιαφέρουσα και παραδοσιακή μορφή αυτών των υλικών είναι τα φερρομαγνητικά υλικά και ο φερρομαγνητισμός, χωρίς φυσικά να ξεχνάμε τον συνδυασμό τους με άλλα υλικά που δίνουν ενδιαφέρουσες τεχνολογικές εφαρμογές στην ηλεκτρονική βιομηχανία. Στην περίπτωση των φερρομαγνητικών υλικών η σχετική μαγνητική διαπερατότητα είναι ιδιαίτερα υψηλή. Αυτή η βασική ιδιότητα κάνει αυτά τα υλικά κατάλληλα για εφαρμογές σε μετασχηματιστές, επαγωγείς, αισθητήρες, ηχεία, μετρητικά συστήματα κ.α. Μια άλλη ιδιότητα μερικών φερρομαγνητικών υλικών είναι η ικανότητα της διατήρησης ισχυρής παραμένουσας μαγνήτισης που τα κάνει χρήσιμα σε εφαρμογές μονίμων μαγνητών με εφαρμογές σε κινητήρες γεννήτριες κλπ. Ακόμη μερικά μαγνητικά υλικά μπορούν να σχεδιαστούν έτσι ώστε να μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε τεχνικές εγγραφής και ανάγνωσης δεδομένων με ιδιαίτερα υψηλή απόδοση. Αυτή η τελευταία εφαρμογή συμβαίνει να αποτελεί μια πολύ μεγάλη αγορά σε παγκόσμιο επίπεδο τόσο για τα περιφερειακά των υπολογιστών όσο και για εφαρμογές σε άλλες διατάξεις.

1.1 Ο μαγνητισμός στα υλικά

Οι μαγνητικές ιδιότητες στα υλικά προέρχεται σχεδόν αποκλειστικά από την κίνηση των ηλεκτρονίων. Αυτή η κίνηση συναντάται με τη μορφή της περιστροφής του ηλεκτρονίου γύρω από τον άξονά του, που είναι το spin και με τη μορφή της τροχιακής περιστροφής γύρω από τον πυρήνα. Και στις δύο περιπτώσεις δημιουργείται μια μαγνητική ροπή που σχετίζεται με την κίνηση του

ηλεκτρονίου. Επίσης, ο πυρήνας του ατόμου δημιουργεί μαγνητικές ροπές, οι οποίες είναι 3 τάξεις πιο αδύνατες από τη ροπή του κάθε ηλεκτρονίου. Για σύγκριση αναφέρουμε ότι η πυρηνική μαγνητόνη $\mu_n = 5.051 \times 10^{-27} \text{Am}^2$ σε σύγκριση με την ηλεκτρονική μαγνητόνη που λέγεται μαγνητόνη του Bohr που είναι $\mu_B = 9.274 \times 10^{-24} \text{Am}^2$. Υπάρχουν δύο θεωρίες που εξηγούν τον μαγνητισμό στα στερεά, που η καθεμία αναπαριστά και υπάρχει συγκεκριμένες ακραίες ή οριακές καταστάσεις. Αυτές οι δύο θεωρίες είναι η ατομική θεωρία και η θεωρία ζωνών.

Στην ατομική θεωρία, οι μαγνητικές ροπές των ηλεκτρονίων εξετάζονται δεσμευμένες τοπικά στους ιοντικούς πυρήνες του πλέγματος του στερεού. Το μοντέλο αυτό εφαρμόζεται στα μαγνητικά υλικά που χρησιμοποιούν κυρίως τα στοιχεία των σπανίων γαιών ή λανθανιδών στα οποία τα "μαγνητικά" ηλεκτρόνια, δηλαδή τα ηλεκτρόνια που προσδίδουν μαγνητικές ιδιότητες στο υλικό, είναι τα ηλεκτρόνια 4f της προτελευταίας στοιβάδας, τα οποία είναι συζευγμένα με τον πυρήνα.

Στο μοντέλο ζωνών οι μαγνητικές ροπές θεωρούνται ότι οφείλονται στα ηλεκτρόνια της ζώνης αγωγιμότητας που είναι τα ηλεκτρόνια της εξωτερικής στοιβάδας στο απομονωμένο άτομο, εξαιτίας της έλλειψης αντιστάθμισης μαγνητικών ροπών. Όταν τα άτομα έρχονται κοντά το ένα στο άλλο για να δημιουργήσουν το στερεό, τα ηλεκτρόνια αυτά κινούνται ελεύθερα μέσα στο υλικό. Το μοντέλο αυτό χρησιμοποιείται σε μερικές περιπτώσεις για να εξηγήσει τη μαγνητική συμπεριφορά των 3d στοιχείων, που είναι ο σίδηρος, το νικέλιο, το κοβάλτιο και το χρώμιο. Στην πραγματικότητα, ακόμη και με τη θεωρία ζωνών, θεωρείται ότι τα μαγνητικά ηλεκτρόνια σπαταλούν πιο πολύ χρόνο κοντά στον πυρήνα και πιστεύεται ότι η πραγματικότητα ευρίσκεται κάπου ενδιάμεσα. Πριν προχωρήσουμε στην κβαντομηχανική ανάλυση της συμπεριφοράς ενός μαγνητικού υλικού θα δούμε μερικούς ορισμούς

1.1.1 Μαγνητικό πεδίο και μαγνητική επαγωγή

Μαγνητικό πεδίο δημιουργείται οποτεδήποτε υπάρχει κίνηση ηλεκτρικού φορτίου. Το μαγνητικό πεδίο συμβολίζεται σαν H . Το μαγνητικό πεδίο που δημιουργείται σε ένα σημείο του χώρου από ένα στοιχειώδες μήκος ενός αγωγού

που μεταφέρει ρεύμα I δίνεται από τον νόμο των Biot-Savart:

$$dH = \frac{1}{4\pi r^2} Idl \times u \quad (1.1)$$

όπου r είναι η ακτινική απόσταση από τον αγωγό, dH η στοιχειώδης συνεισφορά στο μαγνητικό πεδίο, u το μοναδιαίο διάνυσμα στην ακτινική διεύθυνση, dl το στοιχειώδες μήκος του αγωγού στο σημείο r .

Η μαγνητική επαγωγή που ορίζεται σαν B , είναι η απόκριση ενός υλικού στην παρουσία μαγνητικού πεδίου. Έτσι, για μια ένταση μαγνητικού πεδίου H , η μαγνητική επαγωγή μπορεί να είναι διαφορετική για διαφορετικά υλικά. Η συσχέτιση μεταξύ της μαγνητικής επαγωγής και του μαγνητικού πεδίου είναι:

$$B = \mu H \quad (1.2)$$

όπου μ είναι η διαπερατότητα του υλικού, η οποία δεν είναι κατ' ανάγκη σταθερά του υλικού, διότι αρκετές περιπτώσεις και με έμφαση τα φερρομαγνητικά υλικά μεταβάλλεται και μάλιστα μη γραμμικά συναρτήσει διαφόρων παραμέτρων. Η διαπερατότητα του κενού ορίζεται στη βάση της επιλογής των μονάδων μέτρο, Newton και Ampere ίση με $4\pi \times 10^{-7} \text{ H/m}$ ($\text{V s A}^{-1}\text{m}^{-1}$) και συμβολίζεται σαν μ_0 . Έτσι στο κενό ισχύει η σχέση:

$$B = \mu_0 H \quad (1.3)$$

1.1.2 Μαγνήτιση

Το φαινόμενο της μαγνήτισης είναι η επιλεκτική σύνδεση των διακριτών μαγνητικών ροπώντων ατόμων, όταν αυτά συνδέονται επιλεκτικά σε ένα στερεό, πιθανά με την επίδραση εξωτερικού μαγνητικού πεδίου. Ορίζουμε τη μαγνήτιση ως τη μαγνητική ροπή ανά μονάδα όγκου και τη συμβολίζουμε ως M . Η μαγνήτιση αυξάνει συναρτήσει του αριθμού των παραλληλιζόμενων ηλεκτρονικών μαγνητικών ροπών σε μια κατεύθυνση. Όταν οι μαγνητικές ροπές σε ένα στερεό παραλληλιζονται σε μια διεύθυνση, η μαγνήτιση δεν μπορεί να μεγαλώσει

περισσότερο και ονομάζεται μαγνήτιση κόρου.

Η μαγνήτιση M συνεισφέρει μαζί με το μαγνητικό πεδίο H , στη μαγνητική επαγωγή B . Η σχέση μεταξύ M , H και B έχει ως εξής:

$$B = \mu_0(M + H)$$

όπου $\mu_0 H$ είναι η μαγνητική επαγωγή που θα δημιουργούνταν στο κενό και $\mu_0 M$ η πρόσθετη επαγωγή που συνεισφέρεται από την παρουσία του μαγνητικού υλικού και συγκεκριμένα από τον προσανατολισμό των ηλεκτρονικών μαγνητικών δίπολων στην κατεύθυνση του H . Η μαγνήτιση μετράται σε A/m .

Έχουμε ήδη ορίσει τη μαγνητική διαπερατότητα ως:

$$\mu = B/H \quad (1.4)$$

Παρόμοια μπορούμε να βρούμε τη μαγνητική επιδεκτικότητα ως:

$$\chi = M / H \quad (1.5)$$

στο σύστημα SI ισχύει ότι $\mu = \mu_0(1 + \chi)$. Στον **Πίνακα 1.1** δίνονται μερικές ενδεικτικές τιμές της μαγνητικής επιδεκτικότητας και διαπερατότητας σε διαμαγνητικά, παραμαγνητικά και φερρομαγνητικά υλικά.

Υλικό	χ	μ/μ_0
Bi	-1.7×10^{-4}	0.99983
Be	-1.9×10^{-5}	0.99998
Ag	-2.0×10^{-5}	0.99998
Au	-2.7×10^{-5}	0.99997
Ge	-0.6×10^{-5}	0.99999
Gu	-0.8×10^{-5}	0.99999

β -Sn	0.2×10^{-6}	1.00000
W	6.0×10^{-5}	1.00006
Al	2.0×10^{-5}	1.00002
Pt	2.1×10^{-4}	1.00021
Mn	8.3×10^{-4}	1.00083
Fe	$\sim 5 \times 10^3$	$\sim 5 \times 10^3$

Πίνακας 1.1 Επιδεκτικότητα και διαπερατότητα διαφόρων υλικών.

1.2 Κατηγορίες μαγνητικών υλικών

Υπάρχουν διάφοροι τύποι και κατηγορίες μαγνητικών υλικών αλλά για λόγους απλότητας και κατανόησης θα τα χωρίσουμε σε τρεις βασικές και παραδοσιακές κατηγορίες:

- τα διαμαγνητικά υλικά, όπου $\chi < 0$ και $\mu < 1$,
- τα παραμαγνητικά υλικά, όπου $\chi > 0$ και $\mu > 1$,
- διατεταγμένα μαγνητικά υλικά, όπου $\chi \gg 0$ και $\mu \gg 1$.

Η κατηγοριοποίηση αυτή είναι βέβαια μια υπεραπλούστευση των διαφορετικών τύπων μαγνητικής τάξης αλλά συνεχίζει να είναι εύχρηστη ως έννοια και ως εισαγωγική κατανόηση.

Τα διατεταγμένα μαγνητικά υλικά εμπεριέχουν διάφορες υποκατηγορίες με σχετικά χαμηλές διαπερατότητες, όπως τους αντιφερρομαγνήτες και του ελικομαγνήτες.

1.2.1 Διαμαγνήτες

Είναι υλικά που δεν έχουν μόνιμη μαγνητική ροπή στα άτομά τους. Δηλαδή, τα ηλεκτρόνια ευρίσκονται κατά ζεύγη των spin up & down, τα οποία θα ονομάζουμε συζευγμένα ηλεκτρόνια και έτσι οι μαγνητικές ροπές τους αλληλοαναιρούνται. Όταν εφαρμόζεται μαγνητικό πεδίο τα τροχιακά των ηλεκτρονίων αλλάζουν προσανατολισμό σύμφωνα με τον νόμο του Lenz σε τρόπο ώστε το τροχιακό δυναμικό να προσπαθεί να αναιρέσει το εξωτερικό αίτιο. Έτσι, η συνολική ροπή

των τροχιακών είναι στην αντίθετη κατεύθυνση απ' αυτήν του επιβαλλόμενου πεδίου, με αποτέλεσμα η επιδεκτικότητα χ να είναι αρνητική:

$$\chi < 0 \quad (1.6)$$

Η κλασική θεωρία του διαμαγνητισμού αναπτύχθηκε από τον Langevin και, στη συνέχεια, από τους Cullity και Chen.

1.2.2 Παραμαγνητικά υλικά

Τα παραμαγνητικά υλικά είναι υλικά που έχουν μόνιμη μαγνητική ροπή εξαιτίας της ύπαρξης ασύζευκτων spin ηλεκτρονίων. Σε μηδενικό πεδίο οι μαγνητικές ροπές αυτών των υλικών είναι τυχαία προσανατολισμένες, αλλά κάτω από την επίδραση εξωτερικού πεδίου μπορούν να προσανατολιστούν στην κατεύθυνση του πεδίου. Το αποτέλεσμα αυτού του προσανατολισμού των ροπών στην κατεύθυνση του επιβαλλόμενου πεδίου είναι ότι η μαγνήτιση είναι παράλληλη στο πεδίο και έτσι η επιδεκτικότητα είναι θετική:

$$\chi > 0 \quad (1.7)$$

Γενικά, χρειάζονται πολύ μεγάλα πεδία για τον προσανατολισμό των ροπών στην κατεύθυνση του πεδίου και έτσι, η επιδεκτικότητα είναι μεν θετική αλλά πολύ μικρή, με τυπική τιμή της τάξης του 10^{-5} .

1.2.3 Διατεταγμένα μαγνητικά υλικά

Η τρίτη κατηγορία μαγνητικών υλικών είναι τα διατεταγμένα μαγνητικά υλικά και είναι η πιο ενδιαφέρουσα από όλες. Τα πιο σημαντικά από αυτά από άποψη εφαρμογών είναι τα φερρομαγνητικά υλικά, που περιέχουν τον σίδηρο, το νικέλιο, το κοβάλτιο και τα κράματα και τις ενώσεις τους καθώς επίσης και διάφορες σπάνιες γαίες, καθώς επίσης και τα κράματα και τις ενώσεις τους. Άλλα διατεταγμένα μαγνητικά συστήματα είναι οι αντιφερρομαγνήτες, που είναι το χρώμιο και το μαγνήσιο, οι φερρομαγνήτες όπως τα οξειδία του σιδήρου και οι ελικοειδείς

μαγνήτες όπως το δυσπρόσιτο, το τέρβιο, το χόλμιο, το έρβιο, που είναι σπάνιες γαίες.

1.2.4 Θερμοκρασίες Curie και Neel

Η διατεταγμένη κατάσταση κάθε φερρομαγνήτη καταστρέφεται όταν η θερμοκρασία φθάσει σε ένα σημείο που είναι γνωστό ως σημείο Curie T_c . Πάνω απ' αυτήν τη θερμοκρασία το υλικό σταματά να έχει μαγνητική τάξη, που σημαίνει ότι οι ηλεκτρονικές μαγνητικές ροπές ευρίσκονται σε τυχαίες κατευθύνσεις ακόμη και σε τοπικό επίπεδο. Κάποιες τιμές της T_c δίνονται στον

Πίνακα 1.2

Υλικό	T_c
Σίδηρος	770°C
Κοβάλτιο	1131°C
Νικέλιο	358°C
Γαδολίνιο	20°C

Πίνακας 1.2 Τιμές T_c σε διάφορους φερρομαγνήτες.

Στους αντιφερρομαγνήτες και στους ελικοειδείς μαγνήτες η θερμοκρασία μαγνητικής τάξης είναι γνωστή ως θερμοκρασία Neel T_N . Μερικές τιμές της T_N δίνονται στον **Πίνακα 1.3**

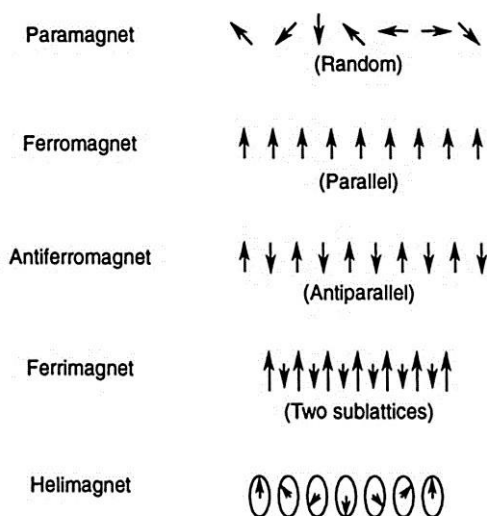
Υλικό	T_N
Δυσπρόσιο	-93°C
Τέρβιο	-43°C
Χρώμιο	35°C
Μαγγάνιο	-173°C

Πίνακας 1.3 Τιμές της T_N σε διάφορα στοιχεία.

1.3 Μικροσκοπική κατηγοριοποίηση των μαγνητικών υλικών

Η μικροσκοπική κατηγοριοποίηση στις τρεις παραδοσιακές κατηγορίες με βάση τις τιμές της διαπερατότητας χρειάζεται βελτίωση όταν θελήσουμε να μελετήσουμε μικροσκοπικά τη μαγνητική τάξη στο στερεό. Η μικροσκοπική

κατηγοριοποίηση χρειάζεται τους τύπους που δείχνονται στο **Σχήμα 1.1**.



Σχήμα 1.1 Διάταξη μαγνητικών ροπών σε γειτονικά άτομα σε μονοδιάστατο πλέγμα σε διάφορους τύπους διατεταγμένων υλικών σε σύγκριση με τα παραμαγνητικά υλικά.

1.3.1 Ηλεκτρονικές μαγνητικές ροπές

Αν θεωρήσουμε την κλασική εικόνα του ηλεκτρονίου που περιστρέφεται γύρω από τον πυρήνα και γύρω από τον εαυτό του, όπως δείχνεται στο Σχήμα 1.2, έχουμε την περίπτωση του κινούμενου φορτίου. Κατά συνέπεια πρέπει να έχουμε μια συνεισφορά στο μαγνητικό πεδίο και τη μαγνητική επαγωγή σύμφωνα με τον νόμο των Biot-Savart. Γενικά αυτή η θεώρηση είναι σωστή αν και είναι απλοποιημένη. Στη συνέχεια, θα προσδιορίσουμε την μαγνητική ροπή από την περιστροφή του ηλεκτρονίου γύρω από το άτομό του (spin), που είναι η σημαντικότερη συνεισφορά στη μαγνητική ροπή του ατόμου.

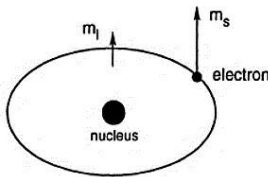
Στην πραγματικότητα, στην περίπτωση που μελετούμε δεν υπάρχει ηλεκτρικό ρεύμα με την κλασική έννοια. Έτσι το κλασικό μοντέλο της ηλεκτρονικής μαγνητικής ροπής δεν χρησιμεύει και πάρα πολύ στον προσδιορισμό της συσχέτισης μεταξύ της γωνιακής ροπής του ηλεκτρονίου και της μαγνητικής του ροπής. Εν πάση περιπτώσει, δεδομένου ότι η γωνιακή ροπή του ηλεκτρονίου είναι ένα κβαντισμένο φαινόμενο, δεν μπορεί να μας εκπλήσσει το γεγονός ότι η κλασική θεωρία καταρρέει στην περίπτωση αυτή. Η εμπειρική σχέση μεταξύ γωνιακής ροπής p και μαγνητικής ροπής m , δίνεται από τον τύπο:

$$m = \gamma \rho \quad (1.8)$$

όπου ο συντελεστής αναλογίας γ είναι το γυρομαγνητικός συντελεστής. Μια εναλλακτική μορφή αυτής της σχέσης, που συνδέει τη μαγνητόνη του Bohr και τον συντελεστή είναι η:

$$m = \frac{-g\mu_B}{\hbar} \rho \quad (1.9)$$

όπου $g=2$ για το spin του ηλεκτρονίου και $g=1$ για την τροχιακή κίνηση του ηλεκτρονίου, σύμφωνα με το πείραμα Einstein - de Haas. Στην πραγματικότητα, η τιμή του g κυμαίνεται μεταξύ 1 και 2 σε όλες τις περιπτώσεις, δίνοντας συνεισφορά και εξαιτίας της τροχιακής κίνησης και εξαιτίας του spin. Στα 3d στοιχεία, τον σίδηρο, το νικέλιο και το κοβάλτιο, η συνεισφορά της τροχιακής κίνησης είναι ασήμαντη.



Σχήμα 1.2 Το κλασικό μοντέλο του ηλεκτρονίου που περιστρέφεται γύρω από τον πυρήνα και γύρω από τον εαυτό του.

1.3.2 Καταστάσεις τάξης και αταξίας και το σημείο Curie

Η διατεταγμένη μαγνητική κατάσταση που εμφανίζεται σε ένα φερρομαγνητικό υλικό μπορεί να καταστραφεί με την αύξηση της θερμοκρασίας. Η θερμική ενέργεια που προστίθεται στο υλικό έχει την τάση να αποδιοργανώνει την τάξη των μαγνητικών ροπών, ενώ η εσωτερική αλληλεπίδραση ανταλλαγής (exchange interaction) προσπαθεί να τα διατηρήσει σε τάξη. Έτσι, υπάρχει μια τιμή θερμοκρασίας στην οποία η θερμική ενέργεια ξεπερνάει την ενέργεια ανταλλαγής και το υλικό περνάει από τη διατεταγμένη κατάσταση στην κατάσταση αποδιοργάνωσης.

Όλα τα διατεταγμένα συστήματα, συμπεριλαμβανομένων των φερρομαγνητικών, φερρομαγνητικών, αντιφερρομαγνητικών και ελικομαγνητικών υλικών, μπορούν να γίνουν παραμαγνητικά σε μια υψηλή θερμοκρασία. Σημειώνουμε ότι δεν μπορούν να γίνει το αντίστροφο πάντα, δηλαδή η ψύξη ενός παραμαγνητικού υλικού να το οδηγήσει σε φερρομαγνητική ή διατεταγμένη κατάσταση.

Η θερμοκρασία στην οποία πραγματοποιείται η μετάβαση από την ευταξία στην αταξία στα φερρομαγνητικά υλικά λέγεται σημείο Curie, αν και το εν λόγω σημείο δεν ανακαλύφθηκε από τον Curie, διότι αναφέρεται στα συγγράμματα του Gilbert του 1600. Σε αντιφερρομαγνητικά υλικά και ελικοειδή μαγνητικά υλικά αυτή η θερμοκρασία λέγεται θερμοκρασία Neel. Η συμπεριφορά της επιδεκτικότητας αλλάζει στη γειτονιά αυτών των θερμοκρασιών.

Μερικά υλικά έχουν και θερμοκρασία Curie και θερμοκρασία Neel διότι παρουσιάζουν περισσότερες από μια μαγνητικές φάσεις. Σαν παραδείγματα αναφέρουμε το τέρβιο με θερμοκρασία Curie και θερμοκρασία Neel 220K και 230K και το δυσπρόσιτο με θερμοκρασία Curie και θερμοκρασία Neel 85K και 180K αντίστοιχα, τα οποία μεταβάλλονται από παραμαγνητικά σε ελικοειδώς μαγνητικά και σε φερρομαγνητικά καθώς μειώνεται η θερμοκρασία.

1.3.3 Μεταβολή της επιδεκτικότητας συναρτήσει της θερμοκρασίας

Οι νόμοι των Curie και Curie - Weiss ήταν εμπειρικές ανακαλύψεις της μεταβολής της παραμαγνητικής επιδεκτικότητας συναρτήσει της θερμοκρασίας σε συγκεκριμένα υλικά και δεν χρησιμοποιούνται ευρέως. Όμως, η απλή τους μορφή και επεξήγηση με τη χρήση κλασικών θερμοδυναμικών μεθόδων σημαίνει ότι έχουν σημαντική θέση στην ιστορική ανάπτυξη της διαδικασίας κατανόησης του μαγνητισμού.

Ο νόμος του Curie λέει ότι η επιδεκτικότητα χ σε ένα παραμαγνητικό υλικό είναι ανάλογη του αντίστροφου της θερμοκρασίας σε K:

$$\chi = C/T \quad (1.10)$$

όπου C είναι σταθερά. Ο νόμος των Curie - Weiss είναι η γενίκευση του νόμου του Curie για εκείνα τα υλικά που υφίστανται μεταβολή σε φερρομαγνητικά ή φερρομαγνητικά στη θερμοκρασία Curie. Στις περιπτώσεις αυτές η επιδεκτικότητα είναι αντιστρόφως ανάλογη της θερμοκρασίας σύμφωνα με τη σχέση:

$$\chi = C/(T-T_c) \quad (1.11)$$

όπου C είναι σταθερά. Οι νόμοι αυτοί ισχύουν για την επιδεκτικότητα σε παραμαγνητικά υλικά.

Ο νόμος του Curie μπορεί να εξηγηθεί με βάση το μοντέλο τοπικής ροπής με βάση τις κλασικές εξισώσεις των Maxwell - Boltzmann. Σε υλικά με ασύζευκτα ηλεκτρόνια υπάρχει μια καθαρή μαθητική ροπή ανά άτομο m , και είναι ένα διάνυσμα που οι συνιστώσες του είναι η τροχιακή ροπή και η ροπή spin. Η ενέργεια μέσα ένα μαγνητικό πεδίο H δίνεται από τη σχέση:

$$E = -\mu_0 m H. \quad (1.12)$$

Αν υποθέσουμε ότι οι μαγνητικές ροπές δεν αλληλοεπιδρούν και χρησιμοποιήσουμε κλασική στατιστική, τότε η πιθανότητα ενός ηλεκτρονίου να έχει καταλάβει μια ενεργειακή κατάσταση E , είναι:

$$P(E) = P_0 e^{\left(\frac{-E}{k_B T}\right)}. \quad (1.13)$$

Αν υπάρχουν N μαγνητικές ροπές ανά μονάδα όγκου, τότε η μαγνήτιση M , που είναι η συνολική μαγνητική ανά μονάδα όγκου, θα βρούμε με ολοκλήρωση ότι:

$$M = \int_0^N m \cos\theta \, dn \quad (1.14)$$

$$M = Nm \frac{\int_0^\pi \cos\theta \sin\theta e^{\left(\frac{\mu_0 m H \cos\theta}{k_B T}\right)} d\theta}{\int_0^\pi \sin\theta e^{\left(\frac{\mu_0 m H \cos\theta}{k_B T}\right)} d\theta} \quad (1.15)$$

$$M = Nm \left\{ \cosh\left(\frac{\mu_0 m H}{k_B T}\right) - \frac{k_B T}{\mu_0 m H} \right\} \quad (1.16)$$

Η μαγνήτιση κόρου επιτυγχάνεται όταν όλες οι μαγνητικές ροπές είναι παράλληλες. Θα χρησιμοποιήσουμε το σύμβολο M_0 για τη μαγνήτιση κόρου για να τη διαχωρίσουμε από την τεχνητή μαγνήτιση κόρου που θα συζητήσουμε στη συνέχεια. Έχοντας:

$$M_0 = Nm \quad (1.17)$$

τότε:

$$M = M_0 \left\{ \cosh\left(\frac{\mu_0 m H}{k_B T}\right) - \frac{k_B T}{\mu_0 m H} \right\}. \quad (1.18)$$

Αυτή η έκφραση είναι γνωστή ως εξίσωση του Langevin για τον κλασικό παραμαγνητισμό που βασίζεται στο μοντέλο τοπικής ροπής, από την εξίσωση αυτή μπορούμε να καταλήξουμε στον νόμο του Curie. Η εξίσωση του Langevin μπορεί να εκφραστεί σαν μια άπειρη σειρά των $\mu_0 m H / k_B T$. Για υψηλές θερμοκρασίες έχουμε ότι $\mu_0 m H / k_B T \ll 1$ και έτσι στη σειρά μένει μόνο ο πρώτος όρος:

$$M = Nm \left\{ \frac{\mu_B m H}{3k_B T} \right\} \quad (1.19)$$

και αντικαθιστώντας το $C = N \mu_0 m^2 / k_B$ έχουμε:

$$M = C H / T \quad \text{ή} \quad \chi = C / T, \quad \text{διότι} \quad \chi = M / H,$$

που είναι ο νόμος του Curie.

1.4 Μαγνητική θεωρία της ζώνης ηλεκτρονίων

Η θεωρία ζωνών του μαγνητισμού εξηγεί τις μαγνητικές ιδιότητες των υλικών με βάση τα ασύζευκτα ηλεκτρόνια στη ζώνη αγωγιμότητας. Αυτά τα ηλεκτρόνια μπορούν εξ ορισμού να μεταναστεύουν μέσα σε όλο το υλικό. Αυτή η θεώρηση είναι ορθή για μερικά υλικά και λάθος για κάποια άλλα και φαίνεται ότι δουλεύει καλά για τα στοιχεία 3d όπως σίδηρος, νικέλιο και κοβάλτιο.

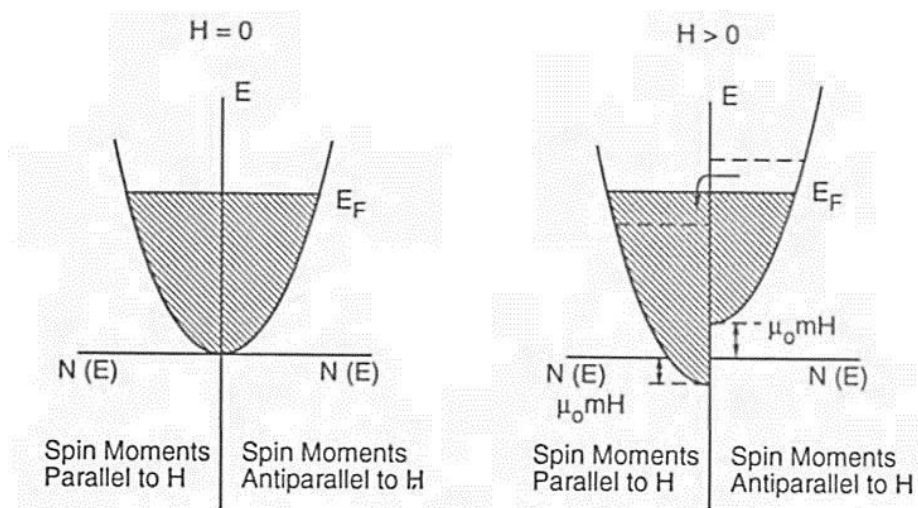
1.4.1 Παραμαγνητισμός του Pauli

Η θεωρία ζωνών του παραμαγνητισμού αναπτύχθηκε από τον Pauli. Αυτή η θεωρία οδηγεί σε μια εξίσωση της επιδεκτικότητας που είναι ανεξάρτητη της θερμοκρασίας. Ξεκινώντας από την προηγούμενη συζήτηση για τις ηλεκτρονικές ζώνες, ας θεωρήσουμε την παραβολική εξίσωση ελεύθερου ηλεκτρονίου που δείχνεται στο **Σχήμα 1.3**. Για ευκολία δική μας, αναπαριστούμε τις καταστάσεις με spin up στο αριστερό και τις καταστάσεις με spin down στο δεξί και θα τις ονομάσουμε ημι-ζώνες spin up και spin down. Τα ηλεκτρόνια θα καταλάβουν τις χαμηλότερες ηλεκτρονικές καταστάσεις. Στην απουσία πεδίου οι ενεργειακές στάθμες των ηλεκτρονίων με spin up και spin down θα είναι ίσες, οι ημιζώνες συμμετρικές, οι καταλήψεις θέσεων ίδιες και η συνολική μαγνητική ροπή θα είναι μηδέν.

Όταν εφαρμόζεται μαγνητικό πεδίο, η κάθε ατομική ροπή θα πάρει συμπληρωματική ενέργεια ΔE που εξαρτάται από το εσωτερικό γινόμενο της μαγνητικής ροπής και του πεδίου:

$$\Delta E = -\mu_0 m H \quad (1.20)$$

Η ενέργεια αυτή παύει την εξίσωση των δύο ζωνών διότι τα ηλεκτρόνια με spin up κατεβαίνουν σε χαμηλότερη ενέργεια ενώ τα spin down μεταφέρονται σε υψηλότερη ενέργεια. Σαν αποτέλεσμα για να εξισωθεί η ενέργεια Fermi στις δύο ημιζώνες μερικά ηλεκτρόνια αλλάζουν spin, από spin down σε spin - up. Αυτό οδηγεί σε μη μηδενική μαγνητική ροπή στηνκατεύθυνση του spin - up. Επίσης, από το διάγραμμα συνάγουμε για άλλη μια φορά το συμπέρασμα ότι μόνο τα ηλεκτρόνια με ενέργεια κοντά στην ενέργεια Fermi μπορούν να συνεισφέρουν στην τελική μαγνήτιση, ήτοι να αλλάξουν spin.



Σχήμα 1.3: Κατάληψη ενεργειακών σταθμών στο μοντέλο ελεύθερου ηλεκτρονίου σε μηδενικό και μη μηδενικό μαγνητικό πεδίο.

1.4.2 Εξάρτηση της μαγνήτισης από το πεδίο στο παραμαγνητικό μοντέλο του Pauli

Με βάση την ανάλυση του μοντέλου του Pauli, έχουμε ότι μόνο ένα κλάσμα ηλεκτρονίων T/T_F αγωγιμότητας μπορούν να συνεισφέρουν στη μαγνήτιση, αυτά που βρίσκονται κοντά στην ενέργεια Fermi. Αυτή την παρατήρηση την έχουμε ξαναδεί στην ανάλυση της θερμικής και ηλεκτρική αγωγιμότητας. Έτσι, με βάση τον κλασικό νόμο του Curie θα έπρεπε να περιμένουμε ότι:

$$M = \frac{N^* \mu_0 m^2 H}{3k_B T} \quad (1.21)$$

όπου M είναι η μαγνήτιση και N^* είναι ο αριθμός των ηλεκτρονίων ανά μονάδα όγκου που αλλάζει spin. Δεδομένου ότι $N^* = T/T_F$ όπου N ο ολικός αριθμός των ηλεκτρονίων αγωγιμότητας ανά μονάδα όγκου, έχουμε ότι:

$$M = \frac{N \mu_0 m^2 H}{3k_B T} \left(\frac{T}{T_F} \right) \quad (1.22)$$

όπου m είναι η ηλεκτρονική μαγνητική ροπή και $k_B T$ η ενέργεια Boltzmann. Αν εισάγουμε τώρα την κβαντομηχανική και τη θεωρία ζωνών των ηλεκτρονίων, το παραπάνω αποτέλεσμα αλλάξει λίγο, αλλά θα καταλήξουμε τελικά στον ίδιο τύπο έκφρασης της μαγνήτισης. Ο αριθμός πυκνότητας των ηλεκτρονίων που είναι παράλληλος με το πεδίο N_+ είναι:

$$N_+ = \int f(E) D(E + \mu_0 m H) dE \quad (1.23)$$

$$N_+ \approx \int f(E) D(E) dE + \mu_0 m H D(E_F) \quad (1.24)$$

και ο αριθμός πυκνότητας των ηλεκτρονίων που είναι παράλληλος με το πεδίο N_- είναι:

$$N_- \approx \int f(E) D(E) dE + \mu_0 m H D(E_F) \quad (1.25)$$

Έτσι, η μαγνήτιση δίνεται από τη σχέση:

$$M_0 = m(N_+ - N_-) = 2m^2 \mu_0 H D(E_F) \quad (1.26)$$

όπου $D(E_F)$ είναι η πυκνότητα καταστάσεων στο επίπεδο Fermi. Μπορούμε να δούμε ότι η μαγνήτιση M εξαρτάται όχι μόνο από το επιβαλλόμενο πεδίο H , αλλά

και από την πυκνότητα καταστάσεων στο επίπεδο Fermi $D(E_F)$. Χρησιμοποιώντας τη σχέση:

$$2 D(E_F) = 3N / 2k_B T \quad (1.27)$$

έχουμε ότι:

$$M = \frac{3N}{2k_B T_F} m^2 \mu_0 H$$

Συνεπώς η θεωρία παραμαγνητισμού ελεύθερου ηλεκτρονίου του Pauli οδηγεί στην παρακάτω εξίσωση για την επιδεκτικότητα:

$$\chi = \frac{M}{H} = \frac{3Nm^2 \mu_0}{2k_B T_F} \quad (1.28)$$

Η εξίσωση αυτή δίνει την παραμαγνητική επιδεκτικότητα ανεξαρτήτως της θερμοκρασίας και έχει όντας παρατηρηθεί σε έναν αριθμό μετάλλων όπως το ρουβίδιο, το νάτριο και το ποτάσιο.

1.4.3 Φερρομαγνητικό μοντέλο ηλεκτρονικών ζωνών

Η θεωρία ζωνών του φερρομαγνητισμού είναι μια απλή επέκταση της θεωρίας του παραμαγνητισμού ελεύθερου ηλεκτρονίου του Pauli με την προσθήκη της αλληλεπίδρασης ανταλλαγής, που είναι το εσωτερικό φαινόμενο μαγνητικό πεδίο εξαιτίας του προσανατολισμού των μαγνητικών ροπών, που χρειάζεται για να ληφθεί υπόψη ο προσανατολισμός των ηλεκτρονίων στην απουσία εξωτερικού πεδίου. Αυτό προκαλεί μια ελαφρά μετατόπιση των ημιζωνών spin up και spin down που είναι γνωστή ως διαχωρισμός ανταλλαγής. Ο διαχωρισμός αυτός είναι ποιοτικά παρόμοιος με αυτό που κάναμε στο μοντέλο του Pauli εκτός από το ότι εδώ η μεταβολή της ενέργειας είναι πολύ μεγαλύτερη και συμβαίνει με την απουσία πεδίου.

Η τελική αυθόρμητη μαγνήτιση του υλικού ορίζεται ξανά ως η διαφορά στις καταλήψεις θέσεων μεταξύ των καταστάσεων με spin up και spin down.

Στα 3d στοιχεία οι εξωτερικές ηλεκτρονικές ζώνες που συνεισφέρουν στις μαγνητικές ιδιότητες είναι οι 3d με ολική χωρητικότητα 10 ηλεκτρόνια και η 4s με ολική χωρητικότητα 2ηλεκτρόνια. Στον σίδηρο, το νικέλιο και το κοβάλτιο η ζώνη 4s είναι ολικώς κατειλημμένοι με 2 ηλεκτρόνια. Έτσι, με βάση το ότι αυτό το επίπεδο πρέπει να υπακούει στην απαγορευτική αρχή του Pauli, τα δύο αυτά ηλεκτρόνια είναι με spin up και spin down και κατά συνέπεια δεν συνεισφέρουν στην καθαρή μαγνητική ροπή. Οι μαγνητικές ιδιότητες λοιπόν θα πρέπει να καθορίζονται από τη ζώνη 3d.

Έστω τώρα ότι έχουμε ένα υλικό όπως το νικέλιο που αποτελείται από 8 ηλεκτρόνια που προσπαθούν να βρουν μια επιτρεπτή θέση στη ζώνη 3d που έχει ολική χωρητικότητα 10 ηλεκτρονίων. Αν θεωρήσουμε 10^{29} άτομα/ m^3 στο υλικό αυτό τότε κάθε άτομο θα είχε να τοποθετήσει μέχρι 10 από αυτά τα 3d ηλεκτρόνια στη ζώνη και έτσι θα υπήρχαν 5×10^{29} ηλεκτρόνια/ m^3 με spin up και ο ίδιος αριθμός 5×10^{29} ηλεκτρόνια/ m^3 με spin down, δίνοντας έναν συνολικό αριθμό ενεργειακών καταστάσεων 10^{30} . Στο συγκεκριμένο υλικό θα υπάρχουν 8×10^{29} ηλεκτρόνια στη ζώνη 3d που θα καταλαμβάνουν τις χαμηλότερες επιτρεπτές καταστάσεις.

Στην περίπτωση αυτή αν θεωρήσουμε ότι δεν υπάρχει αλληλεπίδραση μεταξύ των ηλεκτρονίων, τότε αυτά θα κατανέμονται εξ ίσου στις δύο υπο-ζώνες, με spin up και spin down με αποτέλεσμα μηδενική αυθόρμητη μαγνήτιση. Στην περίπτωση αυτή έχουν ξανά τον παραμαγνητισμό του Pauli. Όμως, πειραματικά μετρούμε αυθόρμητη μαγνήτιση. Άρα, κάπου κάναμε λάθος στη θεωρία μας. Η αφαίρεση που κάναμε ήταν η μη αλληλεπίδραση των ηλεκτρονίων.

Για να επιτύχουμε θεωρητικώς τη μη ισοστάθμιση μαγνητικών ροπών που παρατηρείται πειραματικά χρειάζεται να συμπεριλάβουμε στη θεωρία μας την ενέργεια ανταλλαγής που μετατοπίζει τις ενέργειες των spin up και spin down ηλεκτρονίων ακόμη και στην απουσία μαγνητικού πεδίου.

1.4.4 Σύζευξη ανταλλαγής

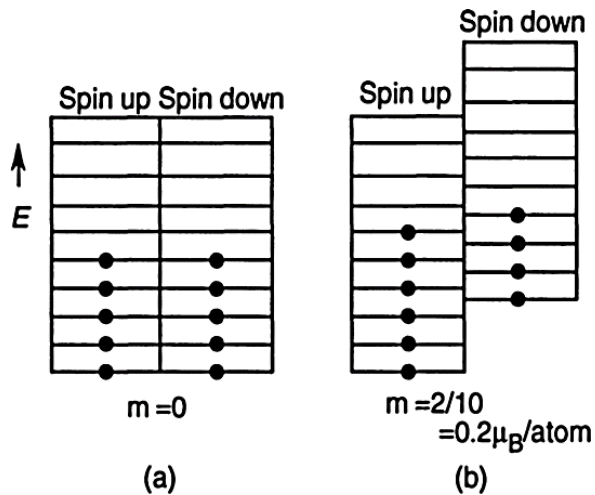
Σε μια μερικώς γεμάτη ενεργειακή ζώνη είναι δυνατόν να έχουμε έλλειψη

ισορροπίας στα spins. Αυτό προκαλείται από την αλληλεπίδραση ανταλλαγής μεταξύ ηλεκτρονίων στη ζώνη αγωγιμότητας που έχει σαν αποτέλεσμα την παραλληλότητα αντί της αντι-παραλληλότητας των spins. Αυτή η αλληλεπίδραση ανταλλαγής είναι κβαντομηχανικό φαινόμενο και δεν έχει κλασικό μηχανικό ανάλογο. Σε μερικές ερευνητικές εργασίες όμως αναφέρεται σαν ένα κλασικό μέσο πεδίο. Υπολογίζοντας αυτό το φαινόμενο πεδίο το βρίσκουμε ιδιαίτερα μεγάλης τάξης των 10^9 A/m ή 10^7 Oe ή 10^3 T.

Η αλληλεπίδραση ανταλλαγής έχει την ιδιότητα της μείωσης της ενέργειας που σχετίζεται με την παράλληλη διάταξη των spins ακόμη και στην απουσία εξωτερικού πεδίου. Έτσι, η κατάληψη θέσεων με spin up προτιμάται από τα ηλεκτρόνια λόγω της τελικής μικρότερης ενέργειας του συστήματος της ζώνης. Αυτό το γεγονός οδηγεί σε μη μηδενική μαγνητική ροπή.

1.4.5 Ημιζώνες με spin up και spin down

Η ενέργεια ανταλλαγής μπορεί να αλλάξει τον προσανατολισμό των ροπών μόνο όταν η μείωση της ενέργειας εξαιτίας της ανταλλαγής είναι μεγαλύτερη από τη διαφορά της ενέργειας μεταξύ της χαμηλότερης επιτρεπτής κατάστασης με spin up και της υψηλότερης κατάστασης με spin down. Με άλλα λόγια το σύστημα των spin θα αυτοελέγχεται κάθε στιγμή για να πετύχει τη χαμηλότερη δυνατή ενεργειακή κατάσταση λαμβάνοντας υπόψη την απαγορευτική αρχή του Pauli και την ενέργεια ανταλλαγής. Αν η ενέργεια ανταλλαγής υπάρχει αλλά δεν είναι τόσο μεγάλη να τροποποιήσει τη βασική κατάσταση τότε δεν θα προκληθεί αυθόρμητη μαγνήτιση, όπως δείχνεται στο **Σχήμα 1.4**.



Σχήμα 1.4 :Κατάληψη διακριτών ενεργειακών καταστάσεων spin στη ζώνη αγωγιμότητας. Στην περίπτωση (a) δεν έχουμε παραλληλισμό των spin ενώ στην (b) έχουμε.

Η ενέργεια εξαιτίας της αλληλεπίδρασης ανταλλαγής E_{ex} , δίνεται συνήθως από το μοντέλο του Heisenberg:

$$E_{ex} = -J_{ex} S_1 S_2 \quad (1.29)$$

όπου J_{ex} είναι ένας δείκτης ανταλλαγής και S_1 και S_2 είναι τα spin των ηλεκτρονίων. Όταν J_{ex} είναι θετικό τότε έχουμε τάση παραλληλισμού που ελαχιστοποιεί την ενέργεια ανταλλαγής και οδηγεί σε φερρομαγνητισμό αλλά αυτό μπορεί να συμβεί μόνον όταν:

$$|E_{ex}| \geq \Delta E \quad (1.30)$$

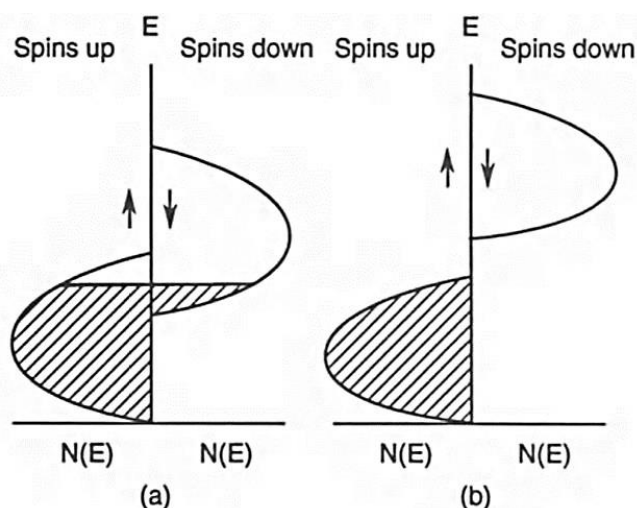
όπου ΔE είναι η διαφορά ενέργειας μεταξύ της χαμηλότερης επιτρεπτής κατάστασης με spin up και της υψηλότερης κατάστασης με spin down. Αυτή η συνθήκη διαβεβαιώνει ότι οποιαδήποτε αλλαγή στην κατεύθυνση των ηλεκτρονικών μαγνητικών ροπών, θα έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση της ολικής ενέργειας του συστήματος.

1.4.6 Μαγνητική ροπή ανά άτομο

Στο παράδειγμα του νικελίου που δόθηκε παραπάνω, έστω ότι 3×10^{28} ηλεκτρόνια/ m^3 σε σύνολο 4×10^{29} ηλεκτρόνια/ m^3 , που αντιστοιχεί σε μια αναλογία της τάξης 3 προς 40, αλλάζουν spin διότι τα βολεύει ενεργειακά. Αυτό σημαίνει ότι

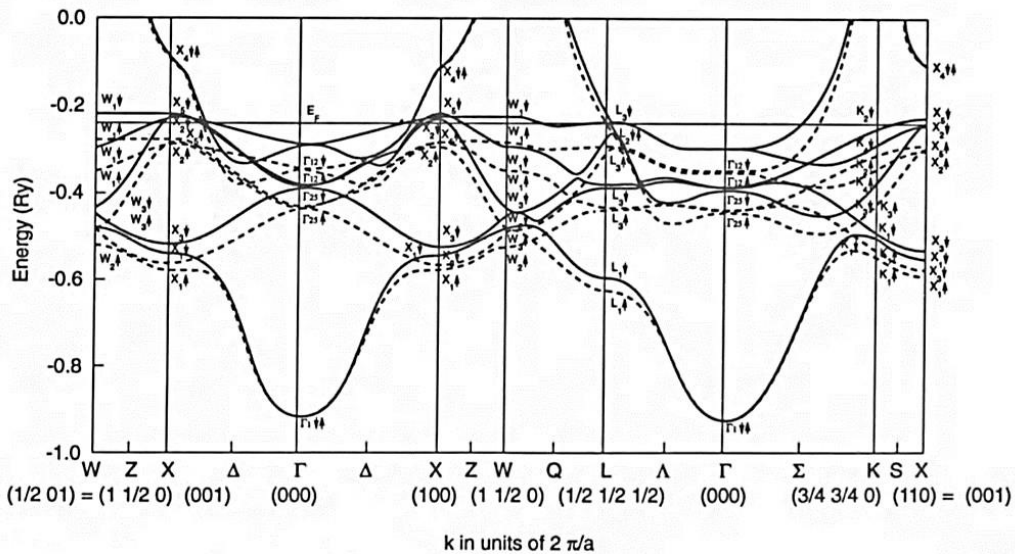
έχουμε έναν αριθμό 6×10^{28} σπινή μια αυθόρμητη μαγνήτιση 0.6 μαγνητόνες ανά άτομο (οι μαγνητόνες αυτές ονομάζονται μαγνητόνες του Bohr), από το παράδειγμα αυτό διαπιστώνουμε πως είναι δυνατόν να εξηγήσουμε μη ακέραιες τιμές της μαγνητόνης του Bohr ανά άτομο με τη φερρομαγνητική θεωρία ζωνών.

Τα ηλεκτρόνια γεμίζουν κατ' αρχή την ημι-ζώνη με spin up, όπως δείχνεται στο **Σχήμα 1.5**. Όταν η ημιζώνες αλληλοκαλύπτονται τότε μπορεί να γεμίσει η ημι-ζώνη με spin down πριν γεμίσει η ημι-ζώνη με spin up. Ένας ολικός ενεργειακός διαχωρισμός των δύο ημι-ζωνών θα άφηνε τη μια ζώνη τελείως ασύνδετη με την άδεια, με αποτέλεσμα τα ηλεκτρόνια να προτιμούν να γεμίζουν την κατώτερη ημι-ζώνη.



Σχήμα 1.5 Κατάληψη ηλεκτρονικών ενεργειακών επιπέδων σε έναν φερρομαγνήτη. Οι δύο ημιζώνες χωρίζονται από τη σύζευξη ανταλλαγής. Στη μια περίπτωση δεν χωρίζονται τελείως με αποτέλεσμα μια όχι μέγιστη αυθόρμητη μαγνήτιση ενώ στην άλλη χωρίζονται τελείως με αποτέλεσμα τη μέγιστη πιθανή αυθόρμητη μαγνήτιση.

Αν υπήρχαν και άλλες επιτρεπτές καταστάσεις στη ζώνη spin up από ότι τα εύκαιρα ηλεκτρόνια δεν θα υπήρχαν καθόλου ηλεκτρόνια στην ημι-ζώνη με spin down. Αν κάθε άτομο συνεισέφερε ένα ηλεκτρόνιο στην ημι-ζώνη spin up το τελικό αποτέλεσμα θα ήταν μια μαγνητική ροπή ίση με μια μαγνητόνη ανά άτομο. Η πραγματική δομή ηλεκτρονικών ζωνών του νικελίου δίνεται στο **Σχήμα 1.6** όπου οι καταστάσεις ανταλλαγής δείχνονται σαν παράλληλες ημι-ζώνες. Στην περίπτωση αυτή οι δύο ημιζώνες αλληλοκαλύπτονται, όπως δείχνεται στο **Σχήμα 1.5 (a)**.



Σχήμα 1.6 :Δομή ηλεκτρονικών ζωνών του νικελίου.

1.4.7 Μαγνητικές ροπές του Fe, Co και Ni

Δεδομένου ότι τα εξωτερικά και μη συζευγμένα ηλεκτρόνια είναι εκείνα που συνεισφέρουν στις μαγνητικές ιδιότητες των στοιχείων της 3d σειράς θα ασχοληθούμε μόνο με τα ηλεκτρόνια της 3d και 4s μόνο. Οι μαγνητικές ροπές ανά άτομο σ' αυτά τα υλικά στη στερεά κατάσταση είναι διαφορετική απ' αυτή των απομονωμένων ατόμων Αυτό δείχνεται στον **Πίνακα 1.4**. Τα απομονωμένα άτομα δεν έχουν φυσικά ηλεκτρονικές ζώνες αλλά διακριτές ενεργειακές στάθμες.

Υλικό	Αριθμός ηλεκτρονίων	3d	Αριθμός ηλεκτρονίων	4s	Καθαρή μαγνητική ροπή
Fe	6	2		2.2	
Co	7	2		1.7	
Ni	8	2		0.6	

Πίνακας 1.4 Κατανομή των 3d και 4s ηλεκτρονίων στο σίδηρο, κοβάλτιο και νικέλιο.

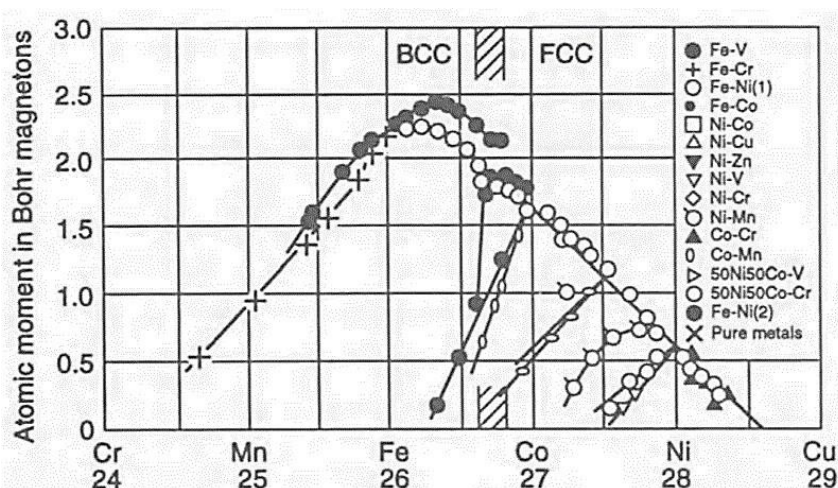
1.4.8 Μοντέλο συμπαγούς ζώνης για μεταβατικά κράματα μετάλλων

Παίρνοντας υπόψη τις μαγνητικές ιδιότητες των μεταβατικών 3d μετάλλων και κραμάτων, ηλεκτρονική δομή της ζώνης αγωγιμότητας μπορεί να θεωρήσει κατά προσέγγιση ότι οι ηλεκτρονικές ζώνες είναι συμπαγείς ακόμη και με την πρόσθεση άλλων 3d στοιχείων. Έτσι, κραματώνοντας με 3d στοιχεία που έχουν

περισσότερα ή λιγότερα ηλεκτρόνια σε σχέση με το αρχικό υλικό του κράματος, το αποτέλεσμα είναι η πρόσθεση ή η αφαίρεση ηλεκτρονίων από την υπάρχουσα ζώνη. Πρόσθεση ή αφαίρεση ηλεκτρονίων εξαρτάται από το αν το προστιθέμενο στοιχείο βρίσκεται στο αριστερό ή στο δεξιό του αρχικού υλικού του κράματος στον περιοδικό πίνακα.

Στα 3d μεταβατικά μέταλλα και κράματα χωρίς την αλλαγή των ενεργειακών επιπέδων των ζωνών. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η μεταβολή της μαγνητικής ροπής ανά άτομο με τη σύνθεση του κράματος σύμφωνα με το εμπειρικό μοντέλο που είναι γνωστό ως καμπύλη των Slater - Pauling, που δείχνεται στο **Σχήμα 1.7**. Αυτή η καμπύλη περιγράφει τη μαγνητική ροπή ως συνάρτηση του αριθμού των μη συζευγμένων ηλεκτρονίων αγωγιμότητας ανά άτομο.

Αυξάνοντας τον αριθμό των ηλεκτρονίων ανά άτομο από το μηδέν, η μαγνητική ροπή μεγαλώνει κατ' αρχήν καθώς συμπληρώνεται η ζώνη του spin up και, στη συνέχεια, μειώνεται καθώς η ζώνη spin down αρχίζει να γεμίζει πιο γρήγορα απ' ό,τι η ζώνη spin up. Η υπόθεση της προσέγγισης συμπαγούς ζώνης που κρύβεται πίσω από την καμπύλη των Slater - Pauling είναι όπως λέει και ο τίτλος της μια προσέγγιση, αλλά μοιάζει να πλησιάζει αρκετά καλά την πραγματικότητα σε πρώτη προσέγγιση.



Σχήμα 1.7: Η καμπύλη των Slater - Pauling για τη μαγνητική ροπή σαν συνάρτηση της κραματικής σύνθεσης.

1.5 Ατομική ηλεκτρονική θεωρία του μαγνητισμού

Σε πολλές περιπτώσεις οι ηλεκτρονικές μαγνητικές ροπές μπορούν να θεωρηθούν ως τοπικάπροσδιορισμένες στα ατομικά ή ιοντικά σημεία. Αυτό ιδιαίτερα πολύτιμο για την ανάλυση της σειράς των λανθανιδών στην οποία τα ηλεκτρόνια της 4f που είναι υπεύθυνα για τη μαγνητική ροπή ευρίσκονται αρκετά συζευγμένα με τους ατομικούς ή ιοντικούς πυρήνες.

1.5.1 Ο νόμος των Curie - Weiss

Εισάγοντας την αλληλεπίδραση μέσου πεδίου, το οποίο αναπαριστά την κβαντομηχανική αλληλεπίδραση ανταλλαγής σε μια απλοποιημένη μορφή, ο νόμος των Curie - Weiss προέρχεται από τον νόμο του Curie. Έστω, ότι η αλληλεπίδραση μπορεί να εκφραστεί ως ένα πεδίο H_e που είναι ανάλογο της μαγνήτισης M :

$$H_e = \alpha M \quad (1.31)$$

Το ολικό μαγνητικό πεδίο H_{Tot} που αντιλαμβάνεται τότε η κάθε μαγνητική ροπή είναι:

$$H_{Tot} = H_e + H = H + \alpha M \quad (1.32)$$

Η μεταβολή της μαγνήτισης συναρτήσει του ολικού πεδίου θα πρέπει να υπακούει στον νόμο του Curie:

$$\frac{M}{H_{Tot}} = \frac{M}{H + \alpha M} \quad (1.33)$$

με αποτέλεσμα η επιδεκτικότητα να είναι:

$$\begin{aligned}\chi &= \frac{M}{H} \\ &= \frac{C}{T - \alpha C} \\ &= \frac{C}{T - T_c}\end{aligned}\tag{1.34}$$

όπου $T_c = \alpha N \mu_0 m^2 / 3k_B$ είναι η θερμοκρασία Curie. Αυτό σημαίνει ότι η θερμοκρασία Curie εξαρτάται ευθέως από την ένταση της αλληλεπίδρασης ανταλλαγής που μετράται με την παράμετρο μέσου πεδίου α .

1.5.2 Η κλασική θεωρία του φερρομαγνητισμού

Η αλληλεπίδραση μέσου πεδίου εισήχθη από τον Weiss για να γίνει δυνατή η εξήγηση της παραμαγνητικής επιδεκτικότητας των μαγνητικών υλικών όταν περνούν την αλλαγή στο φερρομαγνητισμό στο σημείο Curie. Η ιδέα αυτή μπορεί να μεταφερθεί στη φερρομαγνητική περιοχή όπου μπορεί να εξηγήσει τη μαγνητική τάξη.

Μια σύνοψη της κλασικής θεωρίας του Weiss δίνεται στη συνέχεια. Έστω ότι ένα μαγνητικό δίπολο (μαγνητική ροπή) m_i , αισθάνεται την αλληλεπίδραση ενός άλλου μαγνητικού δίπολου m_j στο υλικό. Αυτή η αλληλεπίδραση μπορεί να εκφραστεί ως ένα φαινόμενο μαγνητικό πεδίο που «αισθάνεται» η i -οστή ροπή:

$$H_{\text{eff}} = \alpha_{ij} \frac{m_j}{V_j}\tag{1.35}$$

όπου α_{ij} είναι η αλληλεπίδραση μεταξύ του i -οστού και του j -οστού δίπολου και V_j είναι ο όγκος που καταλαμβάνει το δίπολο m_j .

Τότε, το ολικό πεδίο αλληλεπίδρασης είναι το άθροισμα του κάθε πεδίου αλληλεπίδρασης για όλο το υλικό. Υποθέτοντας ότι ο όγκος $V_j = V$ για όλα τα

δίπολα, έχουμε ότι:

$$H_e = \frac{1}{V} \sum_j \alpha_{ij} m_j \quad (1.36)$$

Όταν το α_{ij} είναι θετικό, τότε οι ηλεκτρονικές μαγνητικές γραμμές προτιμούν να παραλληλίζονται για την ελαχιστοποίηση της συνολικής ενέργειας του συστήματος και έτσι το υλικό είναι φερρομαγνητικό.

1.5.3 Η προσέγγιση μέσου πεδίου

Αν υποθέσουμε ότι οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ όλων των δίπολων είναι ίδιες, αν δηλαδή θεωρήσουμε μια προσέγγιση μέσου πεδίου, με $\alpha_{ij} = \alpha$ για όλα τα ζεύγη i και j τότε το προαναφερθέν άθροισμα απλοποιείται στη σχέση:

$$H_e = \frac{1}{V} \sum_j \alpha m_j \quad (1.37)$$

και αν η αυθόρμητη μαγνήτιση σε όλο τον όγκο του υλικού είναι M_s , που αντιστοιχεί σε ένα υλικό όπου όλα τα μαγνητικά δίπολα είναι προσανατολισμένα σε μια κατεύθυνση, γεγονός που χαρακτηρίζει το εν λόγω υλικό σαν υλικό μιας μαγνητικής περιοχής, τότε έχουμε:

$$H_e = \alpha \left(M_s - \frac{m_i}{V} \right)$$

Δεδομένου ότι $m_i \ll M_s$, η σχέση γίνεται:

$$H_e = \alpha M_s \quad (1.38)$$

Η σχέση αυτή είναι η εξίσωση που περιγράφει τη συμπεριφορά ενός φερρομαγνητικού υλικού με βάση την αρχική θεωρία του Weiss.

1.5.4 Μαγνητική τάξη, αυθόρμητη μαγνήτιση και μαγνητικές περιοχές

Έχουμε ήδη δει τη βασική διαφορά μεταξύ φερρομαγνητικών και παραμαγνητικών υλικών που είναι η ύπαρξη μιας μακροσκοπικής μαγνητικής τάξης, δηλαδή παραλληλισμού των μαγνητικών ροπών, στα φερρομαγνητικά υλικά. Αυτό σημαίνει ότι ένας μεγάλος αριθμός μαγνητικών ροπών των ατόμων, είναι προσανατολισμένος παράλληλα. Αυτό είναι αληθές για τον σίδηρο, το νικέλιο και το κοβάλτιο σε θερμοκρασία δωματίου.

Αυτό το γεγονός μας οδηγεί σε μια κατ' αρχήν αντίφαση, διότι τα περισσότερα δείγματα σιδήρου, νικελίου και κοβαλτίου δεν παρουσιάζουν μακροσκοπική αυθόρμητη μαγνήτιση εκτός της περίπτωσης που έχουν μαγνητιστεί εξωτερικά σε μια συγκεκριμένη κατεύθυνση με ένα ισχυρό εξωτερικό μαγνητικό πεδίο. Ο μοναδικός τρόπος να λυθεί αυτή η αντίφαση είναι η αποδοχή της ύπαρξης μαγνητικών τοιχωμάτων σε μικρότερους όγκους απ' αυτούς των δειγμάτων. Οι όγκοι αυτοί είναι αρκετά μικροί, της τάξης του 0.001mm^3 , ήτοι σε διαστάσεις μικρομέτρων, όπου όλες οι μαγνητικές ροπές του κάθε ατόμου παραλληλίζονται σε μια κατεύθυνση. Η κατεύθυνση αυτή αλλάζει από περιοχή σε περιοχή, οδηγώντας σε μια διαφορετική συνολική μαγνήτιση στο υλικό.

Κατά συνέπεια χρειάζεται να κάνουμε τον διαχωρισμό μεταξύ μακροσκοπικής ή τεχνητής μαγνήτισης που υφίσταται ένα φερρομαγνητικό υλικό κάτω από εξωτερικό μαγνητικό πεδίο και μικροσκοπικής ή αυθόρμητης μαγνήτισης που είναι η μαγνήτιση ενός μαγνητικού τοιχώματος από αυτό το σημείο θα θεωρούμε την τεχνητή μαγνήτιση ως M και τη μαγνήτιση κόρου ως M_0 . Η αυθόρμητη μαγνήτιση M_s έχει τιμή κοντά στην τιμή M_0 και όταν η θερμοκρασία μειώνεται στο απόλυτο μηδέν η $M_s(T)$ προσεγγίζει την M_0 .

Αν και η τεχνητή μαγνήτιση M εξαρτάται από το εξωτερικό μαγνητικό πεδίο, η αυθόρμητη μαγνήτιση M_s εξαρτάται ελάχιστα, ενώ η μαγνήτιση κόρου M_0 δεν εξαρτάται καθόλου. Η αλλαγή της μαγνήτισης M που προκαλείται από ένα εξωτερικό πεδίο οφείλεται στην αλλαγή του προσανατολισμού των μαγνητικών περιοχών, οι οποίες τείνουν να παραλληλιστούν στο εξωτερικώς επιβαλλόμενο πεδίο. Οι μηχανισμοί που γίνεται αυτό είναι δύο. Ο ένας πραγματοποιείται με την κίνηση των μαγνητικών τοιχωμάτων που διαχωρίζουν τις μαγνητικές περιοχές μεταξύ τους και ο άλλος με περιστροφή των μαγνητικών ροπών στον άξονα του

εξωτερικώς επιβαλλόμενου μαγνητικού πεδίου.

Κεφάλαιο 2

Μαγνητική Υπερθερμία: Δυνατότητες και Περιορισμοί

Οι χειρουργικές επεμβάσεις, η ραδιοθεραπεία και η χημειοθεραπεία είναι οι πιο δημοφιλείς τύποι θεραπείας του καρκίνου που είναι διαθέσιμοι αυτή τη στιγμή. Επιπροσθέτως, τα βλαστοκύτταρα, οι ανοσοθεραπείες και η γονιδική θεραπεία φαίνεται να έχουν έναν πιο υγιή ρόλο στην αντικαρκινική μέθοδο και μελετώνται εκτενώς[1]. Η χρήση ακτινοβολίας ως πρότυπη θεραπεία για τον καρκίνο βασίζεται στην χρήση ιοντικής ακτινοβολίας για την καταστροφή και τον έλεγχο των καρκινικών ιστών. Λόγω των υψηλών επιπέδων γλυκόζης και του αυξημένου μεταβολισμού τους, τα καρκινικά κύτταρα είναι πιο επιρρεπή σε σχέση με τα κανονικά κύτταρα. Η αποδοτικότητα της ραδιοθεραπείας βασίζεται στη μη αναστρέψιμη ζημιά που διεγείρει την ιονίζουσα ακτινοβολία στο DNA των

κατεστραμμένων κυττάρων , που σταματάει τον κύκλο αναπαραγωγής ή τελικά σκοτώνει τα καρκινικά κύτταρα, και ως αποτέλεσμα ελέγχει την εξέλιξη των όγκων. Η κύρια πρόκληση της ραδιοθεραπείας είναι η αποφυγή της έκθεσης των υγιών ιστών του σώματος στην ακτινοβολία, η θεραπεία των καρκινικών ιστών, και ταυτόχρονα, η χρήση αποτελεσματικών δόσεων στους όγκους. Στα πρόσφατα χρόνια, διαφορετικές, υψηλής ανάλυσης, μέθοδοι ραδιοθεραπείας έχουν μελετηθεί για την λύση αυτού του προβλήματος. Από την άλλη πλευρά, οι σημαντικοί λόγοι για την μη αποτελεσματική ραδιοθεραπεία είναι οι μη ασφαλείς παρενέργειες των υψηλών δόσεων στους υγιείς ιστούς γύρω από τους καρκινικούς.[2]

Οι πρόσφατες τεχνολογίες στην ακτινοθεραπεία την τελευταία δεκαετία έχουν οδηγήσει σε σημαντικές εξελίξεις στην προσαρμογή της κατανομής της δόσης ακτινοβολίας με μεγαλύτερη ακρίβεια στο σχήμα του όγκου και στην ελαχιστοποίηση της δόσης σε ευαίσθητους φυσιολογικούς ιστούς, καθώς και στον καλύτερο συνδυασμό της με την χρήση της υπερθερμίας. Αυτή η πρόοδος επιτρέπει επίσης τη μεταφορά υψηλότερης δόσης σε έναν καθορισμένο υποσύνολο του όγκου που ονομάζεται «dose-painting» λόγω του της υποξίας που θεωρείται ότι υπάρχει σε περιοχές που έχουν μεγαλύτερο φορτίο όγκου και/ή αυξημένη ραδιοαντίσταση [3] . Επιπλέον, ο πρωταρχικός στόχος της υπερθερμίας για τη θεραπεία του καρκίνου είναι η αύξηση της θερμοκρασίας του στοχευμένου ιστού από 42° Κελσίου σε 44° Κελσίου. Αυτή η τεχνική μπορεί να επηρεάσει τη λειτουργία των πρωτεϊνών, των κυτταρικών μεμβρανών, των κυτταρικών δομών, των ενζύμων επιδιόρθωσης των νουκλεϊκών οξέων και κατά συνέπεια καταστρέφει τα κύτταρα. Τα καρκινικά κύτταρα έχουν μικρή αντοχή σε απότομες αλλαγές θερμοκρασίας, επομένως μπορούν να καταστραφούν. Αν και αυτή η μέθοδος μπορεί να αυξήσει την ενδοκυτταρική θερμοκρασία μέχρι τον κυτταρικό θάνατο, έχει επίσης και άλλες επιβλαβείς παρενέργειες που επηρεάζουν τους περιβάλλοντες υγιείς ιστούς [2] .

Η μαγνητική υπερθερμία χρησιμοποιείται προοδευτικά για κλινικές εφαρμογές όπως η μαγνητική τομογραφία και η στοχευμένη χορήγηση φαρμάκων. Η τελευταία μέθοδος που έχει εξελιχθεί ως θεραπεία καρκίνου για πολλές δεκαετίες περιλαμβάνει την έγχυση μαγνητικών νανοσωματιδίων σε

όγκους και την επακόλουθη θέρμανση τους σε ένα εναλλασσόμενο μαγνητικό πεδίο [4].

Παρά το γεγονός ότι η μαγνητική υπερθερμία (MH) είναι γνωστή για περισσότερα από 75 χρόνια, εξακολουθεί να συζητείται η χρήση της σε κλινικές εφαρμογές. Η δημιουργία μίας υψηλότερης θερμοκρασίας σε έναν όγκο ονομάζεται υπερθερμία. Υπάρχει μια διαφορά θερμοκρασίας που κυμαίνεται από 39 έως 40 C ,έως τόσο υψηλές θερμοκρασίες όπως 80-90 C. Ωστόσο, λόγω των υψηλών της δυνατοτήτων, η Μ.Υ χρησιμοποιείται μαζί με νανοσωματίδια ως φορείς θερμότητας, στη θεραπεία του καρκίνου. Πολλά μαγνητικά νανοσωματίδια (MNPs) με αρκετές ιδιότητες και μορφολογικές μεταλλικές δομές έχουν υπάρξει χρήσιμα στη θεραπεία με τη χρήση μαγνητικής υπερθερμίας. Αυτά τα MNP κατηγοριοποιούνται σε δύο ομάδες: νανοσωματίδια μαγνητικού κράματος (MANPs) και νανοσωματίδια μαγνητικού οξειδίου μετάλλου (MMONPs). Οι κύριες προκλήσεις αυτής της μεθόδου είναι ο έλεγχος της τοπικής θερμοκρασίας του όγκου και η αύξηση της θερμικής ισχύος των νανοσωματιδίων. Οι παράγοντες της υπερθερμίας προέρχονται από τα μαγνητικά νανοσωματίδια μαζί με το μαγνητικό πεδίο. Στην πρόσφατες μελέτες ερευνούνται η θεωρία της υπερθερμίας, οι διάφοροι τύποι μαγνητικών νανοσωματιδίων για την χρήση της, η αποτελεσματικότητα της στην θεραπεία του καρκίνου, η πρόοδος , οι προκλήσεις της και οι μελλοντικές της δυνατότητες.

2.1 Υπερθερμία: βασικές αρχές και ορισμοί

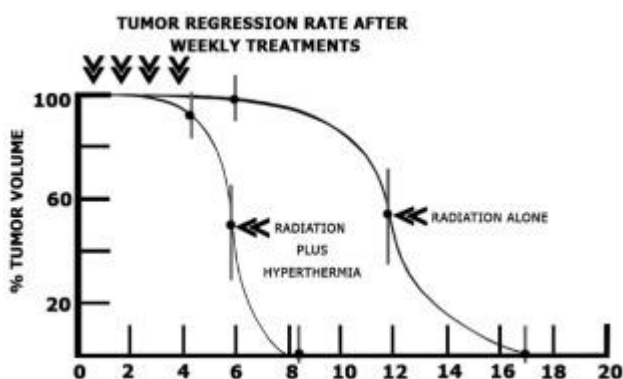
Το ιδίωμα «υπερθερμία» προέρχεται από δύο ελληνικές λέξεις, «υπέρ» και «θερμή», που σημαίνει «άνοδος» συν «θερμότητα», αντίστοιχα, επειδή αυτή η κατάσταση αποδίδεται στην αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος [5]. Η υπερθερμία (HT) πιστεύεται ότι είναι μία από τις θεραπείες του καρκίνου μεταξύ της χημειοθεραπείας, της ακτινοθεραπείας, της χειρουργικής επέμβασης, της ανοσοθεραπείας και της γονιδιακής θεραπείας. Η HT θεωρείται ως ένας τεχνητός τρόπος αύξησης της θερμοκρασίας των ιστών του σώματος με την παροχή θερμότητας που λαμβάνεται από εξωτερικές πηγές για την αποφυγή της περαιτέρω ανάπτυξής τους ή την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων. Το σώμα θερμαίνεται είτε επιλεκτικά είτε εξ ολοκλήρου σε ορισμένες περιοχές με

διαφορετικούς τρόπους. Ο στόχος είναι να ενισχυθεί η ευαισθησία του μη υγιή ιστού και από την άλλη να επηρεαστεί το αμυντικό σύστημα του οργανισμού [6]. Η HT, μια θεραπεία που στοχεύει στην αύξηση της θερμοκρασίας των καρκινικών περιοχών του σώματος στους 40-43 °C, μπορεί να προκαλέσει τον θάνατο των καρκινικών κυττάρων αυξάνοντας τα κυτταροτοξικά αποτελέσματα της χημειοθεραπείας και της ακτινοθεραπείας [7]. Αυτή η αύξηση της θερμοκρασίας του ιστού αλλάζει την αγγειακή τοπογραφία, αυξάνει τη ροή του αίματος και τελικά οδηγεί σε οξυγόνωση του όγκου. Ως εκ τούτου, η υπερθερμία μετριάζει την υποξία των ιστών και θα μπορούσε να εφαρμοστεί ταυτόχρονα με αντικαρκινικά φάρμακα ή με ακτινοβολία για να αυξήσει τις κυτταροτοξικές τους επιδράσεις στον όγκο [8]. Αυτή η τεχνική μπορεί να επηρεάσει τη δράση των κυτταρικών δομών, των πρωτεϊνών, των ενζύμων επιδιόρθωσης νουκλεϊκών οξέων, της κυτταρικής μεμβράνης και κατά συνέπεια σκοτώνει τα κύτταρα. Τα καρκινικά κύτταρα έχουν μικρή ανοχή έναντι μιας ξαφνικής αλλαγής στη θερμοκρασία και μπορεί κατά συνέπεια να καταστραφούν [2].

Έτσι, η HT χρησιμοποιείται ως επί το πλείστον ως συμπληρωματική θεραπεία και όχι ως μεμονωμένη. Για παράδειγμα, η εφαρμογή HT εβδομαδιαίως, μαζί με την ακτινοβολία, προκαλεί ταχύτερο ρυθμό υποχώρησης του όγκου από την ακτινοβολία μόνο (Εικ. 2.1).

Η ίδια η HT καταστρέφει κύτταρα, εμπλέκει την ακτινοθεραπεία προκαλώντας επαναοξυγόνωση, αυξάνει την παροχή λιποσωμικά ενθυλακωμένων φαρμάκων και μακρομορίων όπως πολυμερικά πεπτίδια ή μονοκλωνικά αντισώματα, βελτιώνει τις κυτταρικές επιδράσεις των χημειοθεραπειών και ενισχύει τις ανοσολογικές αντιδράσεις έναντι του όγκου λόγω της θερμοανθεκτικότητας του μέσω θερμικών πρωτεϊνών. Η θανάτωση των κυττάρων εξαρτάται από τον χρόνο των σταδίων που εφαρμόζεται υψηλή θερμοκρασία κατά τη διάρκεια συγκεκριμένων συνεδριών θεραπείας. Όσο υψηλότερη θερμοκρασία και για περισσότερο χρόνο παρέχεται στον όγκο, τόσο λιγότερη θερμοανθεκτικότητα προκαλείται σε αυτόν και τόσο ισχυρότερη είναι η επιβλαβής επίδραση [6]. Αυτές οι μέθοδοι προκαλούν επιβλαβείς παρενέργειες που επηρεάζουν αρνητικά τους περιβάλλοντες υγιείς ιστούς, και ταυτόχρονα, είναι σε θέση να αυξήσουν την ενδοκυτταρική θερμοκρασία μέχρι τον κυτταρικό

θάνατο [2].



Σχήμα 2.1 : Η υπερθερμία σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία και η βελτιωτική της επίδραση στην υποχώρηση του όγκου σε ένα παράδειγμα κακοήθους μελανώματος.

Υπάρχουν τρεις βασικές κλινικές τεχνικές εφαρμογής υψηλής θερμοκρασίας που περιλαμβάνουν την υπερθερμία όλου του σώματος (WBH), την περιφερειακή υπερθερμία (RHT) και την τοπική υπερθερμία (συμπεριλαμβανομένης της επιφανειακής τοπικής και διάμεσης τοπικής υπερθερμίας) (LHT). Οι ενέργειες που χρησιμοποιούνται για τη θέρμανση όγκων περιλαμβάνουν μικροκύματα (μήκη κύματος από 433 έως 2450 MHz), ραδιοσυχνότητες (από 100 KHz έως 150 MHz), υπέρηχους, διάχυση ζεστού νερού (σωλήνες, κουβέρτες), υπέρυθρα θερμαντικά σώματα, νανομαγνητικά μόρια, και εμφυτεύματα με ωμικό σύρμα [6],[9], [10], [11].

Η υπερθερμία όλου του σώματος (WBH) χρησιμοποιείται όταν οι μεταστάσεις είναι σε ολόκληρο το σώμα, για παράδειγμα, μεταστατικές ασθένειες όπως μελανώματα, καρκίνος των ωθηκών ή σάρκωμα των μαλακών μορίων. Αντίθετα, είναι επίσης δυνατό με τοπικά περιορισμένους όγκους. Τα διάσπαρτα καρκινικά κύτταρα φαίνονται να καταστρέφονται από τα φάρμακα με την εφαρμογή υψηλής θερμοκρασίας σε ολόκληρο των οργανισμό.

Η θερμοκρασία του σώματος μπορεί να αυξηθεί χρησιμοποιώντας θερμαντικές κουβέρτες, θερμικούς θαλάμους (όπως οι μεγάλες θερμοκοιτίδες) ή εμβάπτιση με ζεστό νερό (βάζοντας τον ασθενή σε ζεστό νερό). Σε άτομα που πάσχουν από υπερθερμία σε ολόκληρο το σώμα τους χορηγείται μερικές φορές νάρκωση (φάρμακο που τους προκαλεί υπνηλία και ηρεμία) ή ακόμη και ελαφριά αναισθησία. Αξίζει να σημειωθεί ότι η χρήση της WBH σε ανθεκτικούς κακοήθεις

συμπαγείς όγκους κατά την παιδική ηλικία προσφέρει αύξηση της ευαισθησίας του όγκου στη χημειοθεραπεία και έχει καλύτερα αποτελέσματα από τις τυπικές θεραπευτικές μεθόδους [6] .

Η τοπική υπερθερμία χρησιμοποιείται για τη θέρμανση μιας μικρής περιοχής παρόμοιας με έναν όγκο (≤ 3 cm έως 5-6 cm στη μεγαλύτερη διάμετρο). Οι πολύ υψηλές θερμοκρασίες χρησιμοποιούνται για να σκοτώσουν τα διάφορα κοντινά αιμοφόρα αγγεία και να καταστρέψουν τα καρκινικά κύτταρα. Μπορεί να καταστρέψει όγκους χωρίς χειρουργική επέμβαση. Λειτουργεί καλύτερα όταν η περιοχή που θεραπεύεται διατηρείται σε ένα ακριβές εύρος θερμοκρασίας για μια συγκεκριμένη χρονική περίοδο. Ωστόσο, δεν είναι πάντα εύκολο να γίνει. Επί του παρόντος, η διατήρηση της σταθερής θερμοκρασίας σε μια περιοχή χωρίς να επηρεαστούν οι περιβάλλοντες ιστοί και η ορθή μέτρηση της θερμοκρασίας μέσα στον όγκο, μπορούν επίσης να είναι προβλήματα . Επιπλέον, δεν ανταποκρίνονται όλοι οι ιστοί του σώματος με αυτόν τον τρόπο στη θερμότητα - ορισμένοι είναι ευαίσθητοι σε άλλες διεγέρσεις. Για παράδειγμα, ο εγκέφαλος είναι πολύ ευαίσθητος στη θερμότητα, ακόμη και σε χαμηλότερες θερμοκρασίες που χρησιμοποιούνται στην υπερθερμία ολόκληρου του σώματος [6], [10], [12]. Οι επιφανειακοί όγκοι μπορούν να θερμανθούν μέσω εφαρμογών ή κεραιών που εκπέμπουν συχνά ραδιοκύματα ή μικροκύματα που βρίσκονται στις επιφάνειές τους με ένα μέσο επαφής. Πολυάριθμοι τύποι εφαρμογών έχουν χρησιμοποιηθεί κλινικά, όπως κερατοειδείς ,κυματοδηγοί εφαρμογείς, τρέχοντος φύλλου, σπειροειδής και συμπαγείς εφαρμοστές. Αυτά αποτελούν τα βασικά συστατικά ενός τέτοιου συστήματος υπερθερμίας [9].

Στην περιφερειακή υπερθερμία, ένα μέρος του σώματος, όπως ένα όργανο, ένα μέλος ή μια εσοχή του σώματος θερμαίνεται. Η θερμοκρασία δεν είναι αρκετά υψηλή για να καταστρέψει τελείως τα καρκινικά κύτταρα. Συνήθως συνδυάζεται με ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία. Τις περισσότερες φορές χρησιμοποιείται στη θεραπεία προχωρημένων όγκων που βρίσκονται στην κοιλιακή χώρα (καρκινώματα του τραχήλου της μήτρας, του προστάτη, της ουροδόχου κύστης, του παχέος εντέρου και των ωθηκών), της μείζονος και της ελάσσονος πυέλου ή των μηρών (σαρκώματα μαλακών μορίων). Τρεις κύριες προσεγγίσεις μπορούν να απαριθμηθούν ως εξής. Σε μια προσέγγιση, που

ονομάζεται απομονωμένη αιμάτωση ή περιφερειακή αιμάτωση, η παροχή αίματος σε ένα μέρος του σώματος διαχωρίζεται από το υπόλοιπο της κυκλοφορίας του αίματος. Το αίμα αντλείται σε αυτή την περιοχή του σώματος μέσω μιας συσκευής θέρμανσης και αντλείται πίσω σε αυτό το μέρος για να ζεσταθεί. Η χημειοθεραπεία μπορεί να γίνει ταυτόχρονα. Αυτή η τεχνική θεωρείται ότι θεραπεύει ορισμένους καρκίνους στα χέρια ή τα πόδια, όπως το σάρκωμα και το μελάνωμα [6,12].

Το **Σχήμα 2.2** παρουσιάζει άλλες διαφορετικές τεχνικές που χρησιμοποιούνται για την επαναφορά της υπερθερμίας. Η υπερηχητική υπερθερμία χρησιμοποιεί υπερηχητικά κύματα που κυμαίνονται μεταξύ 2 και 200 MHz. Στην περίπτωση της ραδιοσυχνότητας, χρησιμοποιείται χωρητική θέρμανση RF 8 MHz για την παραγωγή της θερμότητας. Η υπερθερμική αιμάτωση χρησιμοποιεί μια μέθοδο κατά την οποία ένα θερμαινόμενο διάλυμα που περιέχει αντικαρκινικά φάρμακα διοχετεύεται μέσω των αιμοφόρων αγγείων του οργάνου ή του ιστού που περιέχει τον όγκο. Η υπερθερμία μικροκυμάτων χρησιμοποιεί ενέργεια μικροκυμάτων στην αποτελεσματική θέρμανση των καρκινικών όγκων. Ανάλογα με τη θέση του όγκου στο σώμα και το μέγεθος, οι κεραίες μικροκυμάτων χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του όγκου. Η υπερθερμία μικροκυμάτων χρησιμοποιεί μια κεραία μικροκυμάτων μονού κυματοδηγού που λειτουργεί στα 2450 MHz. Στην περίπτωση των μαγνητικών υλικών, τα υπερπαραμαγνητικά νανοσωματίδια οξειδίου του σιδήρου χρησιμοποιούνται για την παραγωγή θερμότητας λόγω πιθανών απωλειών. Η φωτοθερμική θεραπεία αναφέρεται στη χρήση υπέρυθρων κυμάτων και υλικών ως επιθυμητούς παράγοντες για τη φωτοθερμική θεραπεία [13]. Μπορεί κανείς να εξετάσει δύο κοινές προσεγγίσεις για την παροχή MNP σε καρκινικούς ιστούς: (1) άμεση τοπική παράδοση και (2) συστηματική χορήγηση. Η άμεση τοπική παράδοση των MNP είναι δυνατή όταν το επίπεδο και η θέση ενός όγκου είναι γνωστά και εύκολα προσβάσιμα για χορήγηση, συνήθως μέσω ένεσης. Παρόλα αυτά, αυτό δεν συμβαίνει σχεδόν καθόλου σε ορισμένες μορφές καρκίνου, κυρίως όταν η νόσος έχει εξελιχθεί σε μια μεταστατική κατάσταση. Η συστηματική χορήγηση περιλαμβάνει τον σχεδιασμό MNP που μπορούν να εγχυθούν στη ροή του αίματος και στη συνέχεια τίθενται σε κυκλοφορία αρκετό χρόνο προκειμένου να εναποτεθούν σε υψηλά αγγειοποιημένο καρκινικό ιστό.

Διαφορετικά, τα νανοσωματίδια θα μπορούσαν να εγχυθούν σε αρτηρίες δίνοντας αίμα σε έναν στοχευμένο ιστό, αυξάνοντας τοπικά την εναπόθεση σωματιδίων [14].



Σχήμα 2.2: Διαφορετικοί τρόποι παραγωγής υπερθερμίας.

2.2 Μηχανισμός κυτταρικού θανάτου με χρήση υπερθερμίας

Ο κυτταρικός θάνατος μπορεί να οριστεί ως «η μόνιμη κατάπτωση των ζωτικών κυτταρικών λειτουργιών». Αντίθετα, μερικές φορές είναι δύσκολο να γίνει διάκριση μεταξύ μιας αναστρέψιμης μεταβολής στην κυτταρική ομοίωση και μιας μη αναστρέψιμης απώλειας κυτταρικών λειτουργιών. Έτσι, ως προς την ενοποίηση των κριτηρίων, η επιτροπή ονοματολογίας για τον κυτταρικό θάνατο (NCCD) αναφέρει ότι θεωρούνται νεκρά απλώς «κύτταρα που είτε καθιστούν μη αναστρέψιμη διαπερατότητα της πλασματικής μεμβράνης είτε έχουν υποστεί πλήρη κατακερματισμό». Ο κυτταρικός θάνατος μπορεί να είναι ελεγχόμενος ή τυχαίος [15].

Η υπερθερμία μπορεί να προκαλέσει κυτταρικό θάνατο μέσω μιας σειράς διαφορετικών μηχανισμών στους οποίους δεν υπάρχουν σταθερές διαφορές στις θερμικές ευαισθησίες μεταξύ κακοήθων και μη κακοήθων κυττάρων. Η βιωσιμότητα των κυττάρων μετά από θεραπεία υπερθερμίας επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό τόσο από τη διάρκεια όσο και από τη θερμοκρασία της υπερθερμίας.

Ένας από τους πιθανούς μηχανισμούς πίσω από τη μείωση της

βιωσιμότητας των κυττάρων είναι η μετουσίωση της πρωτεΐνης με επακόλουθη ενεργοποίηση και απενεργοποίηση πολλών επόμενων σταδίων. Οι μεμονωμένες πρωτεΐνες έχουν συγκεκριμένα όρια θερμοκρασίας για μετουσίωση, με τις εξαιρετικά σημαντικές πρωτεΐνες να είναι ως επί το πλείστον πιο ανεκτικές στη θερμότητα. Η μετουσίωση της πρωτεΐνης συμβαίνει από περίπου 40 C και οι υψηλότερες θερμοκρασίες μετουσιώνουν περισσότερη ποσότητα πρωτεϊνών ,που μπορεί να εξηγήσει γιατί ο ρυθμός κυτταρικού θανάτου αυξάνεται με τη θερμοκρασία. Σε θερμοκρασίες 40-42 °C, μόνο ένα μικρό μέρος των πρωτεϊνών μετουσιώνεται από το οποίο ορισμένες μπορούν κατά συνέπεια να συσσωματωθούν με φυσικές πρωτεΐνες, αυξάνοντας έτσι σημαντικά το επίπεδο συσσωμάτωσης [7].

2.3 Μαγνητική υπερθερμία

Η τεχνική της υπερθερμίας δεν ήταν πολύ αποτελεσματική στη θεραπεία σοβαρών καρκίνων λόγω βασικών προβλημάτων που σχετίζονται με την τοπική υπερθερμία. Τέτοια προβλήματα περιλαμβάνουν την ετερογενή κατανομή θερμοκρασίας στη μάζα του όγκου και την αδυναμία να αποτραπεί η υπερθέρμανση στο βαθύτερο στρώμα του όγκου. Επομένως, πρέπει να αναπτυχθεί μια νέα τεχνική για την αντιμετώπιση αυτών των σοβαρών ζητημάτων. Σε αυτή την περίπτωση, οι επιστήμονες έχουν προτείνει μια νανοτεχνολογία που μπορεί να προσφέρει μια ακίνδυνη, αποτελεσματική και εύκολη προσέγγιση θεραπείας. Η χρήση MNPs δείχνει την παραγωγή θερμότητας που βελτιώνει την αποτελεσματικότητα της υπερθερμίας [5]. Με βάση τις υπερθερμικές επιδράσεις των μαγνητικών νανοσωματιδίων (MNPs), η νανομαγνητική υπερθερμία (NMH) έχει αναπτυχθεί ως μια νέα τεχνική για τη διάβρωση κακοηθών όγκων. Το κύριο πλεονέκτημα του NMH σχετίζεται με την ικανότητα των MNPs να διανέμονται σε μικρές περιοχές ,δημιουργώντας διαφορές στα προφίλ θερμοκρασίας των υγιών ιστών από των όγκων [8].

Στην περίπτωση της υπερθερμίας που βασίζεται σε MNP, ένας από τους κύριους στόχους είναι η σύνθεση πολυλειτουργικών MNP που παρουσιάζουν τη μεγαλύτερη δυνατή μαγνήτιση κορεσμού και έχουν σωστά λειτουργικές επιφάνειες που τους επιτρέπουν να προσκολλώνται επιλεκτικά στους στοχευμένους ιστούς/κύτταρα . Για να γίνει μια τέτοια επιλεκτικότητα και

εξειδίκευση, χρησιμοποιούνται αντισώματα, ανιχνευτές DNA και άλλες χημικές ενώσεις. Για ένα εκτεταμένο εύρος εφαρμογών, η χρήση κολλοειδούς οξειδίου του σιδήρου και νανοδομών πυρήνα-κελύφους με βάση οξείδιο του σιδήρου έχουν δείξει πολλά υποσχόμενες δυνατότητες για αυτές τις εφαρμογές [2]. Αυτή η μέθοδος είναι ελάχιστα επεμβατική (ενδοογκικά ή ενδοφλέβια ένεση) και μπορεί να προσφέρει επαρκή θερμική δόση στη στοχευμένη θέση, διατηρώντας τον περιβάλλοντα υγιή ιστό. Μόλις τα νανοσωματίδια παραδοθούν στην κατάλληλη θέση, παράγεται θερμότητα με την εφαρμογή ενός εξωτερικού εναλλασσόμενου μαγνητικού πεδίου. Η θέρμανση περιορίζεται στην περιοχή που καλύπτουν τα νανοσωματίδια και κατευθύνεται σε όλο τον ιστό. Μπορεί να συμβεί τραυματισμός στον υπόλοιπο όγκο και μπορεί να ελεγχθεί για να αποφευχθεί η υπερβολική παράπλευρη θερμική βλάβη. Έχει διερευνηθεί καλά ότι η ποσότητα των νανοσωματιδίων με βάση τον σίδηρο που απαιτείται για να βλάψει τον όγκο, δεν θα οδηγήσει σε τοξικότητα και μετά από το πέρας των θεραπειών, το μεγαλύτερο μέρος των νανοσωματιδίων εκκενώνεται από το σώμα με την πάροδο αρκετών εβδομάδων [[16], [18], 19], [20]].

Οι σημαντικές προδιαγραφές της μαγνητικής υπερθερμίας είναι ότι η ενέργεια απορροφάται από το εναλλασσόμενο μαγνητικό πεδίο και μετατρέπεται σε θερμότητα μέσω ενός ή μιας ομάδας από τους επόμενους μηχανισμούς. Επομένως, η υπερθερμία μπορεί να συνοψιστεί ως εξής: (1) Δημιουργία δινορευμάτων σε υλικό χαμηλής ηλεκτρικής ειδικής αντίστασης, (2) αντιστροφή της μαγνήτισης μέσα σε ένα μαγνητικό υλικό και (3) περιστροφή του υλικού μαγνήτισης σε σχέση με το περιβάλλον του [11]. Η λογική πίσω από τη χρήση της υπερθερμίας σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία για τη θεραπεία του καρκίνου βασίζεται στο γεγονός ότι οι όγκοι είναι ετερογενείς ιστοί με περιοχές νέκρωσης, χαμηλό οξυγόνο και χαμηλό pH. Τα κύτταρα σε αυτές τις περιοχές είναι συχνά ανθεκτικά σε φάρμακα που απαγορεύουν την ανάπτυξη (κυτταροστατικά). Η θερμότητα μπορεί να αυξήσει την οξυγόνωση και να διεγείρει την αγγείωση του ιστού, βελτιώνοντας έτσι τη συγκέντρωση και την αποτελεσματικότητα των κυτταροτοξικών φαρμάκων και αυξάνοντας την κυτταροστατική ανταπόκριση και ραδιοευαισθησία. Σε άλλα τμήματα του όγκου, τα κύτταρα που υφίστανται αντιγραφή DNA (φάση S του κυτταρικού κύκλου) είναι ανθεκτικά στην ιονίζουσα ακτινοβολία, ωστόσο είναι ευαίσθητα στη

θερμότητα. Η αύξηση της θερμοκρασίας εντός του όγκου όταν θερμαίνεται σε θερμοκρασίες πάνω από 42 ° C έχει κυτταροτοξική επίδραση στα κύτταρα που είναι εμφανίζουν ραδιοανθεκτικότητα [14].

2.4 Κατηγοριοποίηση μαγνητικών νανοσωματιδίων για την εφαρμογή υπερθερμίας

Με τα χρόνια, πολυάριθμα MNPs με διάφορες μορφολογίες μεταλλικών δομών και ιδιοτήτων έχουν εφαρμοστεί στη θεραπεία μαγνητικής υπερθερμίας. Αυτά τα MNP γενικά ταξινομούνται σε δύο ομάδες με βάση τη δομή τους: νανοσωματίδια μαγνητικού κράματος (MANPs) και νανοσωματίδια μαγνητικού οξειδίου μετάλλου (MMONPs). Το επόμενο μέρος περιγράφει λεπτομερώς την κύρια σύνθεση και τον χαρακτηρισμό των παραπάνω MNP. Οι πολυάριθμοι τύποι MNP που συζητούνται σε αυτό το μέρος συνοψίζονται στον Πίνακα 3.1 [5].

Τύπος MNP	Θεραπευτικός Παράγοντας	Υπέρ και Κατά	Εφαρμογές	ref
MANP	Fe-Co Fe-Ni Fe-Pt Co-Pt Co-Ni	-Υψηλή μαγνητική ανισοτροπία - Στενή κατανομή μεγέθους - Υψηλή μαγνητική ροπή - Χημική σταθερότητα - Αντοχή στην οξείδωση - Μαγνήτιση υψηλού κορεσμού - Υψηλός καταναγκασμός - Δύσκολος ο έλεγχος της σύνθεσης, του μεγέθους και του σχήματος	- Εξαιρετικά υψηλής πυκνότητας μαγνητικά μέσα εγγραφής - Μαγνητική αποθήκευση, -Μαγνητικό σύστημα ψύξης - Σιδηρο-ρευστά - Βιοϊατρική -Υψηλής απόδοσης μόνιμοι μαγνήτες - Αποθήκευση δεδομένων υψηλής πυκνότητας - Καταλύτες - Μπαταρίες	17-18

MMONP	Fe ₃ O ₄ γ-Fe ₂ O ₃ NiFe ₂ O ₄ MnFe ₂ O ₄ CoFe ₂ O ₄ NiO Co ₃ O ₄	<ul style="list-style-type: none"> - Μαγνήτιση υψηλού κορεσμού - Υψηλή μαγνητική επιδεκτικότητα - Χαμηλή τοξικότητα - Φυσικοχημική απόδοση - Κολλοειδής σταθερότητα - Υψηλή μαγνητική διαπερατότητα - Υψηλή ηλεκτρική αντίσταση - Υψηλή οξειδωτική σταθερότητα - Υψηλής ποιότητας μονοδιασπορά - Υπερπαραμαγνητισμός - Απορρόφηση φωτός - Τείνουν στη συσσώρευση - μεγάλη αναλογία επιφάνειας προς όγκο 	<ul style="list-style-type: none"> - Σήμανση κυττάρων - Σχεδιασμός κεραμικής - MRI - Παράδοση φαρμάκων - Γονιδιακή θεραπεία - Μαγνητική υπερθερμία - Διαγνωστικά in vitro - Αισθητήρες αερίου - Καταλύτες - Ηλεκτρομαγνητικές και οπτικές συσκευές - Μαγνητική αποθήκευση δεδομένων - Βιοαισθητήρας - Μπαταρίες 	19-20
-------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------

Πίνακας 2.1: Διαφορετικοί τύποι μαγνητικών νανοσωματιδίων

2.4.1 Ιδιότητες νανοσωματιδίων μαγνητικού κράματος για εφαρμογή υπερθερμίας.

Τα μεταλλικά μαγνητικά νανοσωματίδια νανοκλίμακας (MMNPs) έχουν προσελκύσει περισσότερες μελέτες από ό,τι τα υπόλοιπα στην κατηγορία τους λόγω της μονοδιασποράς τους καθώς και της στενής κατανομής μεγέθους που μπορεί να επιτευχθεί με ταξινόμηση μετά τη σύνθεση. Οι τρεις κύριες τακτικές σύνθεσης που χρησιμοποιούνται για την παραγωγή MMNP είναι οι βιολογικές, οι χημικές και οι φυσικές τεχνικές. Το νικέλιο (Ni), το κοβάλτιο (Co) και ο σίδηρος (Fe) είναι τα πιο σημαντικά MMNP λόγω των υψηλών μαγνητικών ιδιοτήτων τους. Αυτά τα NP επιδεικνύουν υψηλή ικανότητα ελέγχου και προσαρμογής της σύνθεσης, του μεγέθους και του σχήματός τους σε σύγκριση με τα MMONP [5]. Τα νανοσωματίδια κράματος παρουσιάζουν δομικές ιδιότητες που είναι διαφορετικές από το υπόλοιπο εύρος δειγμάτων τους. Δεδομένου ότι το Ag έχει την υψηλότερη ηλεκτρική αγωγιμότητα μεταξύ των μεταλλικών υλικών πλήρωσης

και πολλών άλλων διαφορετικών μετάλλων, και καθώς τα οξειδία τους έχουν σχετικά καλύτερη αγωγιμότητα, οι νιφάδες Ag καταλήγουν να είναι οι επικρατέστερες επιλογές [21].

2.4.2 Ιδιότητες νανοσωματιδίων μαγνητικού οξειδίου μετάλλου για εφαρμογή υπερθερμίας.

Λόγω των μαγνητικών χαρακτηριστικών και των ευρέων εφαρμογών τους, τα νανοσωματίδια οξειδίου του σιδήρου έχουν αποκτήσει εξαιρετική σημασία. Τα σωματίδια αυτά με την κατάλληλη επιφανειακή χημεία ετοιμάζονται είτε με υγρή χημική τεχνική όπως sol-gel είτε με κolloειδής χημικές τεχνικές ή με ξηρές διαδικασίες όπως μεθόδους εναπόθεσης ατμών. Τα οξειδία του σιδήρου σε νανοκλίμακα έχουν δείξει μεγάλες δυνατότητες για τις εφαρμογές τους ως συσκευές μαγνητικής καταγραφής, χρωστικές, καταλυτικά υλικά, επιστρώσεις, προσροφητικά επεξεργασίας λυμάτων, εναλλάκτες ιόντων, αισθητήρες αερίων μαγνητικές συσκευές αποθήκευσης δεδομένων, βιοδιαχωρισμό, απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού και ως μαλακός φερρίτης [22]. Ένα από τα κύρια προβλήματα των NP οξειδίων μετάλλων που σχετίζονται με αντίθετες επιφανειακές αλληλεπιδράσεις και επιφανειακές δομές, είναι η υψηλή τάση των NP οξειδίων μετάλλων να δεσμεύονται και να συσσωρεύονται. Η χρήση παραγόντων σύζευξης είναι μια καλή εναλλακτική για να ξεπεραστεί αυτό το πρόβλημα [23].

Αυτά τα υλικά περιλαμβάνουν δύο ανόμοιες δομικές καταστάσεις οξειδωσης, συμπεριλαμβανομένων ελλείψεων ανιόντων(κενές θέσεις) και καταστάσεων κατιόντων μικτού σθένους. Αλλάζοντας αυτά τα χαρακτηριστικά (είτε ένα ή και τα δύο), μπορούν να ρυθμιστούν οι ηλεκτρικές, χημικές και μαγνητικές ιδιότητες των υλικών οξειδίου. Αυτά τα χαρακτηριστικά δείχνουν ότι τα οξειδία αντιπροσωπεύουν διαφορετικές κατηγορίες υλικών με διαφορετικές ιδιότητες που καλύπτουν σχεδόν όλες τις πτυχές της επιστήμης των υλικών, συμπεριλαμβανομένου του μαγνητισμού, της υπεραγωγιμότητας και της ημιαγωγιμότητας. Τα MMONP είναι οργανωμένα σε ανόμοιες μεταλλικές ομάδες με ιδιότητες και διαφορετικές δομές. Αυτά τα NP περιλαμβάνουν φερρίτες και οξειδία μετάλλων (για παράδειγμα οξειδία σιδήρου, οξειδίο του νικελίου και ακόμη

και μαγγανίτη στροντίου λανθανίου). Εντός των οξειδίων, τα οξείδια του σιδήρου έχουν αναγνωρισθεί ως μια από τις επικρατέστερες επιλογές για την θεραπεία υπερθερμίας λόγω του ότι διαθέτουν ποικίλα χαρακτηριστικά όπως η ελεγχόμενη εξάλειψη καρκινικών κυττάρων μέσω μαγνητικά επαγόμενης θέρμανσης [5].

Κεφάλαιο 3

Αποδοτική θεραπεία του καρκίνου με την χρήση ενός συνδυασμού υπερθερμίας, ραδιοθεραπείας και χημιοθεραπείας

Στην αρχή αυτού του μέρους υπάρχει ένας πίνακας (Πίνακας 3.1) που σχετίζεται με τις μελέτες άλλων ερευνητών που έχουν επιδείξει έναν αριθμό από τυχαία κλινικά πειράματα πάνω στην επίδραση της υπερθερμίας σε διαφορετικά είδη καρκίνων σε συνδυασμό με χημιοθεραπεία ή ραδιοθεραπεία ή και τις δύο μαζί με διάφορες άλλες μελέτες που βελτιώνονται αυτή τη στιγμή. Η επίδραση

του συνδυασμού της υπερθερμίας και της ραδιοθεραπείας είναι η πιο σημαντική για την τρέχουσα εφαρμογή. Παρόλαυτα , αυτό δεν είναι πρακτικό σε κλινικές πρακτικές. Έχουν βρεθεί πολυάριθμα είδη αλληλεπίδρασης της θερμότητας με χημειοθεραπευτικά φάρμακα, όπως συμπεριφορά κατωφλίου (δοξορουβικίνη), υπερ-προσθετικά (αλκυλιωτικοί παράγοντες, ενώσεις πλατίνας) και προσθετικά (φθοροουρακίλη, ταξάνες και αλκαλοειδή βίνκα) ή ανεξάρτητα [9]. Η συνεργική επίδραση της υπερθερμίας στους 42-43 °C ενώ συνδυάζεται με ακτινοθεραπεία είναι καλά αναγνωρισμένη στην ανθρώπινη χειρουργική και, επιπλέον, έχουν περιγραφεί τα βελτιωτικά της αποτελέσματα με πολλά κυτταροτοξικά φάρμακα όπως η πακλιταξέλη, η ταξάνη ή η ντοσεταξέλη [24]. Μια μέθοδος έκφρασης της βελτίωσης της χημειοθεραπείας ή της ακτινοθεραπείας είναι μέσω της αναλογίας θερμικής βελτίωσης (TER), όπου TER είναι η αναλογία φαρμάκου ή απλώς η δόση ακτινοβολίας που απαιτείται για να φτάσει το τελικό σημείο στη δόση του φαρμάκου ή της ακτινοβολίας σε συνδυασμό με θερμότητα για να ληφθεί ένα παρόμοιο τελικό σημείο. Η υπερθερμία υποτίθεται ότι βελτιώνει την ακτινοθεραπεία μέσω της επακόλουθης αδρανοποίησης των πρωτεϊνών και της μετουσίωσης των πρωτεϊνών που εμπλέκονται στην επιδιόρθωση του DNA [7].

Type of cancer	Treatment method	Results	Refs.
Ν3 Μεταστάσεις καρκινώματος των κυττάρων του τραχήλου της μήτρας	Ακτινοθεραπεία + υπερθερμία	Παρόμοιες οξείες τοξικότητες μεταξύ ελέγχου και πειραματικού σκέλους	Valdagni 1988 (Valdagni et al., 1988)
Καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου	Ακτινοθεραπεία + υπερθερμία	3 από τους 33 ασθενείς στο πειραματικό σκέλος εμφάνισαν τοπικό ερύθημα και οίδημα προσώπου	Datta 1990 (Datta et al., 1990)
Καρκίνος του ορθού	Προεγχειρητική ακτινοθεραπεία και υπερθερμία	Συγκρίσιμες μετεγχειρητικές επιπλοκές μεταξύ ελέγχου και πειραματικού βραχίονα	Berdov 1990 (Berdov and Menteshashvili, 1990)
Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας	Ακτινοθεραπεία + υπερθερμία	Καμία σημαντική τοξικότητα από υπερθερμία	Sharma 1991 (Sharma et al., 1991)
Επιφανειακοί Όγκοι	Ακτινοθεραπεία + υπερθερμία	30% συχνότητα εμφάνισης θερμικών φυσαλίδων στο πειραματικό σκέλος	Perez 1991 (Perez et al., 1991)
Καρκίνος του μαστού	Ακτινοθεραπεία + υπερθερμία	Πιο οξείες τοξικότητες στο πειραματικό σκέλος: Φουσκάλες: 11% έναντι 2% Έλκος 7% έναντι 2% Νέκρωση 7% έναντι 1% Συγκρίσιμα ποσοστά όψιμης τοξικότητας μεταξύ του μάρτυρα και του πειραματικού σκέλους	Vernon 1996* (Vernon et al., 1996)
Μεταστατικό κακοήγη μελάνωμα	Ακτινοθεραπεία + υπερθερμία	Παρόμοιες οξείες ή όψιμες αντιδράσεις ακτινοβολίας σε μάρτυρα και πειραματικό σκέλος	Overgaard 1996 (Overgaard et al., 1996)
Υποτροπιάζοντες όγκοι	Διάμεση ακτινοθεραπεία	Παρόμοια τοξικότητα μεταξύ ελέγχου και	Emami 1996

Type of cancer	Treatment method	Results	Refs.
	+ υπερθερμία	πειραματικού βραχίονα	(Emam i et al., 1996)
Μυοδιηθητικός καρκίνος της ουροδόχου κύστης	Ακτινοθεραπεία + υπερθερμία	Περιπτώσεις εγκαυμάτων στον πειραματικό βραχίονα Παρόμοια ποσοστά καθυστερημένων τοξικών επιδράσεων ακτινοβολίας μεταξύ ελέγχου και πειραματικού βραχίονα	Van der Zee 2000
Καρκίνωμα τραχήλου της μήτρας	Ακτινοθεραπεία εξωτερικής δέσμης + ενδοκοιλιακή βραχυθεραπεία υψηλής δόσης + υπερθερμία	Παρόμοια ποσοστά οξείας ή όψιμης τοξικότητας μεταξύ του σκέλους ελέγχου και του πειραματικού σκέλους	Harima 2001 (Harim a et al., 2001)
Πάχος από την επιφάνεια του σώματος	Υπερθερμία + ακτινοθεραπεία	Θερμικά εγκαύματα βαθμού 1 και 2 41% στον πειραματικό βραχίονα 4% στον βραχίονα ελέγχου Θερμικά εγκαύματα βαθμού 3 5% για πειραματικό σκέλος 2% στον καθετήρα του βραχίονα ελέγχου 11% (χρησιμοποιείται για την παρακολούθηση της θερμοκρασίας) που σχετίζονται με παρενέργειες για πειραματικό σκέλος 2% για το σκέλος ελέγχου	Jones 2005 (Jones et al., 2005)
Τοπικά προχωρημένος καρκίνος του τραχήλου της μήτρας	Ακτινοθεραπεία + υπερθερμία	Παρόμοια ποσοστά όψιμης τοξικότητας μεταξύ ελέγχου και πειραματικού σκέλους	Franck ena 2008 (Franck ena et al., 2008)
Καρκίνωμα στοματικής	Ακτινοθεραπεία + υπερθερμία	Συγκρίσιμες οξείες και όψιμες τοξικότητες	Huilgol 2010

Type of cancer	Treatment method	Results	Refs.
κοιλότητας		μεταξύ ελέγχου και πειραματικού βραχίονα, εκτός από τη συνολική αύξηση των θερμικών εγκαυμάτων στο πειραματικό σκέλος	(Huilgo l et al., 2010)
Κακοήθη μελάνωμα των άκρων	Τοπική εκτομή και περιφερειακός λεμφαδενικός καθαρισμός + υπερθερμία	Υψηλότερα ποσοστά αναστρέψιμων μετεγχειρητικών επιπλοκών στο πειραματικό σκέλος	Ghussen 1984 (Ghussen et al., 1984)
Υποτροπιάζον κακοήθη μελάνωμα των άκρων	Χειρουργική + περιφερειακή υπερθερμική αιμάτωση	Υψηλότερα ποσοστά μετεγχειρητικών επιπλοκών στον πειραματικό βραχίονα	Hafstrom 1991 (Hafstrom et al., 1991)
Καρκίνος στομάχου	Χειρουργική + συνεχής υπερθερμική	Υψηλότερα ποσοστά παροδικών μη φυσιολογικών προφίλ αίματος μετά από χειρουργική επέμβαση στο πειραματικό σκέλος	Hamazoe 1994 (Hamazoe et al., 1994)
Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα θωρακικού οισοφάγου	Υπερθερμία + Οισοφαγεκτομή	Παρόμοια ποσοστά τοξικότητας μεταξύ ελέγχου και πειραματικού σκέλους	Sugimachi 1994 (Sugimachi et al., 1994)
Πρωτοπαθές δερματικό μελάνωμα	Ευρεία εκτομή και μεμονωμένη αιμάτωση άκρου με μελφαλάνη και ήπια υπερθερμία	Υψηλότερα ποσοστά παροδικής μετεγχειρητικής τοξικότητας στο πειραματικό σκέλος	Koops 1998 (Koops et al., 1998)
Καρκίνος παχέος εντέρου	Κυτταρομειωτική χειρουργική, διεγχειρητική υπερθερμική ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία + επικουρική συστηματική χημειοθεραπεία.	Τοξικότητα υψηλότερη για το πειραματικό σκέλος συμπεριλαμβανομένων 3 από 54 ασθενείς στο πειραματικό σκέλος που πεθαίνουν από κοιλιακή σήψη	Verwaal 2008 (Verwaal et al., 2008)

Type of cancer	Treatment method	Results	Refs.
Καρκίνος ουροδόχου κύστης	Πειραματικό σκέλος: Διουρηθρική εκτομή + υπερθερμία	Παρόμοια ποσοστά οξείας και όψιμης τοξικότητας μεταξύ ελέγχου και πειραματικού σκέλους	Colombo 2010 (Colombo et al., 2011)
Καρκίνος της ουροδόχου κύστης	Υπερθερμία + Χημειοθεραπεία	Μιτομυκίνη C + Ομάδα υπερθερμίας που σχετίζεται με λιγότερη συχνουρία, νυκτουρία, ακράτεια, αιματουρία, πυρετό, κόπωση και αρθραλγία αλλά περισσότερες δυσκολίες καθετηριασμού, στενώσεις ουρήθρας, αντίδραση ιστού της ουροδόχου κύστης, σπασμούς της ουροδόχου κύστης, πόνο στην ουροδόχο κύστη, Αλλεργίες	Arends 2016 (Arends et al., 2016)

Πίνακας 4.1: Επίδραση της υπερθερμίας, μόνη της ή με συνδυαστικές μεθόδους, πάνω σε διάφορα είδη καρκίνων

Ο συνδυασμός της νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας και συνδυαστικής θεραπείας με καρβοπλατίνη και δίοδο λείσερ για ρετινοβλαστωματα επιτρέπει την χορήγηση πιο επιθετικών θεραπειών όπως η εκπυρήνωση και η εξωτερική ακτινοβολία[25]. Η HT που χρησιμοποιείται μόνη της ή σε συνδυασμό με άλλες καρκινικές θεραπείες είναι συνήθως καλά ανεκτή, και μερικές φορές εαν η θερμοκρασία δεν ξεπερνάει τους 44 βαθμούς C , επηρεάζει και τους συνήθεις ιστούς. Υψηλότερες θερμικές εναποθέσεις μπορεί να προκαλέσουν εγκαύματα, φουσκάλες, νέκρωση ή πόνο. Στην περίπτωση των μεθόδων αιμάτωσης, μπορεί να εμφανιστεί πρήξιμο στον θερμαινόμενο ιστό η και ισχαιμία λόγω θρόμβων στο αίμα ή αιμορραγίας. Γενικά οι θερμικές παρενέργειες είναι στιγμιαίες [6].

Ο χαρακτηρισμός των πλεονεκτημάτων της προσθήκης της υπερθερμίας σε συνήθως κλασματοποιημένη ριζική ακτινοβολία ,χωρίς αύξηση στις οξείες

παρενέργειες της ακτινοβολίας σε μια ομάδα ασθενών με σταθερούς πλακώδεις αδένες στο λαιμό N3 (TNM- UICC) από πρωτογενείς όγκους κεφαλής και τραχήλου. Οι δύο κύριοι τελικοί στόχοι αυτής της εξέτασης ήταν να μελετηθούν τα ποσοστά τοπικού ελέγχου που αξιολογήθηκαν σε ένα διάστημα τριών μηνών που ακολούθησε το τέλος της συνδυαστικής και η αξιολόγηση της κλινικής αποτελεσματικότητας ενός περιορισμένου αριθμού θερμικών συνεδριών σε ομάδα ασθενών ομοιογενούς ως προς την τοποθεσία (λεμφαδένες, λαιμός) και την ιστολογία των πλακωδών κυττάρων. Αυτές οι μελέτες επιβεβαίωσαν ότι η υπερθερμία σε συνδυασμό με μια πλήρης δόση κλασματοποιημένης ακτινοβολίας βελτιώνει σημαντικά την πιθανότητα ενός αρχικού τοπικού έλεγχου των σταθερών κόμβων N3 στον λαιμό, χωρίς να δείχνει οξεία αύξηση της τοπικής τοξικότητας [26].

Σε ένα άλλο εγχείρημα, 65 ασθενείς συμμετείχαν σε ένα τυχαίο κλινικό πείραμα για την εκτίμηση και αξιολόγηση της αποδοτικότητας της τοπικής υπερθερμίας, ως έναν παράγοντα ραδιοθεραπείας στην αντιμετώπιση των καρκίνων του λαιμού και του κεφαλιού. Με την χρήση μιας διαθερμικής μονάδας ραδιοσυχνότητας 27-12MHz , δημιουργήθηκε υπερθερμία στους 42-43 C. Στους ασθενείς που τους χορηγήθηκε θερμοραδιοθεραπεία παρατηρήθηκε έντονα αυξημένος βαθμός ανακούφισης σε σχέση με τους ασθενείς που χρησιμοποιήθηκε μόνο ραδιοθεραπεία. Συνεπώς ,η καλύτερη αντίδραση , υποκειμενικά και αντικειμενικά, το καλύτερο ποσοστό επιβίωσης και η μικρότερη συχνότητα επιπλοκών καθιστούν την χρήση της τοπικής υπερθερμίας ιδιαίτερα ευνοϊκή μαζί με την ραδιοθεραπεία.[27]

Σε μια άλλη ερευνητική μελέτη, αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα της τοπικής υπερθερμίας σε 56 ασθενείς με προχωρημένου σταδίου καρκίνο του ορθού (T4N0M0).Η υπερθερμία σε συνδυασμό με την ακτινοβολική θεραπεία μπορεί να βελτιώσει αισθητά την ευκολία αφαιρέσης των όγκων. Η συσκευή με την χρήση μια ενδοκοιλιακής κεραίας παρέχει θερμότητα στους ιστούς του όγκου σε διαφορετικά βάθη, ενώ ταυτόχρονα αποφεύγει την υπερβολική θέση των γειτονικών φυσιολογικών ιστών. Αυτή η μελέτη επιβεβαίωσε πως σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένα καρκινώματα του ορθού, και χωρίς αντενδείξεις για χειρουργική επέμβαση, η θερμοραδιοθεραπεία θα πρέπει να χρησιμοποιείται για

την αύξηση της ευκολίας αφαίρεσης των όγκων [28].

Σε άλλη μελέτη, επιλέχθηκαν τυχαία 50 ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Είκοσι πέντε ασθενείς (ομάδα I) υποβλήθηκαν σε θεραπεία μόνο με ριζική ακτινοβολία και οι υπόλοιποι 25 ασθενείς (ομάδα II) υποβλήθηκαν και σε τοπική υπερθερμία εκτός από τη ριζική ακτινογραφία. Οι ασθενείς που χορηγήθηκαν θεραπεία με τοπική θερμοραδιοθεραπεία παρουσίασαν υψηλότερο ποσοστό απομακρυσμένων μεταστάσεων σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ακτινοβολία. Δεδομένου ότι η υπερθερμία αλληλεπιδρά συνεργιστικά με τη χημειοθεραπεία και την ακτινοθεραπεία, η πρόσθεση αυτών των τεχνικών με τα κυτταροτοξικά τους αποτελέσματα αποτρέπει την αύξηση της μακρινών μεταστάσεων που προκαλείται από την υπερθερμία [29].

Σε μια έρευνα, συνολικά 307 ασθενείς με επιφανειακούς μετρήσιμους όγκους συμμετείχαν σε ένα πρωτόκολλο Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), που συμπεριλάμβανε τη κλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία, είτε μόνη είτε αμέσως μετά από υπερθερμία (42,5°C, 45-60 λεπτά). Στο 30% των τραυματισμών που αντιμετωπίστηκαν με ακτινοθεραπεία (RT) και στο 32% αυτών που έλαβαν RT και θερμότητα ταυτόχρονα, παρατηρήθηκε συνολική πλήρης ανταπόκριση (CR). Το υψηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης σε ασθενείς με μικρότερους τραυματισμούς μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι αυτοί οι όγκοι θερμαίνονται ευκολότερα. Εμφανίστηκαν προβλήματα με την απόκριση του όγκου στην υπερθέρμανση σε μεγαλύτερους τραυματισμούς και την περιορισμένη ικανότητα της παρούσας θερμομετρίας να χαρτογραφεί την κατανομή θερμοκρασίας σε έναν όγκο. Η όψιμη και η οξεία τοξικότητα και στα δύο σκέλη θεραπείας ήταν συγκρίσιμες, εκτός από τη συνολική εμφάνιση 30% θερμικών φουσαλίδων στους θερμαινόμενους όγκους [30].

Σε άλλη έρευνα, από τους συνολικά 134 ασθενείς με μεταστατικές αλλοιώσεις υποτροπιάζοντος κακοήθους μελανώματος, οι 70 τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν μόνο ακτινοθεραπεία. Η ακτινοβολία δόθηκε με ηλεκτρόνια ή φωτόνια υψηλής τάσης. Η υπερθερμία ενίσχυσε σημαντικά τον τοπικό έλεγχο του όγκου όταν εφαρμόστηκε συνδυαστικά με λίγα μεγάλα κλάσματα ακτινοβολίας στη θεραπεία του κακοήθους μελανώματος. Επιπλέον, η δόση ακτινοβολίας και

το μέγεθος του όγκου βρέθηκαν να έχουν σημαντική προγνωστική σημασία. Η υπερθερμία δεν επιδείνωσε τις πρώιμες και τις μεταγενέστερες επιπλοκές της ακτινοβολίας, λόγω της ενεργούς ψύξης του δέρματος. Συγκεκριμένα, η επιτυχής τοπική θεραπεία σε ασθενείς με λίγες ή μερικές μεμονωμένες μεταστατικές κακοήθεις κακώσεις μελανώματος μπορεί να είναι θεραπευτική σε σχεδόν τους μισούς από αυτούς τους ασθενείς [31].

Σε μια άλλη ερευνητική μελέτη, στο πλαίσιο του ελεγχου σε προσβάσιμους τραυματισμούς σε σύγκριση με τη διάμεση ακτινοθεραπεία (IRT) μόνο, η διάμεση θερμική ακτινοθεραπεία (ITRT) βελτιώνει την υποχώρηση του όγκου και καθορίζει τις επιπλοκές του δέρματος και των μαλακών ιστών με οποιαδήποτε μέθοδο. Η λειτουργία της διάμεσης υπερθερμίας σε αυτή τη τυχαιοποιημένη εκπαίδευση, δεν εμφάνισε πρόσθετα ευεργετικά αποτελέσματα σε σχέση με την αποκλειστική χρήση διάμεσης ακτινοθεραπείας. Η στοχευμένη παροχή υπερθερμίας παραμένει ένα σημαντικό πρόβλημα. Τα οφέλη της ακτινοθεραπείας ως μεθόδου στην υπερθερμία έχουν αποδειχθεί σε κλινικές δοκιμές και έχει επίσης επωμιστεί σημαντική επιτυχία στη δοσιμετρία [32].

Παρά τη μεγάλη πρόοδο στην ακτινοθεραπεία όγκων, σε μια έρευνα, τα ποσοστά τοπικού ελέγχου μετά από ακτινοθεραπεία για τοπικά προχωρημένους όγκους του ορθού, της ουροδόχου κύστης και του τραχήλου της μήτρας είναι απογοητευτικά. Έτσι, για αυτόν τον λόγο διερευνήθηκε η επίδραση της προσθήκης υπερθερμίας στην τυπική ακτινοθεραπεία. Η σισπλατίνη και η συνδυασμένη ακτινοθεραπεία για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας αύξησαν τα ποσοστά επιτυχούς καταπολέμησης της νόσου και της συνολικής επιβίωσης. Στη συνέχεια, το προτέρημα της χρήσης της υπερθερμίας έναντι της σισπλατίνης στη θεραπεία του όγκου του τραχήλου της μήτρας είναι η ασφάλεια, καθώς και, οι μελέτες έδειξαν ότι η συχνότητα ακτινοθεραπείας δεν προκάλεσε παρενέργειες, συμπεριλαμβανομένης της τοξικότητας. Ένα λογικό επόμενο στάδιο θα ήταν η χρήση των τριών θεραπειών μαζί σε αυτούς τους όγκους. Η υπερθερμία σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία είναι χρήσιμη για ασθενείς με προχωρημένους όγκους του τραχήλου της μήτρας, ιδιαίτερα για προχωρημένους όγκους της πυέλου [33]. Σε μια άλλη έρευνα, η επίδραση της θερμικής ακτινοθεραπείας στη θεραπεία των καρκινωμάτων του τραχήλου της μήτρας

αναφέρθηκε ότι είναι πολύ ζωτικής σημασίας και διερευνήθηκε επίσης η κλινική ανταπόκριση με ραδιοθεραπεία ή θερμική ακτινοθεραπεία. Οι ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία στις ακόλουθες δύο ομάδες: την ομάδα θερμικής ακτινοθεραπείας (TRT), η οποία διεξήγε τρεις συνεδρίες υπερθερμίας εκτός από την ακτινοθεραπεία, και την ομάδα ακτινοθεραπείας (RT), η οποία χρησιμοποίησε αποκλειστικά ακτινοθεραπεία. Η TRT παρουσιάστηκε ότι είναι πιο αποτελεσματική στη θεραπεία ασθενών με καρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας σε σύγκριση με τη συμβατική RT. Επιπλέον, η TRT ήταν καλά ανεκτή και είχε κατάλληλη τοξικότητα [34]. Σε μια άλλη έρευνα, τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές έδειξαν ότι η υπερθερμία (HT) θα μπορούσε να βελτιώσει την απόκριση στην ακτινοβολία. Η συμπληρωματική υπερθερμία με θερμική δόση υψηλότερη από 10 CEM 43 °C T90 παρέχει ένα σημαντικό πλεονέκτημα τοπικού ελέγχου σε ασθενείς με επιφανειακούς όγκους που λαμβάνουν ακτινοθεραπεία. Αυτή η δοκιμή σχεδιάστηκε για να ελέγξει εάν μια θερμική δόση υψηλότερη από 10 CEM 43 °C T90 έχει ως αποτέλεσμα ενισχυμένη συνολική απόκριση και διάρκεια τοπικού ελέγχου σε σύγκριση με μια θερμική δόση ≤ 1 CEM 43 °C T90. Η συμπληρωματική υπερθερμία με θερμική δόση υψηλότερη από 10 CEM 43 °C T90 προσφέρει ένα σημαντικό πλεονέκτημα τοπικού ελέγχου σε ασθενείς με επιφανειακούς όγκους που λαμβάνουν ακτινοθεραπεία [35].

Σε μια μελέτη που αναφέρθηκε ότι εξετάστηκε το ποσοστό τοπικής απογοήτευσης σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, ο συνδυασμός της RT με την υπερθερμία (HT) ενίσχυσε τα ποσοστά τοπικού ελέγχου. Η RT έγινε σε μια μέση συνολική δόση 68 Gy. Η HT προγραμματιζόταν μία φορά την εβδομάδα. Ο πρωταρχικός τελικός στόχος ήταν ο τοπικός έλεγχος. Για τον τοπικά προχωρημένο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, η προσθήκη HT στην RT προκάλεσε μακροπρόθεσμη σημαντική ανάπτυξη στον τοπικό έλεγχο και την επιβίωση χωρίς αυξανόμενη μεταγενέστερη τοξικότητα. Αυτή η συνδυασμένη θεραπεία θα πρέπει να μελετηθεί για ασθενείς που δεν ενδείκνυται να υποβληθούν σε χημειοθεραπεία [36]. Πάνω σε αυτό το θέμα, άλλοι ερευνητές έχουν την χρήση συνεχής υπερθερμικής περιτοναϊκής αιμάτωσης (CHPP) που περιέχει 10 pg/l μιτομυκίνη C, ως τρόπο για ενδοπεριτοναϊκή θερμοχημειοθεραπεία. Στην τεχνική που χρησιμοποιείται για το CHPP, η θερμότητα που αποστέλλεται σε βαθύτερες τοποθεσίες εξαρτάται μόνο

από τη θερμική αγωγιμότητα, με αποτέλεσμα αυτό το τμήμα να θερμαίνεται σε μια αποτελεσματική θερμοκρασία συγκριτικά με το επιφανειακό στρώμα. Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η CHPP είναι αποτελεσματική στη διακοπή της περιτοναϊκής υποτροπής του γαστρικού καρκίνου με οροθετική εισβολή, η οποία είναι πολύ πιθανό να επανεμφανιστεί στο περιτόναιο [37]. Σε άλλη έρευνα, εξετάστηκαν ασθενείς με ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα του θωρακικού οισοφάγου σε συνδυασμό είτε με είτε χωρίς υπερθερμία. Οι κλινικές και παθολογικές επιδράσεις ήταν αποδεκτές στην ομάδα υπερθερμίας σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις με προχωρημένο καρκίνο του οισοφάγου [38].

Οι ασθενείς με πρωτοπαθές δερματικό μελάνωμα πάχους 1,5 mm διατρέχουν μεγάλο κίνδυνο να εμφανίσουν τοπικές μικρομεταστάσεις κατά το στάδιο της αρχικής χειρουργικής θεραπείας. Προτάθηκε η διεξαγωγή μιας μελέτης φάσης για να αξιολογηθεί εάν η προφυλακτική μεμονωμένη αιμάτωση άκρων (ILP) θα μπορούσε να αποτρέψει τις μικρομεταστάσεις τοπικά. Δεν υπήρχε κέρδος από την ILP όσον αφορά το χρόνο μέχρι την απομακρυσμένη μετάσταση ή την επιβίωση. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν υψηλότερες μετά την ILP, παρόλα αυτά παροδικές στους περισσότερους ασθενείς. Η προφυλακτική ILP με μελφαλάνη δεν μπορεί να προταθεί ως βοηθός στην τυπική χειρουργική επέμβαση στο υψηλού κινδύνου πρωτοπαθές μελάνωμα των άκρων [39].

Οι Franckena και et al. επιβεβαίωσαν ότι η θεραπεία της περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης βασίζεται στην κυτταρομείωση του καρκίνου του παχέος εντέρου μετά από υπερθερμική ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία, σε συνδυασμό με βοηθητική χημειοθεραπεία. Αυτή η τυχαιοποιημένη δοκιμή δείχνει ότι η κυτταρομείωση μετά από υπερθερμική ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία (HIPEC) προσθέτει σημαντικό χρόνο επιβίωσης σε ασθενείς που επηρεάζονται από περιτοναϊκή καρκινωμάτωση του παχέος εντέρου [40]. Επίσης, σε άλλη έρευνα, καταδείχθηκε ότι τα δεδομένα μακροπρόθεσμης αποτελεσματικότητας της ενδοκυστεϊκής θερμικής χημειοθεραπείας μόνης ή με μιτομυκίνη-C τυχαία μπορούν να εφαρμοστούν σε ασθενείς με μη μυοδιηθητικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης ως συμπληρωματική θεραπεία μετά από πλήρη διουρηθρική εκτομή. Για τον τοπικά προχωρημένο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, η

προσθήκη HT στην RT προκάλεσε μια μακροπρόθεσμη σημαντική εξέλιξη στον τοπικό έλεγχο και την επιβίωση χωρίς αυξημένη μεταγενέστερη τοξικότητα. Αυτή η συνδυασμένη θεραπεία θα πρέπει να προσαρμόζεται για ασθενείς που δεν είναι σε θέση να λάβουν χημειοθεραπεία [41].

Αυτή η δοκιμή εξέτασε τυχαίοποιημένα τον ενδιάμεσο επιθετικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης. Η τεχνική χρησιμοποίησε το σύστημα Synergo, το οποίο χρησιμοποιεί έναν καθετήρα μιας χρήσης με κύματα ραδιοσυχνοτήτων για να θερμάνει ό,τι έχει ενσταλάξει στους 42 °C περίπου. Συνέκριναν 24 μήνες επιβίωση χωρίς υποτροπή (RFS) με χημειοϋπερθερμία (CHT) έναντι θεραπείας με βάκιλο Calmette-Guerin (BCG). Σύμφωνα με αυτά τα δεδομένα, η θεραπεία CHT φαίνεται να είναι ασφαλής και έχει υψηλότερο RFS 24 μηνών από τη θεραπεία BCG [42].

Κεφάλαιο 4

Εφαρμόσιμα μαγνητικά νανοσωματίδια για την υπερθερμία.

Σε ένα ερευνητικό έργο, μελετήθηκε η σύνθεση και ο χαρακτηρισμός των διλειτουργικών μαγνητικών νανοσωματιδίων (BMNPs) που αποτελούν ένα καρβοξυλικό τμήμα για τη δόμηση φαρμάκων και ένα αμινικό τμήμα για τη στόχευση φαρμάκων φολικού οξέος. Τα BMNPs παρασκευάστηκαν εισάγοντας βιοενεργά μόρια κυστεΐνης στην επιφάνεια μαγνητικών νανοσωματιδίων Fe₃O₄ (UMNPs), επικαλυμμένων με ενδεκενοϊκό οξύ μέσω αντίδρασης επιλογής θειόλης-ενίου και στη συνέχεια συζεύχθηκε φολικό οξύ με αυτά τα BMNP μέσω αντίδρασης σύζευξης EDC-NHS. Το μέσο μέγεθος αυτών των νανοφορέων είναι 10 nm και έχουν χαρακτηριστικό μετατροπής φορτίου, εξαρτώμενο από το pH και χαρακτηριστική πρωτεϊνική αντίσταση υπό φυσιολογικό μέσο. Αυτοί οι νανοφορείς εμφανίζουν σημαντική χημική συγγένεια φόρτωσης για το DOX, βασική κυτταρική εσωτερίκευση και εξαρτώμενη από το pH απελευθέρωσή. Ειδικά, η επιφανειακή τροποποίηση των MNP Fe₃O₄ με φολικό οξύ διευκολύνει την αντίληψη καρκινικών κυττάρων που υπερπολλαπλασιάζονται στους υποδοχείς φολικού οξέος [43].

Μια άλλη έρευνα ενδιαφέρθηκε κυρίως για την παρασκευή ενός

νανορευστού βασισμένο στο παραφινέλαιο που περιέχει μεταβλητά ποσοστά νανοσωματιδίων Fe-Ni μεγέθους (≤ 15 nm) και τη μελέτη της μαγνητορρολογικής τους απόδοσης. Τα αποτελέσματα εξέφρασαν τη μεγάλη επίδραση του μαγνητικού πεδίου και της συγκέντρωσης σωματιδίων στην τάση διαρροής και το ιξώδες. Η καλύτερη τιμή συγκέντρωσης σωματιδίων λαμβάνεται ως 10 wt % Fe-Ni εντός εύρους πυκνότητας μαγνητικής ροής 0-1,2 T. Το μέγιστο ιξώδες και η τάση διαρροής που επιτυγχάνεται για το 10 % wt των νανοσωματιδίων Fe-Ni είναι 2910 Pa και 240 Pa αντίστοιχα σε μαγνητικό πεδίο 1 T [44].

Μαγνητικά νανοσωματίδια φερρίτη κοβαλτίου συντέθηκαν υδροχημικά, χρησιμοποιώντας σταθερά άλατα σιδήρου και κοβαλτίου, με ελαϊκό οξύ ως επιφανειοδραστικό. Το μέγεθος των νανοσωματιδίων αυξάνεται γραμμικά με το χρόνο και τη θερμοκρασία ανόπτησης, πιθανότατα λόγω της συνένωσης που αυξάνεται ταυτόχρονα με την θερμοκρασία της ανόπτησης. Ένας πολύ μεγάλος καταναγκασμός (10,5 kOe) παρατηρείται κατά την ψύξη στα 77K, ενώ κάτω από περίπου 260K, ανιχνεύονται τυπικά φαινόμενα αποκλεισμού. Η ροπή υψηλού πεδίου ανιχνεύεται μικρή για μικρότερα σωματίδια και πλησιάζει τη μαζική τιμή για τα μεγάλα σωματίδια [45].

Η επιστημονική αξιολόγηση των χημικά ανοργάνωτων FCC-φάσης FePt MNP ως θερμαντικά στοιχεία στη μαγνητική υπερθερμία, πραγματοποιείται με την ένωση της εξίσωσης μεταφοράς βιοθερμότητας στο μοντέλο παραγωγής θερμότητας. Ως αποτέλεσμα, τα FCC FePt MNP δημιουργούνται με μεγαλύτερη ικανότητα θέρμανσης σε σύγκριση με άλλα MNP όπως ο μαγνητίτης. Ως εκ τούτου, αναμένεται κύρια μείωση των δόσεων των MNPs. Ωστόσο, υπάρχει μία ζήτηση για τη σύνθεση μεγαλύτερων FePt MNP από 6 nm για τη χρήση τους στην υπερθερμία [46].

Τα επικαλυμμένα με χιτοζάνη νανοσωματίδια MnFe₂O₄ (Chitosan-MnFe₂O₄) δημιουργήθηκαν ως αποτελεσματικό μαγνητικό πρόσθετο για την υπερθερμική θεραπεία του καρκίνου. Οι επιφανειακές τροποποιήσεις με χιτοζάνη και DMSA απέδωσαν εξαιρετικά σταθερούς και διασπειρόμενους στο νερό υπερπαραμαγνητικούς νανοκύβους οξειδίου του σιδήρου, με ελάχιστες κυτταροτοξικές επιδράσεις στα κύτταρα. Τα νανοσωματίδια χιτοζάνης-

MnFe₂O₄ έδειξαν ανώτερη ικανότητα μαγνητικής θέρμανσης από τα εμπορικά νανοσωματίδια οξειδίου του σιδήρου (Feridex). Έτσι, τα νανοσωματίδια Chitosan-MnFe₂O₄ με υψηλή θερμική ικανότητα και βιοσυμβατότητα ,μπορούν να είναι ένας αποτελεσματικός παράγοντας νανομεσολαβησης για τον καρκίνο [47]. Ένα μαγνητικά βιοαποδομήσιμο σύστημα διαχωρισμού πρωτεϊνών ,που συνδυάζει πυρήνες σιδηρομαγνητικού μαγνητίτη και νανοσωματίδια NiO, τοποθετείται σε ένα μεσοπορώδες κέλυφος πυριτίας με περιοχή υψηλής επιφάνειας. Τα ορατά νανοσωματίδια NiO δημιουργούν μια επιλεκτική προσρόφηση πρωτεΐνης με ετικέτα His από το διάλυμα μικτής πρωτεΐνης και ο μαγνητικός πυρήνας επιτρέπει στα σωματίδια να διαχωριστούν από το διάλυμα μέσω της εφαρμογής ενός εξωτερικού μαγνητικού πεδίου. Αυτό το νέο σύστημα μαγνητικού διαχωρισμού μπορεί να εξαλείψει το πρόβλημα της χαμηλής μαγνητικής ροπής που εμφάνισαν προηγούμενα συστήματα μαγνητικού διαχωρισμού από μαγνητικά νανοσωματίδια.[48]

Τα νανοσωματίδια φερρίτη κοβαλτίου (CoFe₂O₄) συντέθηκαν με υδροθερμικό-χημικό τρόπο και μεταχείριση ανόπτησης. Επιβεβαιώθηκε ότι τα χαρακτηριστικά των προϊόντων εξαρτώνται από τη συνύπαρξη των μορίων κάλυψης στα διαλύματα των αντιδρώντων και τη θερμοκρασία ανόπτησης. Τα συντιθέμενα νανοσωματίδια μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε διάφορες τεχνολογικές εφαρμογές όπως μαγνητικά ρευστά, υλικά χαμηλών απωλειών σε υψηλότερες συχνότητες και ως μαλακοί μαγνήτες [49].

Μια σειρά από ενώσεις φερρίτη κοβαλτίου πρόσμιξης Ni με τον τύπο Ni_xCo_{1-x}Fe₂O₄ , συντέθηκε χρησιμοποιώντας υδροθερμική μέθοδο. Στην συνέχεια μελετήθηκαν η επίδραση της πρόσθεσης Ni στη δόνηση τάνυσης, την παράμετρο του πλέγματος και τη μαγνήτιση των δειγμάτων. Τα μέσα μεγέθη των σωματιδίων είναι μεταξύ 30 και 35 nm με στενή κατανομή μεγέθους μαζί με νανοκρυστάλλους που σχηματίζουν κανονικά οκτάεδρα. Το κέλυφος έχει μικρότερη μαγνήτιση σε σύγκριση με τον πυρήνα λόγω της κλειστής δομής του κελύφους του Ni²⁺ , και η μαγνήτιση αυτής της ζώνης μειώνεται με την αυξανόμενη συγκέντρωση προσμίξεων [50]. Μια μοναδική τεχνική ανάστροφου μικκυλίου έχει εξελιχθεί για την οργάνωση νανοσωματιδίων σιδήρου με επίστρωση χρυσού (Fe@Au). Το μέσο μέγεθος των νανοσωματιδίων Fe@Au είναι περίπου 10 nm. Αυτά τα

νανοσωματίδια αυτοσυναρμολογούνται σε αλυσίδες σε κλίμακα micron κάτω από μαγνητικό πεδίο 0,5 T [51].

Μαγνητικά νανοσωματίδια ,υποκατεστημένου με χρώμιο , φερρίτη κοβαλτίου ($\text{CoFe}_{2-x}\text{Cr}_x\text{O}_4$) συντέθηκαν μέσω της τεχνικής συν-καταβύθισης για διάφορες συγκεντρώσεις χρωμίου (Cr) και ανόπησαν στους 600 °C για 3 ώρες. Το μέσο μέγεθος κρυσταλλίτη των νανοσωματιδίων $\text{CoFe}_{2-x}\text{Cr}_x\text{O}_4$ κυμαίνεται από 15-23 nm. Η μαγνήτιση των δειγμάτων μειώνεται με την αυξανόμενη συγκέντρωση Cr. Η διηλεκτρική μελέτη αποκαλύπτει ότι η διηλεκτρική απώλεια και η διηλεκτρική σταθερά των έτοιμων νανοσωματιδίων αυξάνονται με την άνοδο της θερμοκρασίας, ενώ και τα δύο μειώνονται με την αυξανόμενη συχνότητα. Επομένως, η υποκατάσταση Cr στα νανοσωματίδια CoFe_2O_4 , αυξάνει τον φθορισμό και τις διηλεκτρικές ιδιότητες, με βελτιωμένες τιμές για $x = 0,3$ [52]. Σε μια άλλη μελέτη για τις ενώσεις κοβαλτίου, τα νανοσωματίδια φερρίτη κοβαλτίου (CoFe_2O_4) συντίθενται με τρεις διαφορετικούς τρόπους. κατακρήμνιση, συν-κατακρήμνιση και καύση. Τα δεδομένα VSM δειγμάτων παρουσίασαν ότι η μείωση του μεγέθους των σωματιδίων οδηγεί στη μείωση της κορεσμένης μαγνήτισης. Τα H_c και M_s είναι καλύτερα στη μέθοδο ανάφλεξης και χειρότερα στον τρόπο κατακρήμνισης [53].

Σε μια άλλη μελέτη, επικαλυμμένα με GA IONP , συντέθηκαν μέσω της τεχνικής της οξειδωτικής κατακρήμνισης. Η κρυσταλλική φάση, το μέγεθος και η μορφολογία τους διερευνήθηκαν με XRD, TEM και FE-SEM, ενώ το μέγεθος κρυστάλλου των MNPs σχεδιάστηκε στα 18,24 nm. Η μαγνήτιση κορεσμού (m_s) μετρήθηκε με VSM. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης MTT σε κύτταρα L929 παρουσίασαν ότι τα συντιθέμενα MNPs είναι βιοσυμβατά. Η αποτελεσματικότητα των νανοσωματιδίων στην πρόκληση κυτταρικού θανάτου μετρήθηκε επίσης σε μια διαδικασία *in vitro* υπερθερμίας και τα ευρήματα έδειξαν ότι τα νανοσωματίδια είναι κατάλληλα για χρήση σε θεραπεία καρκίνου με βάση την υπερθερμία [54]. Τα επικαλυμμένα με χιτοζάνη μαγνητικά νανοσωματίδια (CS MNPs) παρασκευάστηκαν επί τόπου μέσω τεχνικής σταυροδέσμευσης. Σε αυτή την τεχνική, μέσω της προσρόφησης κατιονικών μορίων χιτοζάνης στην επιφάνεια ανιονικών μαγνητικών νανοσωματιδίων (MNPs) με ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις, προστίθεται τριπολυφωσφορικό (TPP) προκειμένου να

συνδεθούν με σιδηροδεσμούς τα μόρια χιτοζάνης μεταξύ τους. Αυτά τα νανοσωματίδια είναι μη κυτταροτοξικά σε καρκινικές κυτταρικές σειρές (SiHa, HeLa). Τα συντιθέμενα MNPs έχουν πολλές πιθανές εφαρμογές στη βιοϊατρική, συμπεριλαμβανομένης της απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (MRI), της στοχευμένης χορήγησης φαρμάκων και της μαγνητικής υπερθερμίας [55].

Τα μαγνητικά νανοσωματίδια Fe₃O₄ (MNPs) παρασκευάζονται με εκχύλιση από φλούδα μπανάνας plantain μέσω της βιογονικής τεχνικής. Τα Fe₃O₄ MNP έχουν εξαιρετικές μαγνητικές ιδιότητες και είναι σταθερά με μέσο μέγεθος 50 nm. Τα Fe₃O₄ MNPs διαθέτουν ζώνη επιφάνειας υψηλής BET 11,31 m²/g. Ως εκ τούτου, τα MNP Fe₃O₄ χρησιμοποιούνται για ιατρικές (υπερθερμία) και προσροφητικές εφαρμογές [56]. Το β-CD που μοσχεύτηκε σε Fe₃O₄ MNP, συντέθηκε και επιβεβαιώθηκε από τα αποτελέσματα των αναλύσεων των FTIR, XRD, TGA και SEM. Η απόδοσή τους ως καταλύτες μεταφοράς φάσης στερεού-υγρού, για αντιδράσεις υποκατάστασης της πυρηνόφιλης σε βενζυλαλογονίδια σε νερό, επίσης εξετάστηκε. Ο νανομαγνητικός καταλύτης θα μπορούσε να διαχωριστεί από το διάλυμα μέσω της εφαρμογής ενός εξωτερικού μαγνήτη, επιτρέποντας την άμεση επαναχρησιμοποίηση και ανάκτηση του για ιατρικές εφαρμογές (υπερθερμία) [57].

Τα MNP παρασκευάστηκαν με τη μέθοδο της ελεγχόμενης συνδυαστικής κατακρήμνισης υπό αέριο N₂ και στη συνέχεια η επιφάνειά τους βελτιώθηκε με κιτρικό τρινάτριο για να φτάσουν σε σωματίδια με μεγαλύτερη διασπορά. Στη συνέχεια, νανოსύνθετα πυρήνα/κέλυφος μαγνητίτη-πυριτίου συντέθηκαν μέσω μιας μεθόδου sol-gel, και χρήση μαγνητικού ρευστού με ηλεκτροστατικά σταθεροποιημένα MNPs ως σπόρους. Οι μαγνητικές μελέτες δείχνουν ότι τα νανοσωματίδια Fe₃O₄ παραμένουν υπερπαραμαγνητικά και μετά την επικάλυψη τους με πυρίτιο, αν και οι τιμές Ms είναι σαφώς μικρότερες από τα ανεπεξέργαστα MNP. Αυτά τα νανοςύνθετα πυρήνα/κέλυφος προσφέρουν υψηλές δυνατότητες για διάφορες ανόμοιες βιοϊατρικές εφαρμογές λόγω της υπερπαραμαγνητικής ιδιότητας του μαγνητίτη και των μοναδικών ιδιοτήτων του πυριτίου [58].

Σε μια μελέτη, κάποια συστήματα νανοσωματιδίων συνδεόμενα με φυλλικό

οξύ, (FADF) παρασκευάστηκαν επιτυχώς μέσω φόρτωσης Doxorubicin σε νανοσωματίδια Fe_3O_4 επικαλυμμένα με αλγινικό. Τα νανο συστήματα προσαρμόστηκαν με επιτυχία σε μικρό μέγεθος, μαγνήτιση υψηλού κορεσμού και υψηλή φόρτωση φαρμάκων. Οι πυρήνες σωματιδίων Fe_3O_4 Nano καθιστούν διαθέσιμη τη μαγνητική επαγωγική ικανότητα θέρμανσης που επιτρέπει σε αυτό το σύστημα να θεραπεύει τα καρκινικά κύτταρα μέσω υπερθερμίας και ενεργής απελευθέρωσης φαρμάκου [59].

Σε μια έρευνα, παρασκευασμένα υπερπαραμαγνητικά νανοσωματίδια οξειδίου του σιδήρου (SPIONs) σιλιανοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας 3-αμινοπροπυλοτριμεθοξυσιλάνιο (APS) ως παράγοντα σύζευξης. Στη συνέχεια, τα SPION-PEG συζεύχθηκαν με το Herceptin (HER) για να καταλήξουν SPION-PEG-HER. Το μέγεθος των ελκτικών λειτουργικών νανοσωματιδίων ήταν κάτω από 100 nm. Η βιοσυμβατότητα των SPIONs-PEG-HER αξιολογήθηκε *in vitro* σε MDA-MB-231 (ανθρώπινα κύτταρα καρκίνου μαστού, HER-), HSF-1184 (ανθρώπινα κύτταρα ινοβλαστών δέρματος), SK-BR-3 (ανθρώπινα κύτταρα καρκίνου μαστού, HER+) και κυτταρικές σειρές MDA-MB-468 (ανθρώπινα κύτταρα καρκίνου του μαστού, HER-) πραγματοποιώντας δοκιμές trypan blue και MTT. Τα SPIONs-PEG-HER μπορούν να επιλεγούν ως επιθυμητό βιοϋλικό για βιοϊατρικές εφαρμογές, κυρίως για μαγνητική υπερθερμία [60].

Σε μια άλλη έρευνα, αναπτύχθηκε ένα βιοσυμβατό και σταθερής στόχευσης CFNs@PEG-FA. Τα αρχικά παρασκευασμένα νανοσωματίδια φερριτική κοβαλτίου (CFNs) υποβλήθηκαν σε επεξεργασία με πολυ (αιθυλενογλυκόλη) (PEG) προκειμένου να αυξηθεί η βιοσυμβατότητα των CFN. Οι ληφθείσες μετρήσεις έδειξαν ότι το PEG συνδέθηκε αποτελεσματικά με την επιφάνεια των ενεργοποιημένων CFN. Τέλος, στην τελευταία φάση της σύνθεσης, το φολικό οξύ (FA) συζεύχθηκε με τα PEGylated νανοσωματίδια ως παράγοντας στόχευσης στους υποδοχείς FA που εκφράζονται σε καρκινικά κύτταρα FAR +. Η μέση διάμετρος των λειτουργικών νανοσωματιδίων ήταν <100 nm. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το CFNs@PEG-FA αποτελούν ένα πιθανό βιοϋλικό για χρήση σε βιοϊατρικές δοκιμές, κυρίως μαγνητική υπερθερμία [61].

Σε ένα πρόσφατο έργο, αναφέρεται η εφαρμογή, ο χαρακτηρισμός και η

παρασκευή συζευγμένων νανοσωματιδίων φερρίτη κοβαλτίου επικαλυμμένων με CaCO_3 με παπαΐνη (PA) (CFNs-PA CaCO_3). Η παπαΐνη προσαρτήθηκε ομοιοπολικά σε νανοσωματίδια φερρίτη σιλανισμένου κοβαλτίου (CFNs-APS) και στη συνέχεια επικαλύφθηκε με ισχυρό CaCO_3 ευαίσθητο στο pH. Η *in vitro* αξιολόγηση έδειξε ότι τα CFNs-PA- CaCO_3 παρουσιάζουν μια εντυπωσιακή βιοσυμβατότητα σε επαφή με RBCs, WBCs και PRP, και βρέθηκε υψηλής ποιότητας πρόσληψη με κύτταρα MDA-MB-231. Επίσης, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα CFNs-PA είχαν υψηλότερες κυτταροτοξικές επιδράσεις σε σύγκριση με το καθαρό PA. Ως εκ τούτου, μπορεί να ειπωθεί ότι τα CFNs-PA- CaCO_3 αποτελούν μια καλή επιλογή για χρήση στη θεραπεία του καρκίνου λόγω της ευέλικτης φύσης τέτοιων φορέων Nano και μπορούν να τροποποιηθούν επιφανειακά για να προσφέρουν βελτιωμένη ικανότητα στόχευσης [62].

Σε ένα άλλο εγχείρημα, παρασκευάστηκαν νανοσωματίδια NiFe_2O_4 με τρόπο συνδυαστικής κατακρήμνισης στην κλίμακα των 8-28 nm. Οι αναλύσεις περίθλασης ακτίνων X (XRD) και ηλεκτρονικού μικροσκοπίου μετάδοσης (TEM) καταδεικνύουν τον σχηματισμό μονοφασικών νανοσωματιδίων φερρίτη νικελίου στην περιοχή 8-28 nm, ανάλογα με τη θερμοκρασία ανόπτησης των δειγμάτων μέσω της σύνθεσης. Το μέγεθος των σωματιδίων αυξάνεται γραμμικά με τη θερμοκρασία ανόπτησης, πιθανότατα λόγω της αντίστοιχης αύξησης της συνένωσης. Η μικρότερη τιμή του MS για μικρότερα σωματίδια , αποδόθηκε στο μεγαλύτερο ποσοστό των επιφανειακών περιστροφών σε αυτά τα νανοσωματίδια που τείνουν να είναι σε κατάσταση κλίσης, σαν γυαλί περιστροφής ή σαν νεκρό στρώμα με μικρότερη καθαρή ροπή [[63], [64], [65]]. Για να εξεταστεί η αποτελεσματικότητα της θεραπείας του καρκίνου με υπερθερμία μαγνητικού υγρού, χρησιμοποιήθηκαν νανοσωματίδια $\text{Fe}_{0,5}\text{Zn}_{0,5}\text{Fe}_2\text{O}_4$ (FNPs) για την εφαρμογή εξωτερικού μαγνητικού πεδίου ($f = 515 \text{ kHz}$, $H = 100$) σε ποντίκια που φέρουν εμφυτευμένο όγκο. Τα νανοσωματίδια είναι βιοσυμβατά και έχουν κατάλληλο μέγεθος για βιοϊατρικά αιτήματα [66].

Σωματίδια οξειδίου του σιδήρου περίπου 10 nm , σχεδιάστηκαν με κατάλληλα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά μέσω μιας οικονομικής, βιοσυμβατής χημικής συν-καθίζησης Fe^{2+} και Fe^{3+} σε διάλυμα αμμωνίας, για τις ανάγκες της υπερθερμίας. Για τη σταθεροποίηση του συμπλέγματος των σωματιδίων

μαγνητική χρησιμοποιήθηκε κιτρικό οξύ. Μαγνητικές μετρήσεις έδειξαν ότι η μαγνήτιση κορεσμού των νανοσωματιδίων ήταν 74 emu/g και τα νανοσωματίδια ήταν υπερπαραμαγνητικά σε θερμοκρασία δωματίου. Έχουμε επίσης αναλύσει τις δυνατότητες αυτών των σωματιδίων στην υπερθερμία μέσω του προσδιορισμού του συγκεκριμένου ρυθμού απορρόφησης, η αύξηση της θερμοκρασίας (ΔT) των σωματιδίων ήταν 37 °C. Αυτά τα ferro fluids με υψηλό όγκο αυτοθέρμανσης είναι ένας καλός υποψήφιος για χρήση θεραπείας υπερθερμίας στον καρκίνο [67]. Οι διαφορετικοί τύποι MNP για την εφαρμογή Υπερθερμίας που συζητούνται σε αυτό το μέρος συνοψίζονται στον **Πίνακα 4.1**

MNPs	Synthetic method	Average crystallite sizes	Coating	Conjugating agent for targeted drug therapy	Refs
Fe ₃ O ₄	Chemical	10 nm	Cysteine molecules	Folic acid	[43]
Fe-Ni	Simple chemical reduction	≤15 nm	Surfactant	-	[44]
CoFe ₂ O ₄	Wet chemical	Small enough particles	Oleic acid	-	[45]
FePt	chemical	≤20 nm	-	-	[46]
MnFe ₂ O ₄	Thermal decomposition	≤100 nm	Chitosan	DMSA	[47]
NiO	Hydrothermal	2.9 nm	Silica	-	[48]
CoFe ₂ O ₄	Hydrothermal-chemical	narrow	-	-	[49]
Ni _x Co _{1-x} Fe ₂ O	Hydrothermal	30-35 nm	-	-	[50]
Fe @Au	Reverse micelle	10 nm	-	-	[51]
CoFe _{2-x} Cr _x O ₄	Co-precipitation	15-23 nm	-	-	[52]
CoFe ₂ O ₄	Co-precipitation, and precipitation.	69.5, 49.5 and 34.7 nm for combustion, coprecipitation, and precipitation methods, respectively.	-	-	[53]
Iron oxide	Oxidative precipitation	18.24 nm	Glycyrrhizic acid	-	[54]
Iron oxide	Cross-linking	18 nm	Chitosan	-	[55]
Fe ₃ O ₄	Biogenic	50 nm	-	-	[56]

Fe ₃ O ₄	Chemical co-precipitation	62 nm	-	β-cyclodextrin	[56]
Fe ₃ O ₄	Co-precipitation	5 to ~24 nm	Silica	-	[58]
Fe ₃ O ₄	Co-precipitation	15 nm	Alginate solution	Doxorubicin	[59]
Iron oxide	Co-precipitation	9 nm and 17 nm	PEG	-	[60]
Cobalt ferrite	Co-precipitation	150 nm	Poly(Ethylene Glycol)	Folic acid	[61]
Cobalt ferrite	Co-precipitation	10-150 nm	CaCO ₃	Papain	[62]
NiFe ₂ O ₄	Co-precipitation	~11 nm	Sodium dodecyl	-	[63]
Fe ₃ O ₄	core-shell	nanometer	silica	b-cyclodextrin	[64]
Fe ₃ O ₄	Chemical co-precipitation	20 nm	silica	b-cyclodextrin	[65]
Fe _{0.5} Zn _{0.5} Fe ₂ O ₄	precipitation	11.5-22.5 nm	dextrin	-	[66]
iron oxide	co-precipitation	10 nm	-	citric acid	[67]
Co _{1-x} Zn _x Fe ₂ O ₄	Modified Stöber	1.386 Å	Silica	-	[68]
Iron Oxide	Reversible addition fragmentation chain transfer polymerization	10 nm	Monodisperse Biotinylated p(NIPAAm)	Streptavidin	[69]
Ferrous oxide	Coprecipitation chemical	9 nm	Lauric acid	-	[70]
Cobalt ferrite	Sonochemical & co-precipitation	40-50 nm	PAA	-	[71]
Ferrite hybrid	Co-precipitation	740 nm	HAp	-	[72]
Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ @APG-F	Solvothermal reduction	100-120 nm	Silica	FITC	[73]
Fe ₃ O ₄	co-precipitation	140 nm	polymer	cationic albumin	[74]
iron oxide	co-precipitation	10 nm	-	polyethylene glycol	[75]
Fe ₃ O ₄	co-precipitation	10 nm		polyethylene glycol	[76]
ε-Fe ₂ O ₃	sol-gel	~20 nm	P4VP-b-P	PEG	[77]
Iron Oxide	Rietveld	170 nm	La _{0.7} Sr _{0.3} MnO ₃	AlexaFluor 488	[78]

Πίνακας 4.1: Διαφορετικοί τύποι MNP για την εφαρμογή Υπερθερμίας

Κεφάλαιο 5

Μαγνητική υπερθερμία: Πρόοδοι, προκλήσεις και ευκαιρίες

5.1 Προκλήσεις

Οι κύριες προκλήσεις αυτής της νέας θεραπείας του καρκίνου είναι η βελτίωση της θερμαντικής ισχύος αυτού του είδους νανοσωματιδίων και ο έλεγχος της τοπικής θερμοκρασίας του όγκου. Αυτοί οι παράγοντες της υπερθερμίας προέρχονται ουσιαστικά από τα μαγνητικά νανοσωματίδια καθώς και από το μαγνητικό πεδίο. Έτσι, η αποτελεσματικότητα της μαγνητικής υπερθερμίας εξαρτάται κυρίως από τον κατάλληλο προσδιορισμό των χαρακτηριστικών τους. Τα προβλήματα της Υπερθερμίας περιλαμβάνουν την αδυναμία αποτροπής υπερθέρμανσης στην περιοχή του όγκου σε βάθος και την ετερογενή κατανομή θερμοκρασίας στον όγκο. [5].

Προκειμένου η μαγνητική υπερθερμία να αφαιρέσει με επιτυχία τον καρκίνο, πρέπει να μπορεί κανείς να εκπέμψει τοπικά αρκετή θερμότητα που να ξεπεράσει τις απώλειες λόγω της αγωγιμότητας στον περιβάλλοντα ιστό και της αιμάτωσης του αίματος. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί μέσω της βελτιστοποίησης των ιδιοτήτων διασποράς ενέργειας των σωματιδίων, και ταυτόχρονα ,εργασίας

στις υψηλότερες επιτρεπόμενες καταστάσεις εναλλασσόμενου μαγνητικού πεδίου και μεγιστοποίησης της ποσότητας σωματιδίων που μπορούν να εναποτεθούν στον στοχευόμενο ιστό με ενεργή και παθητική στόχευση. Για να είναι επιτυχής αυτή η μέθοδος, τα MNP πρέπει να είναι αρκετά μεγάλα ώστε να αποφεύγεται η νεφρική κάθαρση (45,5 nm), αλλά και αρκετά μικρά ώστε να αποφεύγουν το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα (200 nm). Ομοίως, τα σωματίδια θα πρέπει να έχουν συμβατή επιφανειακή χημεία για να αποφευχθεί η προσρόφηση των πρωτεϊνών του πλάσματος που μπορεί να επηρεάσει τη μοίρα των νανοσωματιδίων και τη μεταφορά in vivo [79].

Η επιλογή του κατάλληλου φαρμάκου για τη μεταφορά θερμότητας στον όγκο είναι ένα σημαντικό και προκλητικό θέμα στην υπερθερμία. Ανόμοιες πηγές ενέργειας χρησιμοποιούνται επί του παρόντος για τη θέρμανση του όγκου και περιλαμβάνουν πηγές ραδιοσυχνοτήτων, λέιζερ, μικροκυμάτων και υπερήχους. Η συμβατική υπερθερμία παράγει μια διαβάθμιση θερμοκρασίας με μέγιστο στην επιφάνεια του σώματος που μειώνεται αμέσως με την απόσταση από την εξωτερική πηγή (υπερθερμία από έξω προς τα μέσα). Σε αυτό το είδος υπερθερμίας, η πλειονότητα της ενέργειας εκφυλίζεται στους υγιείς ιστούς που βρίσκονται κατά μήκος της διαδρομής της εξωτερικής ακτινοβολίας. Κατά συνέπεια, δεν συμβαίνει καμία θερμική διάκριση μεταξύ του στοχευόμενου ιστού και των γύρω φυσιολογικών ιστών και αυτή η μη επιλεκτικότητα στη θέρμανση των ιστών μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές παρενέργειες [8]. Επειδή το υδροδυναμικό μέγεθος των νανοσωματιδίων είναι τόσο σημαντικό για τη μεταφορά τους μέσω της αγγείωσης του όγκου και για την εξασφάλιση μεγάλου χρόνου κυκλοφορίας του αίματος, είναι επιτακτική ανάγκη να προωθηθούν πλατφόρμες MNP που αντιστέκονται στη συσσωμάτωση στη σύνθετη βιολογική θέση, που χαρακτηρίζεται από υψηλή ιοντική ισχύ, παρουσία ειδών με υψηλή συγγένεια για την επιφάνεια του οξειδίου του σιδήρου και μεγάλως συγκεντρώσεων βιομακρομορίων όπως οι πρωτεΐνες [79].

Οι φυσικοί περιορισμοί της υπερθερμίας ήταν ότι παρόλο που τα εναλλασσόμενα μαγνητικά πεδία προκαλούν ρεύματα στροβιλισμού σε οποιοδήποτε αγώγιμο αγωγό, οδηγώντας σε θέρμανση του περιβάλλοντος, αυτός ο μηχανισμός παραγωγής θερμότητας είναι ακατάλληλος για τη θέρμανση

των νανοσωματιδίων για δύο λόγους. Πρώτον, η αγωγιμότητα των μαγνητικών οξειδίων που είναι πολύ κατάλληλα για MNP, είναι αρκετά χαμηλή. Δεύτερον, ακόμη και για μεταλλικά σωματίδια που είναι ηλεκτρικά αγωγιμα, το ηλεκτρικό πεδίο λόγω των μικρών δακτυλίων ροής στροβιλισμού στα νανοσωματίδια, είναι μικρό. Όταν τα μαγνητικά πεδία αλλάζουν με τη θερμότητα, τα σωματίδια in vivo, όχι μόνο καταστρέφουν τον καρκινικό ιστό, αλλά επίσης η θερμότητα μπορεί να βλάψει τον υγιή ιστό λόγω των ρευμάτων σκόνης. Προτείνεται ότι όσο μικρότερα είναι τα μεγέθη του πηνίου, τόσο πιο συγκεντρωμένο είναι το μαγνητικό πεδίο που μπορεί να οδηγήσει αυτή η ύλη για την ελαχιστοποίηση των δινορευμάτων στον όγκο ή στον υγιή ιστό [80].

Ένα υψηλής συχνότητας εναλλασσόμενο μαγνητικό πεδίο κυττάρων που καλύπτει τα MNP στα λυσοσώματά τους, δημιουργεί υπερθερμία νανοκλίμακας στην επιφάνεια των MNP, που οδηγεί στην ενεργοποίηση των οδών σηματοδότησης θανάτου που προέρχονται από το εσωτερικό των λυσοσωμάτων. Στη διακύμανση της υπερθερμίας του μαγνητικού υγρού που παρουσιάζεται με μη στοχευμένα SPION που εγχέονται απευθείας σε καρκίνους του προστάτη και του γλοιομάτος, η στοχευμένη υπερθερμία νανοκλίμακας χρειάζεται ελάχιστες ποσότητες MNP, με αποτέλεσμα αυτή η μέθοδος να είναι μια προσροφητική θεραπευτική επιλογή [81].

Εκτός από τις επιδράσεις της ροής στροβιλισμού, οι νευρικές διεγέρσεις συμβαίνουν επίσης αυτόματα σε ζωντανούς ιστούς. Αυτά τα ερεθίσματα δημιουργούν επαγόμενα δυναμικά στα νευρικά κύτταρα και μπορούν να προκαλέσουν πλασματικό πόνο και ανεξέλεγκτη κίνηση των άκρων, κυρίως όταν η συχνότητα είναι κάτω από 100 kHz. Εκτός από τους περιορισμούς της προσβάσιμης ειδικής θερμικής ισχύος του MNP λόγω των ιατρικών περιορισμών για την έκθεση του σώματος σε εναλλασσόμενα μαγνητικά πεδία, η απόδοση της υπερθερμίας είναι περιορισμένη σε όγκους που δεν είναι πολύ μικροί σε μέγεθος. Ο λόγος για αυτόν τον περιορισμό είναι η αυξανόμενη αναλογία επιφάνειας προς όγκο με τη μείωση του μεγέθους του όγκου, που προκαλεί ισχυρότερη διάχυση της παραγόμενης θερμότητας στον υγιή ιστό και επομένως χαμηλότερη θερμοκρασία μέσα στον όγκο. Επιβεβαιώθηκε ότι οι μεγαλύτεροι όγκοι χρειάζονται μικρότερη δόση θερμότητας για να λάβουν τη στοχευμένη

θερμοκρασία [80]. Εκτός της φύσης του μαγνητικού πυρήνα MNP, ένα κρίσιμο χαρακτηριστικό στη στρατηγική της στοχευμένης υπερθερμίας νανοκλίμακας είναι ο σχεδιασμός του τμήματος στόχευσης των MNP. Υπό αυτή την έννοια, οι αυξητικοί παράγοντες και οι υποδοχείς για πεπτιδικές ορμόνες ως υποτροπιάζον καρκινικός δείκτης καθώς και η μεταμόσχευση πεπτιδίων σε MNPs, αντιπροσωπεύουν έναν συνηθισμένο τρόπο στόχευσης MNP σε όγκους. Η μεταμόσχευση πεπτιδίων των MNPs υποδηλώνει ένα μεγάλο φάσμα πιθανοτήτων [81]. Ένα άλλο πρόβλημα είναι πώς να χορηγηθεί σωστά το σύμπλεγμα νανοσωματιδίων στον όγκο. Κανονικά, είναι δύσκολο να επιτευχθεί μια στενά ομοιογενής κατανομή των νανοσωματιδίων εντός του όγκου του όγκου. Ο καλύτερος τρόπος χορήγησης φαίνεται να είναι η αργή έγχυση πολλαπλών σημείων στον όγκο του όγκου [80].

5.2 Μαγνητικά νανοσωματίδια (MNPs)

Τα μαγνητικά νανοσωματίδια (MNPs) αποτελούν ένα θέμα αυξανόμενης προσοχής στην ογκολογία. Πραγματικά, τα MNP επιτρέπουν τη μαγνητική τομογραφία κακοηθειών και όταν εκτίθενται σε ένα εναλλασσόμενο μαγνητικό πεδίο υψηλής συχνότητας, δημιουργούν υπερθερμία. Τα υπερπαραμαγνητικά νανοσωματίδια οξειδίου του σιδήρου (SPION) έχουν χρησιμοποιηθεί ως παράγοντας αντίθεσης για την απεικόνιση μαγνητικής τομογραφίας σπλήνας, ήπατος και λεμφαδένων. Σε τέτοιες κλινικές εφαρμογές, λόγω της σύλληψης από το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα, τα SPION που χορηγούνται ενδοφλεβίως συσσωρεύονται κατά προτίμηση σε κακοήθεις ιστούς. Συνδεδετικά μόρια που γνωρίζουν βιολογικούς δείκτες του όγκου είναι τόσο μεταμοσχευμένα στην επιφάνεια του MNP έτσι ώστε τα MNP που εγχύονται ενδοφλεβίως να μπορούν να φτάσουν στα καρκινικά κύτταρα και να συγκεντρωθούν σε αυτά [81]. Οι επιφανειακές τροποποιήσεις των υδρόφοβων νανοσωματιδίων με βιοσυμβατά και υδρόφιλα υλικά, είναι απαραίτητες για τη μετατροπή τους σε υδατοδιαλυτά νανοσωματίδια, ενώ η κολλοειδής σταθερότητα των υδατοδιαλυτών νανοσωματιδίων θα μπορούσε να αναβαθμιστεί. Επιπλέον, η τροποποίηση της επιφάνειας με προ-λειτουργικές επικαλύψεις επιτρέπει την προώθηση μεγαλύτερης λειτουργικότητας των νανοσωματιδίων με βιομόρια, που θα μπορούσαν να βελτιώσουν πολλαπλές λειτουργίες, όπως η αυξανόμενη

επιλεκτικότητα κυτταρικής στόχευσης, η επισήμανση βαφής και η θεραπευτική παροχή. Συνοπτικά, οι πιο δημόσιες προσεγγίσεις τροποποίησης της επιφάνειας των μαγνητικών νανοσωματιδίων χρησιμοποιούν είτε ανταλλαγή ,είτε προσθήκη συνδέτη. Στις τακτικές προσθήκης συνδέτη, τα νανοσωματίδια τείνουν να πλησιάζουν στο νερό μετά την προσθήκη αμφίφιλων μορίων, είτε επιφανειοδραστικών είτε πολυμερών, μέσω υδρόφοβης αλληλεπίδρασης μεταξύ υδρόφοβων τμημάτων αμφιφιλικών μορίων και προϋπαρχουσών υδρόφοβων μακρών αλυσίδων στην επιφάνεια των νανοσωματιδίων. Η προσθήκη βιομορίων όπως αντισώματος, μικρού μορίου, πεπτιδίου και απταμερούς στην επιφάνεια των μαγνητικών νανοσωματιδίων μπορεί να προωθήσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας υπερθερμίας μέσω της βελτιωμένης περιέργης επισήμανσης βιολειτουργικών νανοσωματιδίων σε ιστούς και καρκινικά κύτταρα χωρίς να επηρεάζει το κοντινό υγιές περιβάλλον [82].

5.3 Συμπεράσματα

Ο κύριος σκοπός της υπερθερμίας στην αντιμετώπιση του καρκίνου είναι η αύξηση της θερμοκρασίας του στόχου, από τους 42 στους 44 °C. Η μαγνητική υπερθερμία χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με νανοσωματίδια ως θερμικοί μεσολαβητές στη θεραπεία του καρκίνου. Οι κύριες προκλήσεις της μαγνητικής υπερθερμίας είναι η αύξηση της θερμαντικής ισχύος των νανοσωματιδίων και ο έλεγχος της τοπικής θερμοκρασίας του όγκου. Έχει επίσης επιβλαβείς παρενέργειες που επηρεάζουν τους περιβάλλοντες υγιείς ιστούς που πρέπει να ξεπεραστούν.

Κεφάλαιο 6

Δισδιάστατο μαγνητικό σωματίδιο σε πραγματικό χρόνο. Απεικόνιση για Ηλεκτρομαγνητική Πλοήγηση σε Στοχευμένη Παράδοση φαρμάκων

Τα μαγνητικά νανοσωματίδια (Magnetic Nanoparticles - MNPs) είναι αποτελεσματικοί φορείς φαρμάκων. Με τη χρήση ηλεκτρομαγνητικών ενεργοποιούμενων συστημάτων, τα MNP μπορούν να ελεγχθούν μη επεμβατικά σε ένα αγγειακό δίκτυο για στοχευμένη χορήγηση φαρμάκων (targeted drug delivery - TDD). Παρόλο που τα φάρμακα μπορούν να φτάσουν στη θέση-στόχο τους μέσω σχημάτων σύλληψης MNPs από μόνιμους μαγνήτες, τα φάρμακα που παραδίδονται σε μη στοχευόμενες περιοχές μπορεί να επηρεάσουν υγιείς ιστούς και να προκαλέσουν ανεπιθύμητες παρενέργειες. Η παρακολούθηση σε πραγματικό χρόνο των MNP μπορεί να βελτιώσει την αποτελεσματικότητα στόχευσης των συστημάτων TDD. Για τον σκοπό αυτό ένα δισδιάστατο (2D) σχήμα παρακολούθησης σε πραγματικό χρόνο έχει αναπτυχθεί για ένα σύστημα καθοδήγησης MNP. Τα σωματίδια Resonist με διάμετρο 45 έως 65 nm (πυρήνας 5 nm) μπορούν να παρακολουθούνται σε πραγματικό χρόνο (ρυθμός

ενημέρωσης=2Hz) σε 2D. Το προτεινόμενο σύστημα παρακολούθησης 2D επιτρέπει τη δυναμική παρακολούθηση των MNP κατά τη διάρκεια του TDD και καθιστά πιο εφικτή την πλοήγηση που βασίζεται σε απεικόνιση μαγνητικών σωματιδίων.

6.1 Εισαγωγή στην πλοήγηση των MNP

Τα μαγνητικά νανοσωματίδια (MNPs) είναι αποτελεσματικοί φορείς φαρμάκων που μπορούν να προσφέρουν τη βέλτιστη δόση ενός φαρμάκου σε μια στοχευμένη περιοχή βαθιά στο σώμα και υπόσχονται τη θεραπεία σοβαρών ασθενειών. Παρά τις σημαντικές βελτιώσεις στον σύγχρονο σχεδιασμό φαρμάκων [83,84], λείπει η απαιτούμενη ακρίβεια στόχευσης, που προκαλεί ανεπιθύμητες παρενέργειες. Ένα σύστημα μαγνητικής απελευθέρωσης φαρμάκων (MDD) έχει αναπτυχθεί και αναλύεται πιο κάτω για να προσθέτει φάρμακα στα MNP και στη συνέχεια να εφαρμόζει μαγνητικά πεδία για τη συγκέντρωσή τους σε θέσεις ασθένειας, όπως συμπαγείς όγκους, περιοχές μόλυνσης ή θρόμβους αίματος [85,86]. Ωστόσο, η ακριβής πλοήγηση των νανοφορέων σε ένα αγγειακό σύστημα παραμένει μια σημαντική πρόκληση.

Για να επιτευχθεί ένα σύστημα διεύθυνσης μικροσωματιδίων υψηλής απόδοσης, αναπτύχθηκαν μαγνητικά συστήματα πολλαπλών πηνίων [87-89]. Η ιδέα της χρήσης μιας συνάρτησης πεδίου (FF) για την καθοδήγηση νανοσωματιδίων και την επίλυση σωματιδίων-αγγείων εισήχθη στο [90]. Επιπλέον, η έννοια του FF βελτιώθηκε για να συμπεριλάβει το φαινόμενο των συσσωματωμένων σωματιδίων [91]. Αν και αυτά τα αποτελέσματα επιτρέπουν στα MNP να στοχεύουν τον εγκέφαλο [92], η προτεινόμενη προσέγγιση ανοιχτού βρόχου δεν εγγυάται υψηλή απόδοση στόχευσης των MDD λόγω της ανεπάρκειάς της για την παρακολούθηση των MNP.

Έχουν προταθεί αρκετές μέθοδοι ανάδρασης για στοχευμένη χορήγηση φαρμάκου (TDD), όπως η χρήση υπερήχων για τον εντοπισμό σωματιδίων μικρού μεγέθους [93] ή του μικροσκοπίου για οπτική παρακολούθηση [94].

Η πρωτοποριακή ιδέα της πλοήγησης με μαγνητικό συντονισμό (Magnetic Resonance Navigator - MRN), η οποία περιλαμβάνει ένα σχήμα ελέγχου

ανάδρασης, προτάθηκε από τους Martel et al. [95]. Το MRN επωφελείται από τη χρήση ενός συστήματος Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού (Magnetic Resonance - MRI), το οποίο είναι καλά αναπτυγμένο και εξαιρετικά σταθερό για εφαρμογές ανθρώπινης κλίμακας και έχει εφαρμοστεί με επιτυχία για την ενεργοποίηση και την παρακολούθηση των μικροσωματιδίων [96-99].

Ωστόσο, η κλίση (gradient) του μαγνητικού πεδίου για τα συστήματα MRI περιορίζεται στο μέγιστο των 400 mT/m/μo, που δεν επαρκεί για τον απομακρυσμένο έλεγχο μιας μη συνδεδεμένης συσκευής σε ανθρώπινα υγρά [100] και στα MNP [101].

Η απεικόνιση μαγνητικών σωματιδίων (Magnetic particle imaging - MPI) είναι μια γρήγορη και ευαίσθητη μέθοδος απεικόνισης που επιτρέπει τη μέτρηση της χωρικής κατανομής των MNPs [102]. Τα συστήματα MPI έχουν χωρικές αναλύσεις της κλίμακας χιλιοστών και υψηλές χρονικές αναλύσεις [102]. Τα συστήματα στόχευσης MNPs σε συστήματα MPI παρέχουν χωρικές πληροφορίες και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την οδήγηση σωματιδίων που χρησιμοποιούνται ως φορείς φαρμάκων. Η υψηλή χρονική και χωρική ανάλυση του MPI μπορεί να ικανοποιήσει τις απαιτήσεις των καρδιαγγειακών, νευρολογικών και περιφερειακών αγγειακών εφαρμογών [103].

Επιπλέον, το πεδίο υψηλής κλίσης πάνω από 1 T/m/μo επιτρέπει τη χορήγηση φαρμάκου με νανοσωματίδια σε έναν εγκέφαλο ποντικού [92]. Στο MPI, το όριο ανίχνευσης των μαγνητικών ανιχνευτών περιορίζεται λιγότερο από τα σήματα υποβάθρου του ιστού ξενιστή σε σύγκριση με τη μαγνητική τομογραφία. Με αυτόν το τρόπο μια μέθοδος ανακατασκευής εικόνας του MPI μπορεί να είναι απλούστερη από τη μαγνητική τομογραφία.[104] Επειδή το MPI σε σύγκριση με το MRI είναι ένα πιο πρόσφατο σύστημα παρακολούθησης, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες .

Το σύστημα πλοήγησης σε πραγματικό χρόνο για MNP που βασίζεται σε MPI είναι ικανό να εκτελεί εργασίες ενεργοποίησης και παρακολούθησης ταυτόχρονα. Αυτό επιτρέπει την ακριβή διεύθυνση και παρακολούθηση των MNP με υψηλή απόδοση για TDD. Ένα νέο σύστημα πλοήγησης βασισμένο σε MPI που

επιτρέπει τη διεύθυνση των MNP συνδυάζοντας τη λειτουργία ηλεκτρομαγνητικού ενεργοποιητή (EMA) και τη λειτουργία MPI εισήχθη στο [105].

Ένα μονοδιάστατο (1D) σύστημα πλοήγησης που βασίζεται σε MPI αναπτύχθηκε για την ταυτόχρονη παρακολούθηση και ενεργοποίηση των MNP [106,107]. Παρά τις βελτιώσεις στα συστήματα παρακολούθησης σε πραγματικό χρόνο για τα συστήματα MNP διεύθυνσης, τέτοια συστήματα περιορίζονται στην παρακολούθηση και τη διεύθυνση 1D. Παρόλο που είναι δύσκολο να εφαρμοστεί η λειτουργία MPI για έναν έλεγχοπλοήγησης των MNP που βασίζεται σε ανάδραση σε ένα αγγειακό δίκτυο, μπορεί να επιτρέψει στον χρήστη να παρακολουθεί τα MNP που φτάνουν σε μια επιθυμητή περιοχή μέσα στο σώμα. Μια λειτουργία παρακολούθησης για τις θέσεις των MNPs μπορεί να επηρεάσει θετικά το ποσοστό επιτυχίας στη χορήγηση φαρμάκου. Επιπλέον, μπορεί να βοηθήσει στη βελτιστοποίηση ενός συστήματος ελέγχου τροφοδοσίας [90,92], το οποίο εφαρμόζεται στα τρέχοντα συστήματα χορήγησης φαρμάκων λόγω της απλότητας υλοποίησης του.

Παρακάτω αναλύεται ένα δισδιάστατο (2D) σχήμα παρακολούθησης MPI σε πραγματικό χρόνο για τη δισδιάστατη πλοήγηση των MNP.

6.2 Δισδιάστατο σύστημα πλοήγησης MNP

Σε προηγούμενες εργασίες [106,107], αναλύεται ένα υβριδικό σύστημα πλοήγησης που αποτελείται από μία μονάδα ηλεκτρομαγνητικής ενεργοποίησης (electromagnetic actuation - EMA) και μία μονάδα λειτουργίας MPI. Η ρύθμιση πηνίου για το σύστημα πλοήγησης 2D φαίνεται στο **Σχήμα 6.1**

Στη λειτουργία EMA, τα πηνία διαφορικού ρεύματος (differential-current coils - DCC) [101] χρησιμοποιούνται για τη φόρτωση των ρευμάτων I_{EMAx1} , I_{EMAx2} και I_{EMAy1} , I_{EMAy2} για τη δημιουργία της κλίσης του μαγνητικού πεδίου στον χώρο εργασίας, που κατευθύνει τα MNP προς το πηνίο μεταφοράς ρεύματος. Ελέγχοντας το πλάτος του ρεύματος μέσα στα τέσσερα πηνία, μπορούμε να ελέγξουμε την κατεύθυνση κίνησης των MNP. Για παράδειγμα, για να

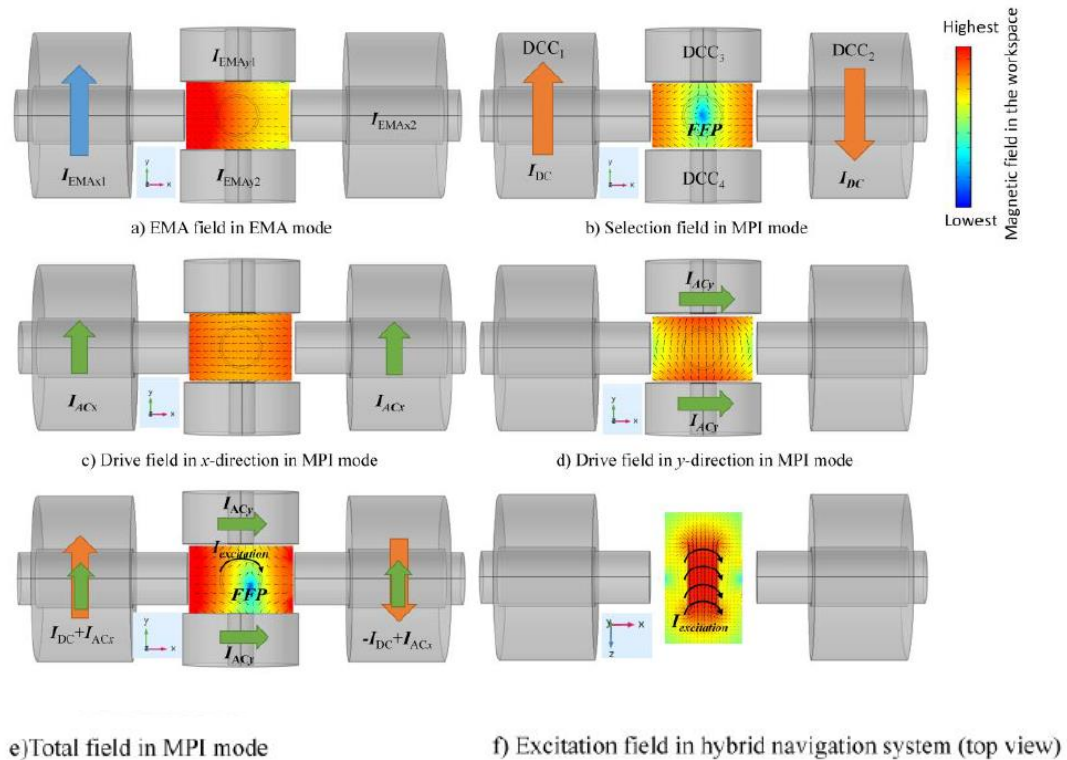
μετακινηθούν τα MNP στην αριστερή πλευρά ενός άξονα x , το ρεύμα I_{EMAX1} εφαρμόζεται στο πηνίο DCC1 του άξονα x , όπως φαίνεται στο **Σχήμα 6.1.α**.

Στη λειτουργία MPI, δύο DCC (DCC1 και DCC2) στον άξονα x φορτώνονται με ρεύματα, IDC, τα οποία έχουν ίσο πλάτος αλλά αντίθετες κατευθύνσεις για να δημιουργήσουν το πεδίο επιλογής και ένα σημείο χωρίς πεδίο (field-free point - FFP) (**Εικόνα 6.1.β**). Η κίνηση του FFP σε 2D επιτυγχάνεται με την υπέρθεση του στατικού πεδίου επιλογής και δύο χρονικά μεταβαλλόμενων πεδίων κίνησης, τα πεδία κίνησης επάγονται από τα ρεύματα I_{ACx} και I_{ACy} και τις συχνότητες f_x και f_y στα πηνία των αξόνων x και y , αντίστοιχα. Τα δύο πεδία κίνησης είναι χωρικά ομοιογενή (**Εικόνα 6.1.γ,δ**). Συνδυάζοντας τα πεδία κίνησης χαμηλής συχνότητας και το πεδίο επιλογής μέσω ενός συνόλου πηνίων (**Εικόνα 6.1.ε**), το FFP μετακινείται στο επίπεδο οπτικού πεδίου (field-of-view - FOV). Η καρτεσιανή τροχιά χρησιμοποιείται για την τροχιά FFP. Το μέγεθος της καρτεσιανής τροχιάς εξαρτάται από το πλάτος των ρευμάτων I_{ACx} και I_{ACy} .

Ένα πεδίο διέγερσης συχνότητας f_E χρησιμοποιείται για να ταλαντώσει τη μαγνήτιση των σωματιδίων και να δημιουργήσει το σήμα, όπως φαίνεται στο **Σχήμα 6.1.φ**.

Τα MPI και EMA πραγματικού χρόνου στο προτεινόμενο σύστημα πλοήγησης μπορούν να επιτευχθούν χρησιμοποιώντας ένα σχήμα πολυπλεξίας χρονικής διαίρεσης στην τοπολογία πηνίου [106,107], το οποίο συνδυάζει τις λειτουργίες EMA και MPI μέσω του χρόνου αλληλουχίας. Μια περίοδος πλοήγησης περιλαμβάνει τουλάχιστον μία περίοδο σάρωσης MPI, για τον εντοπισμό της θέσης των MNP και μία περίοδο EMA για τον έλεγχο των θέσεων τους. Στη λειτουργία EMA, η μαγνητική δύναμη είναι αρκετά υψηλή για να κατευθύνει τα MNP, τα οδηγεί όμως σε επίπεδο κορασμού. Επομένως, για να ξεκινήσει η λειτουργία MPI, τα MNP πρέπει να απομαγνητιστούν. Επιπλέον, τα ρεύματα στα πηνία δεν μπορούν να αλλάξουν αμέσως μεταξύ των λειτουργιών EMA και MPI λόγω της σύνθετης αντίστασης του πηνίου. Για αυτούς τους λόγους, μια περίοδος χαλάρωσης είναι απαραίτητη για να απομαγνητιστούν τα MNP και να αποτραπεί η αύξηση της τάσης από τα πηνία, ο χρόνος χαλάρωσης παρατείνει το χρόνο πλοήγησης ελαφρώς (0,05 δευτ.) [107]. Στη λειτουργία MPI,

το εναλλασσόμενο μαγνητικό πεδίο μπορεί να επηρεάσει τη θέση των MNP. Ωστόσο, η μαγνητική δύναμη κατά τη διάρκεια του κύκλου MPI έχει μικρή επίδραση στη θέση των MNP σε σύγκριση με αυτή στη λειτουργία EMA [105], επειδή τα πεδία κίνησης δημιουργούν μόνο μια μέση δύναμη που έχει τιμή μηδέν [109]. Επομένως, η λειτουργία MPI λειτουργεί σε περιόδους εκτός κύκλου τον κύκλο λειτουργίας ενεργοποίησης για τον έλεγχο πλοήγησης.



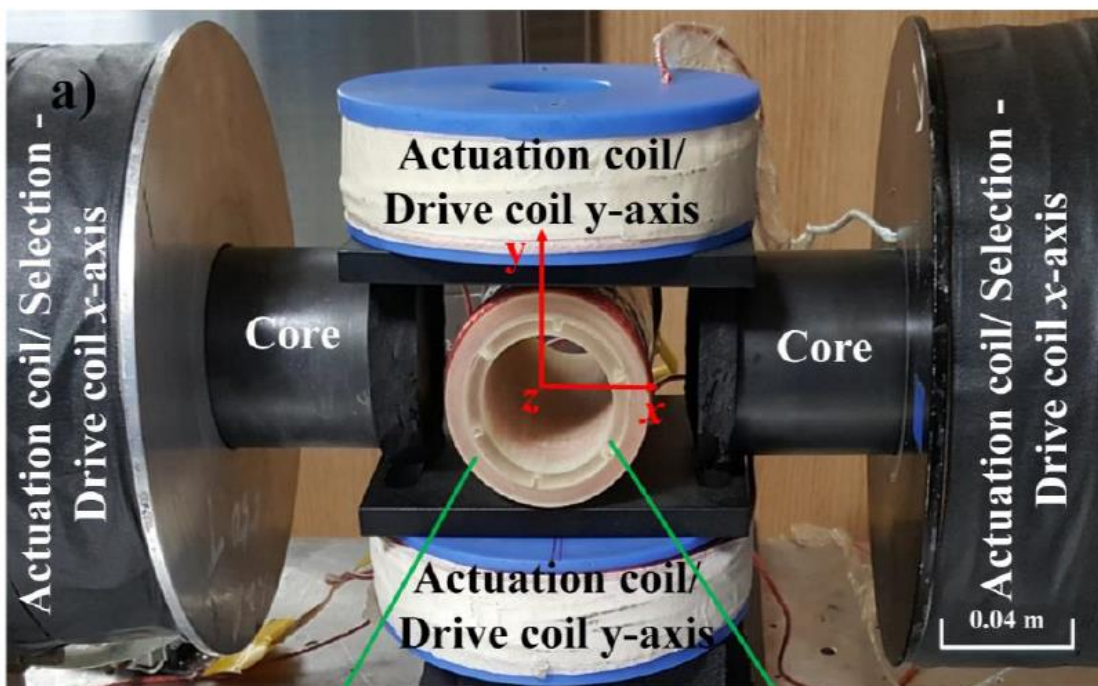
Σχήμα 6.1. Τα λειτουργικά μαγνητικά πεδία που δημιουργούνται από διαφορετικά ρεύματα στο χώρο εργασίας. Το χρώμα και το μήκος των κώνων αντιπροσωπεύουν την ένταση του πεδίου μεγέθους, ενώ η κατεύθυνση των κώνων υποδηλώνει την κατεύθυνση του πεδίου. (α) Κατά τη διάρκεια της περιόδου του ηλεκτρομαγνητικού ενεργοποιητή (EMA), το πεδίο EMA, το οποίο είναι ένα βαθμωτό πεδίο που χρησιμοποιείται για να κατευθύνει τα μαγνητικά νανοσωματίδια (MNPs) στην αριστερή πλευρά του χώρου εργασίας, επάγεται από το ρεύμα I_{EMAx1} στο πηνίο διαφορικού ρεύματος 1 (DCC1). (β) Ένα σημείο χωρίς πεδίο (FFP) βρίσκεται στο κέντρο του πεδίου επιλογής, το οποίο δημιουργείται από το ζεύγος πηνίων Maxwell (Και τα δύο πηνία στο ζεύγος πηνίων Maxwell εφαρμόζονται με το ίδιο ρεύμα IDC αλλά διαφορετική κατεύθυνση πηνίου). (γ, δ) Τα πεδία μετάδοσης κίνησης στη λειτουργία

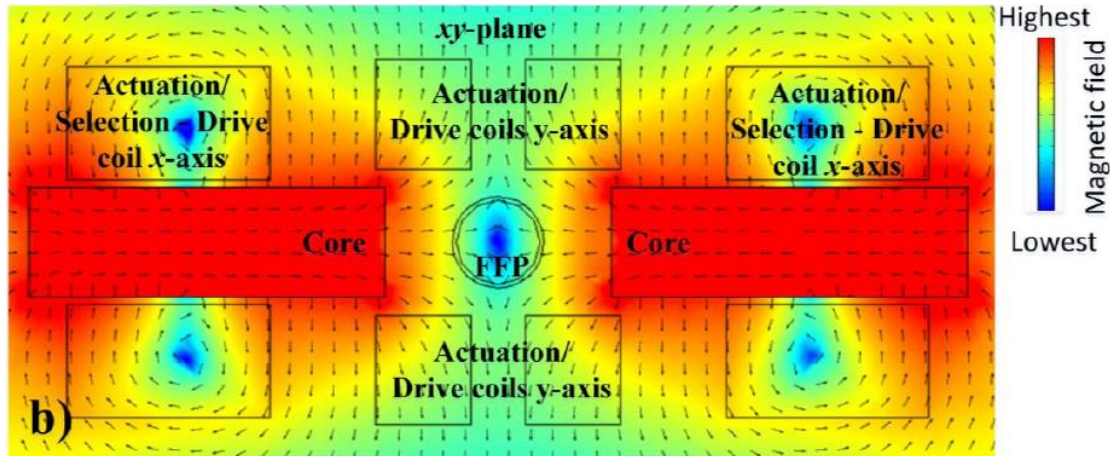
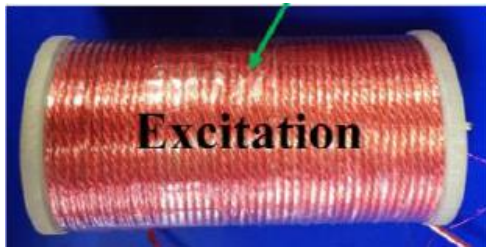
απεικόνισης μαγνητικών σωματιδίων (MPI) δημιουργούνται από χρονικά μεταβαλλόμενα πεδία κίνησης με ρεύματα I_{ACx} και I_{ACy} και συχνότητες f_x και f_y στα πηνία των αξόνων x και y , αντίστοιχα. (ε) Το συνολικό πεδίο έχει ως αποτέλεσμα λειτουργία MPI.

Η κίνηση του FFP εξαρτάται κυρίως από το πεδίο επιλογής και τα πεδία κίνησης (το IDC και το IAC εφαρμόζονται ταυτόχρονα) και το FFP κινείται στο επίπεδο $x-y$. Για να ταλαντωθεί η μαγνήτιση των σωματιδίων, δημιουργείται ένα πεδίο διέγερσης από το πηνίο διέγερσης με ρεύμα διέγερσης υψηλής συχνότητας και μικρού πλάτους. Το πλάτος του πεδίου διέγερσης είναι αρκετά μικρό ώστε να αγνοήσει την κίνηση FFP στο άξονα z . Το πεδίο διέγερσης είναι ομοιογενές, όπως φαίνεται στο (f).

Για να αυξηθεί η ανάλυση του προτεινόμενου συστήματος 2D AM MPI, το οποίο θα εξηγηθεί στην επόμενη ενότητα, προστίθενται πυρήνες σιδήρου στο πηνίο του άξονα x για να αυξηθεί η μαγνητική δύναμη στον άξονα x .

Το κέντρο του πηνίου λήψης σήματος ορίζεται ως η αρχή συντεταγμένων, οι άξονες των DCC είναι οι άξονες x και y και ο άξονας του πηνίου λήψης είναι ο άξονας z . Η ρύθμιση παραμέτρων του πηνίου στο πείραμα του συστήματος πλοήγησης φαίνεται στο **Σχήμα 6.2**.





Σχήμα 6.2. Πειραματική ρύθμιση για δισδιάστατη (2D) πλοήγηση MNP. (α) Ρύθμιση διαμόρφωσης πηνίου στο πείραμα του συστήματος 2D πλοήγησης. (β) Κινούμενη εικόνα του FFP που χρησιμοποιείται για δισδιάστατα μαγνητικά σωματίδια. Η παραγωγή σήματος απεικόνισης (MPI) απεικονίζεται στο επίπεδο x-y. Το χρώμα και το μήκος των κώνων αντιπροσωπεύουν το μέγεθος του πεδίου, ενώ η κατεύθυνση των κώνων δείχνει την κατεύθυνση του πεδίου.

6.3. Ανακατασκευή σήματος και εικόνας δισδιάστατου AM MPI

Σε προηγούμενες εργασίες [106,107], θεωρητικοποιήσαμε μια διαδικασία απεικόνισης σήματος MPI διαμόρφωσης πλάτους 1D (AM). Σε αυτή την ενότητα επεκτείνεται η θεωρία 1D AM MPI σε δύο διαστάσεις (2D), με την προϋπόθεση ότι το σήμα σωματιδίων είναι παρόμοιο με τη μέθοδο 1D. Η μέθοδος AM MPI μπορεί να ξεπεράσει τις δυσκολίες για την τρισδιάστατη επέκταση των υπαρχόντων σχημάτων MPI [108,110] αφού το προτεινόμενο σχήμα απαιτεί μόνο ένα πηνίο ακύρωσης και ένα πηνίο λήψης για 3D. Επιπλέον, το AM MPI απαιτεί μόνο ένα πηνίο λήψης στενής ζώνης για εύκολη αντιστοίχιση σύνθετης αντίστασης και εξάλειψη των θορύβων από άλλες συχνότητες και η χρήση ενός πεδίου διέγερσης χαμηλού πλάτους μπορεί να μειώσει την πιθανότητα διέγερσης περιφερικών νεύρων (peripheral nerve stimulation - PNS) [111]. Για την ανακατασκευή εικόνας, μια απλή μέθοδος παρεμβολής μπορεί να χρησιμοποιηθεί για εφαρμογές σε

πραγματικό χρόνο. Επιπλέον, οι πυρήνες που χρησιμοποιούνται στο σύστημα επιτρέπουν υψηλότερη κλίση μαγνητικού πεδίου, η οποία είναι απαραίτητη για την ολοκλήρωση της παράδοσης που βασίζεται στα νανοσωματίδια [101].

6.3.1. Η δημιουργία ενός FFP και η κίνησή του στο FOV

Ένα ανεξάρτητο από το χρόνο μαγνητικό πεδίο, γνωστό ως πεδίο επιλογής που δημιουργείται από το I_{DC} , εφαρμόζεται στα DCC1 και DCC2 για να πετύχει ένα FFP για τον εντοπισμό των σημείων σάρωσης. Το πεδίο επιλογής βασίζεται σε μία τρισδιάστατη γραμμική κλίση με τη μορφή:

$$\mathbf{H}_s(\mathbf{r}) = \mathbf{G}\mathbf{r} = G_x \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & -\frac{1}{2} & 0 \\ 0 & 0 & -\frac{1}{2} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} = \begin{bmatrix} G_x x \\ G_y y \\ G_z z \end{bmatrix}, \quad (6.1)$$

όπου το διάνυσμα $\mathbf{r} = [x \ y \ z]^T$ υποδηλώνει τη θέση στον πραγματικό χώρο και το $G_x = -2G_y = -2G_z$ είναι κλίση μαγνητικού πεδίου σε κατευθύνσεις x , y και z , αντίστοιχα. Η χωρική ανάλυση MPI είναι ανισότροπη και διπλάσια μεγαλύτερη στις κατευθύνσεις x - έναντι των y - και z -, λόγω της θεμελιωδώς ανισότροπης κλίσης μαγνητικού πεδίου.

Εκτός από το πεδίο επιλογής, μπορούμε να προσθέσουμε ένα ορθογώνιο σύνολο ομοιογενών μαγνητών που παράγουν στατικά και χρονικά μεταβαλλόμενα πεδία για να μετατοπίσουν το FFP εφαρμόζοντας I_{ACx} σε DCC στον άξονα x και I_{ACy} στον άξονα y . Στη συνέχεια, τα συνολικά πεδία μονάδας δίσκου είναι:

$$\mathbf{H}^D(t) = \mathbf{H}_x^D(t) + \mathbf{H}_y^D(t) = \begin{bmatrix} -A_x^D \cos(2\pi f_x t) \\ -A_y^D \cos(2\pi f_y t) \\ 0 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} H_{Dx}(t) \\ H_{Dy}(t) \\ 0 \end{bmatrix}, \quad (6.2)$$

where:

$$A_x^D, A_y^D$$

είναι το πλάτος του πεδίου κίνησης στις κατευθύνσεις x και y , f_y και f_x αντίστοιχα, δηλώνουν συχνότητες σε πηνία στους x , y -άξονες, και ικανοποιούν έναν

περιορισμό $f_y \gg f_x$.

Το πεδίο κίνησης στον άξονα x και στον άξονα y είναι:

$$\begin{aligned} \mathbf{H}_x^D(t) &= H_{Dx}(t)\mathbf{e}_x = -A_x^D \cos(2\pi f_x t)\mathbf{e}_x, \\ \mathbf{H}_y^D(t) &= H_{Dy}(t)\mathbf{e}_y = -A_y^D \cos(2\pi f_y t)\mathbf{e}_y, \end{aligned} \quad (6.3)$$

όπου $\mathbf{e}_x, \mathbf{e}_y$ είναι μοναδιαίο διάνυσμα στους άξονες x και y , αντίστοιχα.

6.3.2. Πεδίο διέγερσης χαμηλού πλάτους, υψηλής συχνότητας

Για να ταλαντωθεί η μαγνήτιση των σωματιδίων, ένα πεδίο διέγερσης υψηλής συχνότητας $f_E \gg f_x, f_y$ χαμηλού πλάτους δημιουργείται με την εφαρμογή lexcitation στο πηνίο διέγερσης. Το πεδίο διέγερσης είναι:

$$\mathbf{H}^E(t) = H_{Ez}(t)\mathbf{e}_z = -A_z^E \cos(2\pi f_E t)\mathbf{e}_z, \quad (6.4)$$

όπου \mathbf{e}_z είναι ένα μοναδιαίο διάνυσμα στον άξονα z .

Το πλάτος του πεδίου διέγερσης πρέπει να είναι αρκετά μικρό ώστε να αγνοεί το κινούμενο FFP στον άξονα z

$$(A_z^E \gg A_x^D, A_y^D).$$

6.3.3. Ολικό Μαγνητικό Πεδίο

Από τις εξισώσεις (6.1), (6.2) και (6.4), το συνολικό μαγνητικό πεδίο μπορεί να περιγραφεί ως:

$$\mathbf{H}(r, t) = \mathbf{H}^D(t) + \mathbf{H}^E(t) + \mathbf{H}_s = \mathbf{H}^{DE}(t) + \mathbf{H}_s = \begin{bmatrix} H_x(x, t) \\ H_y(y, t) \\ H_z(z, t) \end{bmatrix}, \quad (6.5)$$

$$\mathbf{H}^{DE}(t) = \mathbf{H}^D(t) + \mathbf{H}^E(t), \quad (6.6)$$

$$\begin{aligned}
H_x(x, t) &= H_{Dx}(t) + G_x x, \\
H_y(y, t) &= H_{Dy}(t) + G_y y, \\
H_z(z, t) &= H_{Dz}(t) + G_z z,
\end{aligned}
\tag{6.7}$$

$$\begin{aligned}
I_{1x} &= I_{DC} + I_{ACx} \cos(2\pi f_x t), \\
I_{2x} &= -I_{DC} + I_{ACx} \cos(2\pi f_x t), \\
I_{1y} &= I_{ACy} \cos(2\pi f_y t), \\
I_{2y} &= I_{ACy} \cos(2\pi f_y t),
\end{aligned}
\tag{6.8}$$

6.3.4. Μαγνητισμός Σωματιδίων

Το σήμα MPI βασίζεται στη μη γραμμικότητα των καμπυλών μαγνήτισης MNP, με τη μαγνήτιση MNP κορεσμένη από την ένταση του πεδίου κορεσμού. Η σχέση μεταξύ της μαγνήτισης των σωματιδίων και του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου μπορεί να περιγραφεί χρησιμοποιώντας τη θεωρία του παραμαγνητισμού Langevin [102]:

$$M(H) = cmL(\beta \|H\|)\hat{H},
\tag{6.9}$$

όπου L είναι η συνάρτηση Langevin, ειδικότερα $L(0) = 0$, m είναι η μαγνητική ροπή ενός μόνο μαγνητικού νανοσωματιδίου, c είναι η συγκέντρωση των σωματιδίων, H είναι το διάνυσμα του εφαρμοζόμενου μαγνητικού πεδίου, kB είναι η σταθερά Boltzmann και T_p είναι η θερμοκρασία των σωματιδίων. Για ένα σφαιρικό σωματίδιο, η μαγνητική ροπή μπορεί να υπολογιστεί ως :

$m = M_{sat}(\pi/6)d^3$, όπου $M_{sat} = 0,6 \text{ T/}\mu\text{o}$ είναι η μαγνήτιση κορεσμού για τον μαγνητίτη και d[m] είναι η διάμετρος σωματιδίων.

6.3.5. Σήμα που παράγεται από 2D AM MPI

Θεωρήστε μια συνεχή κατανομή μαγνητικών νανοσωματιδίων με πυκνότητα $c(r)$. Από την εξίσωση (6.9), μπορούμε να ξαναγράψουμε τη μαγνήτιση των νανοσωματιδίων που βρίσκονται στη θέση $r^{FFP(t)}$, ως εξής:

$$M(\mathbf{r}, t) = c(\mathbf{r})mL \left[\beta \| \mathbf{G}(\mathbf{r}^{FFP}(t) - \mathbf{r}) \| \right] \frac{\mathbf{G}(\mathbf{r}^{FFP}(t) - \mathbf{r})}{\| \mathbf{G}(\mathbf{r}^{FFP}(t) - \mathbf{r}) \|}, \quad (6.10)$$

$$\mathbf{u}^P(t) = -\mu_0 \frac{d}{dt} \iiint p(\mathbf{r}) \partial M(\mathbf{r}, t) d^3r, \quad (6.11)$$

$$\begin{cases} \mathbf{H}(\mathbf{r}, t) = \begin{bmatrix} H_x(x, t) \\ H_y(y, t) \\ H_z(z, t) \end{bmatrix} \\ \hat{\mathbf{H}} = \frac{\mathbf{H}}{\|\mathbf{H}\|} \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} \dot{\mathbf{H}} = \dot{\mathbf{H}}^{DE}(t) \\ \dot{\hat{\mathbf{H}}} = \frac{\dot{\mathbf{H}}}{\|\mathbf{H}\|} - \frac{\dot{\mathbf{H}}^T \mathbf{H}}{\|\mathbf{H}\|^3} \mathbf{H} \end{cases}, \quad (6.12)$$

$$\frac{d}{dt} L(\|\beta \mathbf{H}\|) \hat{\mathbf{H}} = \dot{L}(\|\beta \mathbf{H}\|) \beta \left(\frac{\dot{\mathbf{H}} \cdot \mathbf{H}}{\|\mathbf{H}\|^2} \mathbf{H} \right) + \frac{L(\|\beta \mathbf{H}\|)}{\|\mathbf{H}\|} \left(\dot{\mathbf{H}} - \frac{\dot{\mathbf{H}} \cdot \mathbf{H}}{\|\mathbf{H}\|^2} \mathbf{H} \right), \quad (6.13)$$

$$\frac{d}{dt} L(\|\beta \mathbf{H}\|) \hat{\mathbf{H}} = \begin{bmatrix} \frac{L(\beta \|\mathbf{H}\|)}{\|\mathbf{H}\|} \left(\dot{H}_{Dx} - \frac{H_{xyz} H_x}{\|\mathbf{H}\|^2} \right) + \frac{\dot{L}(\beta \|\mathbf{H}\|) \beta}{\|\mathbf{H}\|^2} H_{xyz} H_x \\ \frac{L(\beta \|\mathbf{H}\|)}{\|\mathbf{H}\|} \left(\dot{H}_{Dy} - \frac{H_{xyz} H_y}{\|\mathbf{H}\|^2} \right) + \frac{\dot{L}(\beta \|\mathbf{H}\|) \beta}{\|\mathbf{H}\|^2} H_{xyz} H_y \\ \frac{L(\beta \|\mathbf{H}\|)}{\|\mathbf{H}\|} \left(\dot{H}_{Ez} - \frac{H_{xyz} H_z}{\|\mathbf{H}\|^2} \right) + \frac{\dot{L}(\beta \|\mathbf{H}\|) \beta}{\|\mathbf{H}\|^2} H_{xyz} H_z \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} L_x \\ L_y \\ L_z \end{bmatrix}, \quad (6.14)$$

$$\begin{aligned} \mathbf{u}^P(t) &= -\mu_0 \frac{d}{dt} \iiint p(\mathbf{r}) mc(\mathbf{r}) L(\|\beta \mathbf{H}\|) \hat{\mathbf{H}} d^3r = -\mu_0 \iiint p(\mathbf{r}) mc(\mathbf{r}) \begin{bmatrix} L_x \\ L_y \\ L_z \end{bmatrix} d^3r \\ &= \begin{bmatrix} -\mu_0 \iiint p^x mc(\mathbf{r}) L_x d^3r \\ -\mu_0 \iiint p^y mc(\mathbf{r}) L_y d^3r \\ -\mu_0 \iiint p^z mc(\mathbf{r}) L_z d^3r \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} u^{Px}(t) \\ u^{Py}(t) \\ u^{Pz}(t) \end{bmatrix} \end{aligned} \quad (6.15)$$

Στη μεθοδό αυτή, μόνο ο άξονας z έχει πηγίο λήψης, επομένως το σήμα σωματιδίων που μετράται από το AM MPI είναι:

$$\begin{aligned} u^{PR}(t) &= u^{Pz}(t) = -\mu_0 \iiint p^z mc(\mathbf{r}) L_z d^3r \\ &= -\mu_0 p^z \iiint mc(\mathbf{r}) \frac{L(\beta \|\mathbf{H}\|)}{\|\mathbf{H}\|} \dot{H}_{Ez} d^3r - \mu_0 \iiint p^z mc(\mathbf{r}) \left(\frac{\dot{L}(\beta \|\mathbf{H}\|) \beta}{\|\mathbf{H}\|^2} - \frac{L(\beta \|\mathbf{H}\|)}{\|\mathbf{H}\|^3} \right) H_{xyz} H_z d^3r, \\ &= u^{P1}(t) + u^{P2}(t) \end{aligned} \quad (6.16)$$

$$u^{P1}(t) = -\mu_0 p^z \iiint mc(r) \frac{L(\beta \|\mathbf{H}\|)}{\|\mathbf{H}\|} \dot{H}_{Ez} d^3r, \quad (6.17)$$

$$u^{P2}(t) = -\mu_0 \iiint p^z mc(r) \left(\frac{\dot{L}(\beta \|\mathbf{H}\|) \beta}{\|\mathbf{H}\|^2} - \frac{L(\beta \|\mathbf{H}\|)}{\|\mathbf{H}\|^3} \right) H_{xyz} H_z d^3r, \quad (6.18)$$

Η εξίσωση (6.16) μπορεί να ξαναγραφεί ως:

$$u^{PR}(t) \approx u^{P1}(t) = -\mu_0 p^z \iiint mc(r) \frac{L(\beta \|\mathbf{H}\|)}{\|\mathbf{H}\|} \dot{H}_{Ex} d^3r, \quad (6.19)$$

Αυτό μπορεί να αναπαρασταθεί ως μια χωρική συνέλιξη που ανακρίνεται στη στιγμιαία θέση FFP:

$$u^{PR}(t) \approx -\mu_0 p^z mc(\mathbf{r}^{FFP}(t)) * * * \frac{L(\beta \|\mathbf{Gr}^{FFP}(t)\|)}{\|\mathbf{Gr}^{FFP}(t)\|} A_z^E 2\pi f_E \sin(2\pi f_E t), \quad (6.20)$$

6.3.6. Επεξεργασία σήματος

Η τάση που μετράται στο πηνίο λήψης είναι μια υπέρθεση του σήματος σωματιδίων $u^{PR}(t)$ που προκαλείται από τη χρονικά μεταβαλλόμενη μαγνήτιση και του σήματος διέγερσης $u^E(t)$ που προκαλείται από το χρονικά μεταβαλλόμενο μαγνητικό πεδίο:

$$u(t) = u^{PR}(t) + u^E(t), \quad (6.21)$$

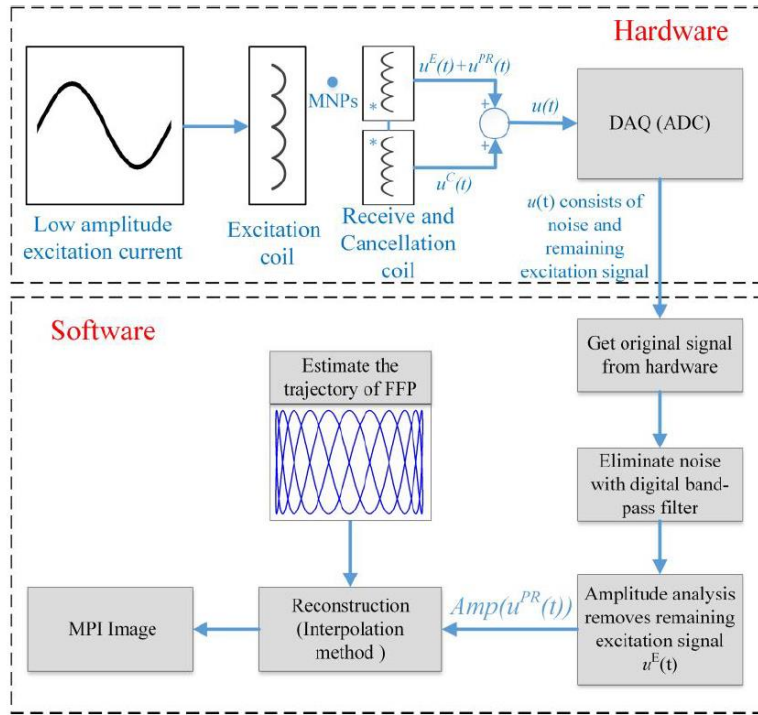
Το σωματιδιακό σήμα $u^{PR}(t)$ είναι σημαντικά μικρότερο από το επαγόμενο σήμα διέγερσης $u^E(t)$. Ο μετατροπέας αναλογικού σε ψηφιακό (ADC) δεν είναι ικανός να επιλύσει τα συνδυασμένα σήματα, επομένως το σήμα διέγερσης πρέπει να αφαιρεθεί από το λαμβανόμενο σήμα πριν χρησιμοποιήσετε το ADC [113]. Για να αφαιρεθεί το σήμα διέγερσης, χρησιμοποιείται ένα πηνίο ακύρωσης

[110]. Το πηνίο ακύρωσης και το πηνίο λήψης έχουν την ίδια γεωμετρικές παραμέτρους αλλά διαφορετικές πολικότητες πηνίου. Συνδέονται σε σειρά. Η τάση που μετράται στο πηνίο ακύρωσης $u^C(t)$ και το σήμα διέγερσης $u^E(t)$ έχουν τα ίδια πλάτη αλλά αντίθετες κατευθύνσεις. Στη συνέχεια, το σήμα σωματιδίων $u^{PR}(t)$ μπορεί να μετρηθεί συνδυάζοντας τα σήματα του πηνίου λήψης και του πηνίου ακύρωσης, ως εξής:

$$u(t) = u^{PR}(t) + u^E(t) + u^C(t) \approx u^{PR}(t), \quad (6.22)$$

Η συνδυασμένη ρύθμιση του πηνίου λήψης και του πηνίου ακύρωσης φαίνεται στο **Σχήμα 6.2**. Χρησιμοποιώντας αυτόν τον συνδυασμό, το ADC είναι ικανό να επιλύει το σήμα σωματιδίων. Αν και το σήμα διέγερσης $u^E(t)$ είχε αφαιρεθεί από το πηνίο ακύρωσης, στην πράξη, το σήμα του δέκτη μετά την Εξίσωση (6.22) εξακολουθεί να περιέχει θόρυβο επειδή το σήμα διέγερσης $u^E(t)$ δεν μπορεί να διαγραφεί πλήρως. Για να λάβετε μόνο το σήμα σωματιδίων $u^{PR}(t)$ μετά το ADC, ο θόρυβος πρέπει να φιλτραριστεί χρησιμοποιώντας ψηφιακό band-pass φίλτρο υψηλότερης τάξης. Στη συνέχεια, συνεχίζουμε να αφαιρούμε το υπόλοιπο τμήμα του σήματος διέγερσης $u^E(t)$ συγκρίνοντας το μέγιστο και το ελάχιστο μέγεθος του σήματος μέσω του πλάτους του λαμβανόμενου σήματος του ενισχυτή σήματος σωματιδίων της εξίσωσης (6.24), το οποίο θα εξηγηθεί στην επόμενη υποενότητα.

Αυτό το βήμα ονομάζεται ανάλυση πλάτους και φαίνεται στην εικόνα:



Σχήμα 6.3. Διάγραμμα ροής σήματος της πραγματοποιηθείσας εγκατάστασης.

6.3.7. Ανακατασκευή 2D AM MPI

Η εξίσωση (6.24) δείχνει ότι το λαμβανόμενο σήμα σωματιδίου είναι μια ημιτονοειδής τάση με συχνότητα f_E και πλάτος ανάλογο με τη συγκέντρωση σωματιδίων στο FFP και το πλάτος και τη συχνότητα του πεδίου διέγερσης. Η εξίσωση (6.24) δείχνει επίσης ότι το προτεινόμενο AM MPI απαιτεί το πλάτος του λαμβανόμενου σήματος για την ανακατασκευή των εικόνων MPI. Αυτό το σήμα θα χρησιμοποιηθεί για την ανακατασκευή εικόνας.

Σύμφωνα με την Εξίσωση (6.24), το πλάτος του σήματος περιέχει πληροφορίες για τη συγκέντρωση σωματιδίων. Το πλάτος του σήματος δίνεται από:

$$Amp[u^{PR}(r^{FFP}(t))] = -\mu_0 p^z mc(r^{FFP}(t)) \frac{L(\beta \| \mathbf{G}r^{FFP}(t) \|)}{\| \mathbf{G}r^{FFP}(t) \|} A_z^E 2\pi f_E, \quad (6.23)$$

Συνδυάζοντας το σήμα με την κατεύθυνση του FFP και με χρήση της μεθόδου παρεμβολής, μπορούμε να ανακατασκευάσουμε την εικόνα που δίνεται από:

$$IMG(r^{FFP}(t)) = Amp[u^{PR}(r^{FFP}(t))], \quad (6.24)$$

Η εικόνα ενημερώνεται κάθε 0,5 δευτερόλεπτα. Ο βρόχος ανακατασκευής εικόνας (υλισμικό και λογισμικό) διαρκεί 0,5 δευτερόλεπτα και μπορεί να δημιουργηθεί μια δυναμική 2D εικόνα. Αυτή η 2D εικόνα θα μπορούσε να διευκολύνει την παρακολούθηση σε πραγματικό χρόνο του συστήματος διεύθυνσης MNP σε βρόχο ανάδρασης. Μια διαδικασία επεξεργασίας και ανακατασκευής σήματος για τον προσδιορισμό της συγκέντρωσης σωματιδίων φαίνεται στο **Σχήμα 6.3**.

6.4. Αποτελέσματα και Συζήτηση

Τα συστήματα νανορομποτικής για το TDD έχουν εισαχθεί ως συστήματα ανοιχτού βρόχου με σχεδιασμό ευθείας τροφοδότησης για την οδήγηση MNP σε σκάφη σχήματος Υ. Ο σχεδιασμός έχει εξεταστεί μέσω in vivo και in vitro μελέτες [90,91]. Η υβριδική 1D παρακολούθηση και σύστημα διεύθυνσης εισήχθη στο [106,107]. Για μια εφικτή προσέγγιση υβριδικού συστήματος διεύθυνσης, είναι απαραίτητο ένα σύστημα παρακολούθησης 2D σε πραγματικό χρόνο για ανάδραση. Το AM MPIconcept έχει χρησιμοποιηθεί για το σχεδιασμό ενός συστήματος νανορομποτικής για παρακολούθηση σε πραγματικό χρόνο.

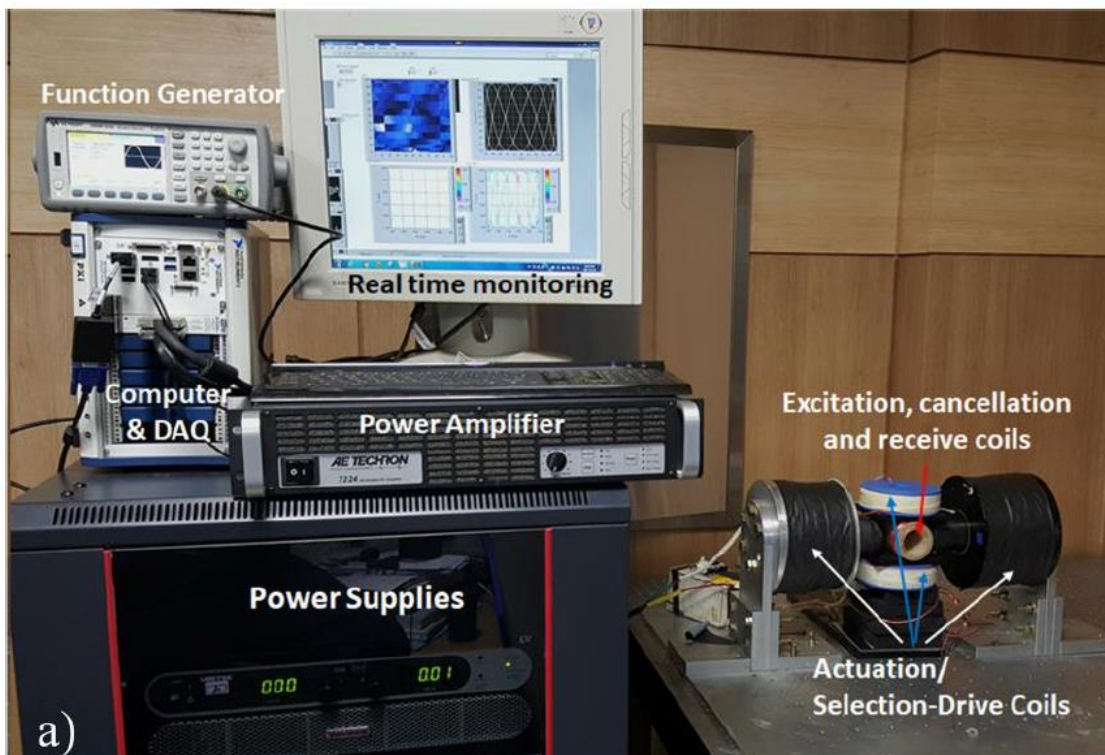
6.4.1. Πειραματική Ρύθμιση

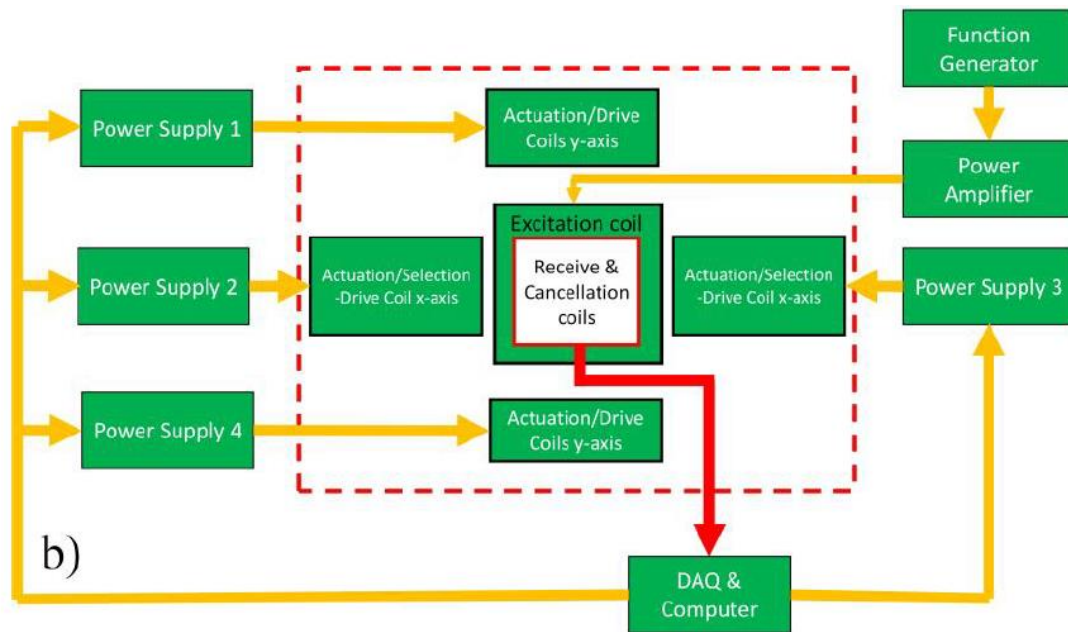
Η πειραματική ρύθμιση του συστήματος παρακολούθησης 2D MNP για την πλατφόρμα νανορομποτικής που βασίζεται σε MPI φαίνεται στο **Σχήμα 6.4.α**. Το FFP δημιουργείται χρησιμοποιώντας δύο πηνία κίνησης επιλογής στον άξονα x. Δύο πυρήνες για την αύξηση της πυκνότητας του μαγνητικού πεδίου (Vacoflux 50 [κράμα κοβαλτίου-σιδήρου]: Vacuumschmelze, Hanau, Γερμανία)

χρησιμοποιούνται στον άξονα x. το καθένα έχει μήκος 0,195 m και διάμετρο 0,06 m. Οι προδιαγραφές των πηνίων φαίνονται στον **Πίνακα 6.1**.

	Turns	Inner Diameter	Outer Diameter	Coil Length	Wire
Actuation/selection-drive coil (x-axis)	5000	0.070 m	0.190 m	0.070 m	1 mm copper wire
Actuation/ drive coil (y-axis)	260	0.040 m	0.126 m	0.030 m	Litz wire
Receive coil	400	0.042 m	Single layer	0.060 m	Litz wire
Cancellation coil	200	0.042 m	Single layer	0.015 m	Litz wire
Excitation coil	44	0.050 m	Single layer	0.110 m	Litz wire

Πίνακας 6.1. Γεωμετρικές προδιαγραφές των πηνίων στο σύστημα 2D MPI.





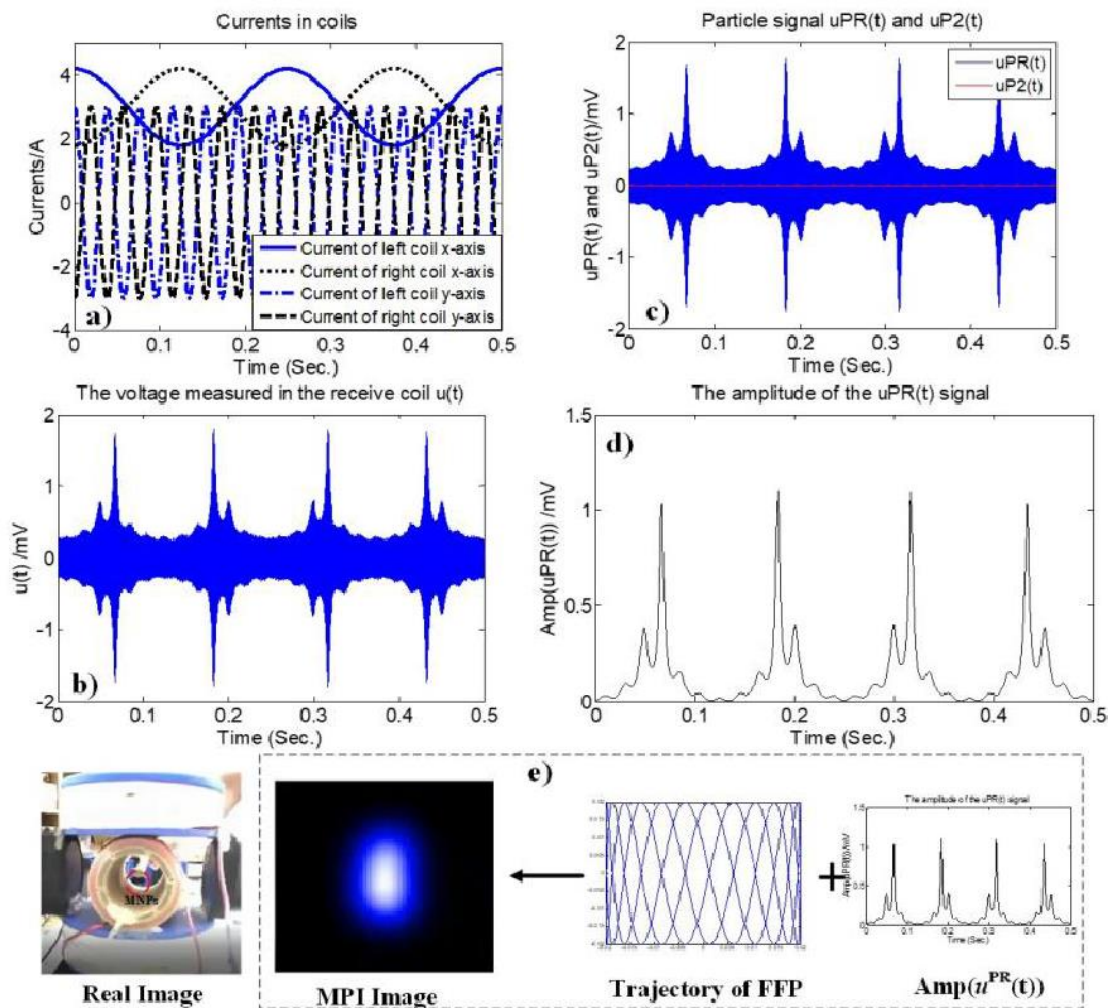
Σχήμα 6.4. Δισδιάστατο σύστημα απεικόνισης MNP σε πραγματικό χρόνο. (α) Ρύθμιση συστήματος για 2D σε πραγματικό χρόνο παρακολούθηση βάσει MPI, (β) σχέδιο καλωδίωσης για το σύστημα 2D MPI.

Για την αλλαγή της θέσης του FFP, χρησιμοποιούνται ημιτονοειδή ρεύματα με διαφορετικές συχνότητες. Η συχνότητα στην κατεύθυνση x (f_x) είναι 4 Hz, και αυτή στην κατεύθυνση y (f_y) είναι 26 Hz. Τέσσερα τροφοδοτικά συνεχούς ρεύματος (SGA 600/17, 10 kW, Ametek, Berwyn, PA, ΗΠΑ) χρησιμοποιούνται για τη δημιουργία των ημιτονοειδών ρευμάτων. Ένα ημιτονοειδές σήμα με υψηλή συχνότητα (40 kHz) και χαμηλό πλάτος (200 T/O), το οποίο παράγεται από μια γεννήτρια συναρτήσεων (33500B Series, Keysight, Santa Rosa, CA, USA), ενισχύεται από έναν ενισχυτή ισχύος (7224, AE Techron, Elkhart, IN, ΗΠΑ) και το ρεύμα τροφοδοτείται στο πηνίο διέγερσης. Οι συνδέσεις υλικού φαίνονται στο **Σχήμα 6.4.β**.

Για την αξιολόγηση της δισδιάστατης παρακολούθησης AM MPI σε πραγματικό χρόνο, τα MNP που χρησιμοποιήθηκαν ήταν 45 έως 65 nm σε διάμετρο με μέγεθος πυρήνα 5 έως 6 nm (Resovist; Meito Sangyo Co., Ltd., Τόκιο, Ιαπωνία). Τα σωματίδια Resovist των 25 L χύθηκαν σε δύο σωλήνες (Σωληνάρια καλλιέργειας μιας χρήσης, βοριοπυριτικό γυαλί, MagQu, Taiwan μεγέθους 6 mm x 50 mm). Αυτοί οι σωλήνες συναρμολογήθηκαν για να δημιουργήσουν ένα δείγμα για το πείραμα στο **Σχήμα 6.5**. Η περιεκτικότητα σε Fe και η μαγνητική

επιδεκτικότητα του μη αραιωμένου δείγματος ήταν $\sim 58,6 \text{ mg/mL}$ και $0,035 \text{ erg Gauss} \cdot \text{g}^{-1}$, αντίστοιχα, και η τιμή μαγνήτισης κορεσμού ήταν $340 \pm 10 \text{ kA/m}$ [115].

Το σύστημα πλοήγησης μπορεί να παρακολουθεί τις θέσεις των MNP σε εικόνες MPI σε πραγματικό χρόνο. Για την επαλήθευση των αποτελεσμάτων παρακολούθησης σε πραγματικό χρόνο, οι θέσεις των MNP προσδιορίστηκαν επίσης χρησιμοποιώντας μια οπτική κάμερα.

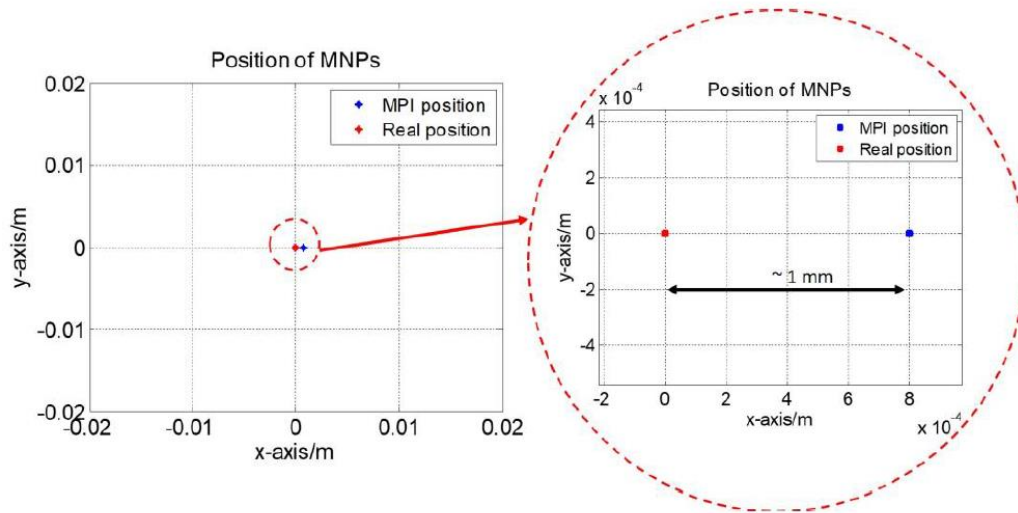


Εικόνα 6.5. Αποτελέσματα σήματος MPI δισδιάστατης διαμόρφωσης πλάτους (AM) για MNP στο κέντρο του χώρου εργασίας με τις ακόλουθες παραμέτρους: $t_{MPI} = 0.5 \text{ s}$, $IDC = 3 \text{ A}$, $I_{ACx} = 1,2 \text{ A}$, $f_x = 4 \text{ Hz}$, $I_{ACy} = 3 \text{ A}$, $f_y = 26 \text{ Hz}$; (α) κυματομορφές των ρευμάτων στα DCC στην εξίσωση (6.8). (β) Τάση που μετράται στο πηνίο λήψης $u(t)$, (c) $u^{PR}(t)$ και στο δευτερεύον στοιχείο $uP2(t)$ στην εξίσωση (6.18) μετά την αφαίρεση θορύβου από ένα φίλτρο ζώνης, (δ) πλάτος $u^{PR}(t)$ μετά τη φάση ανάλυσης και (ε) πραγματικές και MPI εικόνες των MNP στο κέντρο του χώρου εργασίας.

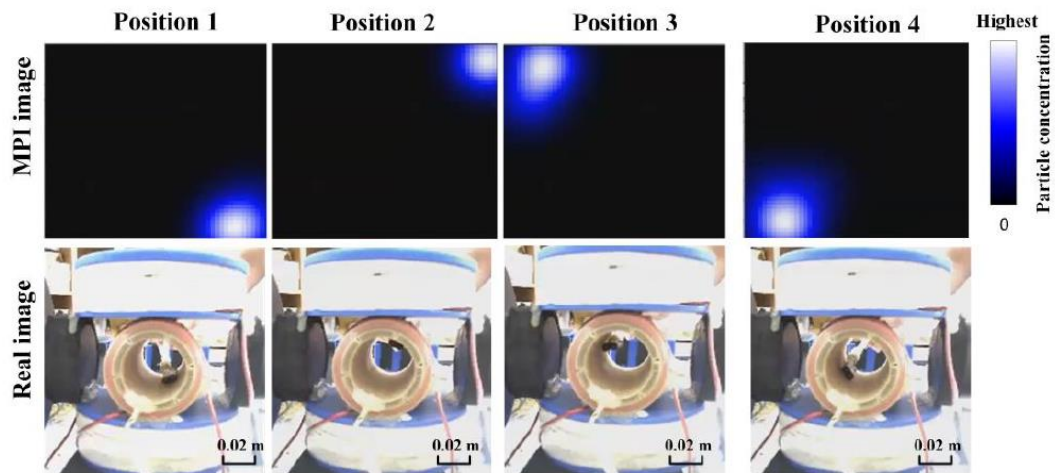
6.4.2. Δισδιάστατη παρακολούθηση AM MPI σε πραγματικό χρόνο

Τα MNP τοποθετήθηκαν κατά μήκος της τροχιάς σάρωσης FFP στο επίπεδο x-y έτσι ώστε η κατανομή της συγκέντρωσης τους να μπορεί να παρακολουθηθεί χρησιμοποιώντας 2D AM MPI. Η συγκέντρωση MNP υπολογίστηκε από το πλάτος του ληφθέντος σήματος. Το δείγμα MNP τοποθετήθηκε αρχικά στην κάτω δεξιά πλευρά του πηνίου λήψης, τα MNP στη συνέχεια κινούνται δεξιόστροφα και αντίστροφα. Το χρωματικό φάσμα (από λευκό έως μαύρο) χρησιμοποιείται για την ανακατασκευή των εικόνων MPI. Το καθαρό μαύρο υποδηλώνει την απουσία MNPs και το καθαρό λευκό δείχνει την υψηλότερη συγκέντρωση MNPs. Τα μέγιστα σήματα AM MPI πιστεύεται ότι υποδεικνύουν τις θέσεις των MNP. Τα αποτελέσματα του σήματος 2D AM MPI για τα MNP στο κέντρο του χώρου εργασίας φαίνονται στην **Εικόνα 6.5**.

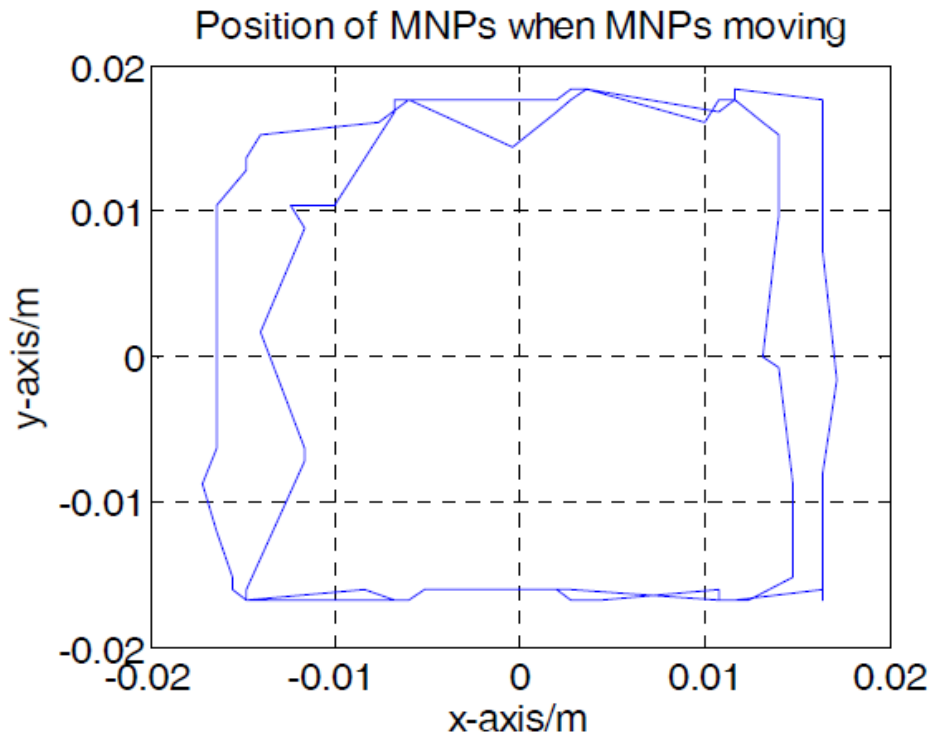
Το **Σχήμα 6.6** δείχνει τη θέση των MNP στο κέντρο του χώρου εργασίας και τη θέση του κέντρου της εικόνας MPI για το δείγμα MNP, αντίστοιχα. Σε αυτό το πείραμα, η διαφορά είναι μικρότερη από 1 mm, πράγμα που δείχνει ανάλυση εικόνας 1 mm. Για να αποδειχθεί η λειτουργικότητα του συστήματος παρακολούθησης 2D σε πραγματικό χρόνο, η θέση MNP στο επίπεδο x-y αλλάζει διαδοχικά σε επάνω δεξιά πλευρά, επάνω αριστερή πλευρά και κάτω αριστερή πλευρά. Ο ρυθμός ενημέρωσης (2 Hz) επιτρέπει στην εικόνα MPI να παρακολουθεί αυτές τις αλλαγές και να ακολουθεί τα σωματίδια στο επίπεδο 2D σε πραγματικό χρόνο. Ο ρυθμός Hz (0,5 s) παρέχει υψηλότερο ρυθμό ενημέρωσης σε σύγκριση με τη μαγνητική τομογραφία (1 s-1 h), [108]. Μια οπτική κάμερα χρησιμοποιείται για να καταγράψει την πραγματική θέση των σωματιδίων. Ένα στιγμιότυπο οθόνης του 2D AM MPI παρέχεται ταυτόχρονα στο **Σχήμα 6.7**. Το **Σχήμα 6.7** δείχνει τις διαδοχικές αλλαγές στη θέση των σωματιδίων. το MPI ανταποκρίνεται σε αυτές τις αλλαγές σε πραγματικό χρόνο. Οι θέσεις MNP που λαμβάνονται με παρακολούθηση MPI σε πραγματικό χρόνο των δεδομένων στο **Σχήμα 6.7** φαίνονται στο **Σχήμα 6.8**.



Σχήμα 6.6. Η διαφορά μεταξύ της θέσης MPI και της πραγματικής θέσης δείγματος όταν τα MNP είναι στο κέντρο.



Σχήμα 6.7. Η δημιουργία εικόνας 2D MPI σε πραγματικό χρόνο για την παρακολούθηση των MNP στη στοχευμένη χορήγηση φαρμάκου πλατφόρμα. Το λευκό χρώμα αντιπροσωπεύει τη μέγιστη συγκέντρωση σωματιδίων και το μαύρο χρώμα δείχνει η απουσία σωματιδίων.



Σχήμα 6.8. Οι τροχιές των MNP που προέκυψαν από τα δεδομένα του Σχήματος 7.

Τα αποτελέσματα στα Σχήματα 6.7 και 6.8 δείχνουν ότι το σύστημα παρακολούθησης μπορεί να παρακολουθεί τα MNP σε ένα δισδιάστατο επίπεδο, το οποίο διευκολύνει τη διεύθυνση των MNP. Ο ρυθμός ενημέρωσης των 0,5 δευτερολέπτων που επιτυγχάνεται από το σχήμα παρακολούθησης AM MPI είναι εφικτός για συστήματα TDD και η πλατφόρμα θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί σε βρόχο ελέγχου για το σύστημα διεύθυνσης MNP. Επιπλέον, το σύστημα παρακολούθησης 2D θα μπορούσε εύκολα να επεκταθεί σε ένα σύστημα 3D προσθέτοντας ένα σύνολο πηγών κίνησης. Επιλέγοντας ρεύματα κατάλληλης συχνότητας σε ένα σύνολο πηγών, μπορεί να επιτευχθεί μια τρισδιάστατη καρτεσιανή τροχιά για να καλύψει έναν τρισδιάστατο χώρο εργασίας και το λαμβανόμενο σήμα μπορεί να ανακατασκευαστεί σε μια εικόνα 3D MPI.

6.4.3. Συζητήσεις για το ανεπτυγμένο σύστημα 2D MPI

Σε αυτή την εργασία, η μαγνητική βαθμίδα G_x στον άξονα x ήταν $\sim 2,8$ T/m/μo και η μαγνητική βαθμίδα G_y στον άξονα y ήταν $\sim 1,4$ T/m/μo. Η ανάλυση του MPI είναι ανάλογη με την ισχύ της μαγνητικής κλίσης και ανάλογη με τον κύβο της διαμέτρου του σωματιδίου [116]. Έτσι, με βάση το [116] με σωματίδια

Resovist (μέγεθος πυρήνα 5 nm), η θεωρητική εγγενής ανάλυση στην κατεύθυνση x θα πρέπει να είναι μεγαλύτερη από 7,9 mm και η εγγενής ανάλυση στην κατεύθυνση y θα πρέπει να είναι μεγαλύτερη από 16 mm [116]. Ωστόσο, μεταγενέστερες μελέτες έδειξαν ότι τα σωματίδια Resovist συσσωματώνονται με αποτελεσματική διάμετρο 24 nm για τον πυρήνα του σιδήρου κατά τη διαδικασία MPI [117]. Με βάση αυτή τη διάμετρο λαμβάνοντας υπόψη τη συσσώρευση, η θεωρητική τιμή ανάλυσης μπορεί να φτάσει το 1 mm, η τιμή του οποίου ταιριάζει με την τιμή από το πείραμα αποτέλεσμα στο **Σχήμα 6.6**. Το τρέχον σύστημα που παρουσιάζεται σε αυτό το έγγραφο είναι κατάλληλο για πειράματα με ποντίκια (περιοχή ενδιαφέροντος ROI 60 mm 100 mm) και δεν μπορεί να κλιμακωθεί άμεσα για τον άνθρωπο. Για μια κλίμακα που μπορεί να φιλοξενήσει έναν ανθρώπινο σαρωτή, όπως παρουσιάζεται στο [102], η υψηλότερη δυνατή ισχύς κλίσης που μπορεί να δημιουργηθεί από ένα σύστημα πηνίου είναι περίπου 3 T/m/0. Μια πρόσφατη μελέτη του MPI για τον ανθρώπινο εγκέφαλο δείχνει ότι η χρήση ακόμη και βαθμίδας μαγνητικού πεδίου 1,5 T/m/μο για τον ανθρώπινο εγκέφαλο μπορεί να προσφέρει χωρική ανάλυση συγκρίσιμη με μια εικόνα fMRI [118]. Με τη μαγνητική κλίση 3 T/m/0 και τα σωματίδια Resovist, το MPI μπορεί να επιτύχει αρκετή ανάλυση, η οποία μπορεί να εφαρμοστεί σε πολλές εφαρμογές [103].

Για να επεκταθεί το προτεινόμενο σύστημα σε κλίμακα ανθρώπινου εγκεφάλου με χώρο εργασίας 250 mm 250 mm, η διάμετρος των πηνίων θα πρέπει να αυξηθεί τουλάχιστον δύο φορές για να φτάσει σε μια κλίση μαγνητικού πεδίου περίπου 3 T/m/μο για τη λειτουργία MPI. Η ισχύς και η τάση των τροφοδοτικών θα πρέπει επίσης να αυξηθούν περίπου τέσσερις φορές. Αν και η κατάσταση ενός στατικού μαγνητικού πεδίου είναι ακόμα ασφαλής για τον άνθρωπο [119], η μαγνητική κλίση μπορεί να αντιπροσωπεύει έναν πιθανό κίνδυνο για την υγεία εκτός από τη διέγερση του περιφερικού νεύρου και της καρδιάς στον ασθενή [120]. Παρόλο που το απαιτούμενο τροφοδοτικό υψηλής ισχύος είναι διαθέσιμο με το σημερινό υλικό θέματα τεχνολογίας, ψύξης, συσκευασίας και ασφάλειας θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για την επεκτασιμότητα του ανθρώπινου εγκεφάλου. Στα αποτελέσματα, το σύστημα MPI που αναπτύχθηκε για χρήση σε ανθρώπους εξακολουθεί να αποτελεί μεγάλη πρόκληση σήμερα.

6.5. Συμπεράσματα

Την τελευταία δεκαετία, τα MNPs έχουν αναδειχθεί ως πρωτοπόροι φορείς φαρμάκων για το TDD. Μία από τις κύριες προκλήσεις στο TDD με MNPs είναι η παρακολούθηση σε πραγματικό χρόνο των MNP για ακριβή χορήγηση φαρμάκων και ανάλυση. Ως εκ τούτου, η προσέγγιση feedforward χρησιμοποιείται επί του παρόντος στις περισσότερες μικρο/νανορομποτικές πλατφόρμες. Οι πλατφόρμες που βασίζονται σε MPI μπορούν να παρέχουν ένα οικονομικό, συμπαγές και υψηλό ποσοστό στόχευσης για το TDD.

Η παρούσα ενότητα παρέχει πολύτιμα δεδομένα που θα διευκολύνουν τη βελτίωση των συστημάτων χορήγησης φαρμάκων χρησιμοποιώντας παρακολούθηση σε πραγματικό χρόνο. Οι νέες τεχνικές μας μπορούν να προσαρμοστούν σε πλατφόρμες χορήγησης φαρμάκων για MNP πηδαλιούχηση. Οι μελλοντικές εργασίες θα πρέπει να αφορούν το σχεδιασμό και την εφαρμογή συστημάτων πλοήγησης 2D σε πραγματικό χρόνο. Τα συστήματα θα πρέπει να κλιμακωθούν για τον χώρο εργασίας και θα πρέπει να πραγματοποιηθεί απεικόνιση in vivo σε πραγματικό χρόνο των MNP για να επαληθευτεί η χρησιμότητα της προτεινόμενης προσέγγισης. Τέλος, τα μελλοντικά έργα θα εφαρμόσουν το σύστημα που είναι εφικτό για TDD στον εγκέφαλο.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Η θεραπεία του καρκίνου, ο οποίος αποτελεί τη δεύτερη συχνότερη αιτία θανάτου παγκοσμίως, αποτελεί την μεγαλύτερη πρόκληση για την επιστήμη εδώ και δεκαετίες.

Η μαγνητική υπερθερμία αξιοποιεί την κλασσική αλληλεπίδραση ενός μαγνητικού πεδίου με ένα μαγνητικό υλικό και συγκεκριμένα, εφαρμόζοντας εναλλασσόμενο μαγνητικό πεδίο σε ένα σύστημα νανοσωματιδίων, παράγεται ποσό θερμότητας το οποίο διοχετεύεται στο περιβάλλον του οδηγώντας το σε τοπική υπερθέρμανση, επιτυγχάνοντας υπερθερμία.

Η συγκεκριμένη θεραπεία μπορεί να λειτουργήσει αυτοτελώς, οδηγώντας στο επιθυμητό αποτέλεσμα. Μπορεί, όμως, να λειτουργήσει και συνδυαστικά με τις ακτινοθεραπείες ή τις χημειοθεραπείες, αλλά σε αυτή την περίπτωση, ο ασθενής θα υποβληθεί σε πολύ μικρότερη έκθεση ακτινοβολίας ή φαρμάκου, περιορίζοντας δραστικά τις ανεπιθύμητες παρενέργειες αυτών των θεραπειών.

ΑΝΑΦΟΡΕΣ

[1] Arruebo M, Vilaboa N, Saez-Gutierrez B, Lambea J, Tres A, Valladares M, GonzalezFernandez A. Assessment of the evolution of cancer treatment therapies. *Cancers* 2011;3(3):3279-330.100

[2] Yadollahpour A, Hosseini SA, Yadollahpour A. Magnetic nanoparticle based hyperthermia: a review of the physiochemical properties and synthesis methods. *Int. J. Pharmaceut. Res. Allied Sci.* 2016;5(2):242-6.

[3] Prasanna PG, Stone HB, Wong RS, Capala J, Bernhard EJ, Vikram B, Coleman CN. Normal tissue protection for improving radiotherapy: where are the Gaps? *Transl. Cancer Res.* 2012;1(1):35.

[4] Thiesen B, Jordan A. Clinical applications of magnetic nanoparticles for hyperthermia. *Int. J. Hyperther.* 2008;24(6):467-74.

- [5] Hedayatnasab Z, Abnisa F, Daud WM. Review on magnetic nanoparticles for magnetic nanofluid hyperthermia application. *Mater. Des.* 2017;123:174-96.
- [6] Chicheł A, Skowronek J, Kubaszewska M, Kanikowski M. Hyperthermia-description of a method and a review of clinical applications. *Rep. Practical Oncol. Radiother.* 2007;12(5):267-75.
- [7] Chang D, Lim M, Goos JA, Qiao R, Ng YY, Mansfeld FM, Jackson M, Davis TP, Kavallaris M. Biologically targeted magnetic hyperthermia: potential and limitations. *Front. Pharmacol.* 2018;9:831.
- [8] Beik J, Abed Z, Ghoreishi FS, Hosseini-Nami S, Mehrzadi S, Shakeri-Zadeh A, Kamrava SK. Nanotechnology in hyperthermia cancer therapy: from fundamental principles to advanced applications. *J. Contr. Release* 2016;235:205-21.
- [9] Wust P, Hildebrandt B, Sreenivasa G, Rau B, Gellermann J, Riess H, Felix R, Schlag PM. Hyperthermia in combined treatment of cancer. *Lancet Oncol.* 2002; 3(8):487-97.
- [10] Falk MH, Issels RD. Hyperthermia in oncology. *Int. J. Hyperther.* 2001;17(1):1-18.
- [11] Ramanujan RV, Lao LL. September. Magnetic particles for hyperthermia treatment of cancer. *Proc. First Intl. Bioengg. Conf* 2004:69-72.
- [12] Zahedi-Tabar Z, Bagheri-Khoulenjani S, Mirzadeh H, Amanpour S. 3D in vitro cancerous tumor models: using 3D printers. *Med. Hypotheses* 2019;124:91-4.
- [13] Bedge PA, Bohara RA, Patil PM, Joshi MG, Bohara DA. Current cancer therapies: focus on hyperthermia and immunotherapy. In: *Hybrid Nanostructures for Cancer Theranostics*. Elsevier; 2019. p. 43-61.
- [14] Kozissnik B, Bohorquez AC, Dobson J, Rinaldi C. Magnetic fluid hyperthermia: advances, challenges, and opportunity. *Int. J. Hyperther.* 2013;29(8):706-14.
- [15] Perez-Hernandez M. Mechanisms of cell death induced by optical hyperthermia. In: *Nanomaterials for Magnetic and Optical Hyperthermia Applications*. Elsevier; 2019. p. 201-28.
- [16] LeBrun A, Zhu* L. Magnetic nanoparticle hyperthermia in cancer treatment: history, mechanism, imaging-assisted protocol design, and challenges. *Theory and Applications of Heat Transfer in Humans* 2018;2:631-67.
- [18] Fukuda K, Fujieda S, Shinoda K, Suzuki S, Jeyadevan B. March. Low temperature synthesis of FePt alloy nanoparticles by polyol process. In: *Journal of Physics: Conference Series*. IOP Publishing p; 2012, 012020.
- [19] Herring NP, Panda AB, AbouZeid K, Almahoudi SH, Olson CR, Patel A, El-Shall MS. Microwave synthesis of metal oxide nanoparticles. In: *Metal Oxide Nanomaterials for Chemical Sensors*. New York, NY: Springer; 2013. p. 245-84.
- [20] Kim T, Cho EJ, Chae Y, Kim M, Oh A, Jin J, Lee ES, Baik H, Haam S, Suh JS, Huh YM. Urchin-

shaped manganese oxide nanoparticles as pH-responsive activatable T1 contrast agents for magnetic resonance imaging. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011;50(45):10589-93.

[21] Hasan S. A review on nanoparticles: their synthesis and types. *Res. J. Recent Sci.* 2015;2277:2502.

[22] Hasany S F, H Abdurahman N, R Sunarti A, Jose R. Magnetic iron oxide nanoparticles: chemical synthesis and applications review. *Curr. Nanosci.* 2013;9(5):561-75.

[23] Mallakpour S, Madani M. A review of current coupling agents for modification of metal oxide nanoparticles. *Prog. Org. Coating* 2015;86:194-207.

[24] Asín L, Ibarra MR, Tres A, Goya GF. Controlled cell death by magnetic hyperthermia: effects of exposure time, field amplitude, and nanoparticle concentration. *Pharmaceut. Res.* 2012;29(5):1319-27.

[25] Levy C, Doz F, Quintana E, Pacquement H, Michon J, Schlienger P, Validire P, Asselain B, Desjardins L, Zucker JM. Role of chemotherapy alone or in combination with hyperthermia in the primary treatment of intraocular retinoblastoma: preliminary results. *Br. J. Ophthalmol.* 1998;82(10):1154-8.

[26] Valdagni R, Amichetti M, Pani G. Radical radiation alone versus radical radiation plus microwave hyperthermia for N3 (TNM-UICC) neck nodes: a prospective randomized clinical trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1988;15(1):13-24.

[27] Datta NR, Bose AK, Kapoor HK, Gupta S. Head and neck cancers: results of thermoradiotherapy versus radiotherapy. *Int. J. Hyperther.* 1990;6(3):479-86.

[28] Berdov BA, Menteshashvili GZ. Thermoradiotherapy of patients with locally advanced carcinoma of the rectum. *Int. J. Hyperther.* 1990;6(5):881-90.

[29] Sharma S, Singhal S, Sandhu AP, Ghoshal S, Gupta BD, Yadav NS. Local thermoradiotherapy in carcinoma cervix: improved local control versus increased incidence of distant metastasis. *Asia-Oceania J. Obstet. Gynaecol.* 1991;17(1):5-12.

[30] Perez CA, Pajak T, Emami B, Hornback NB, Tupchong L, Rubin P. Randomized phase III study comparing irradiation and hyperthermia with irradiation alone in superficial measurable tumors. Final report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Am. J. Clin. Oncol.* 1991;14(2):133-41.

[31] Overgaard J, Gonzalez DG, Hulshof MC, Arcangeli G, Dahl O, Mella O, Bentzen SM. Hyperthermia as an adjuvant to radiation therapy of recurrent or metastatic malignant melanoma. A multicentre randomized trial by the European Society for Hyperthermic Oncology. *Int. J. Hyperther.* 1996;12(1):3-20.

[32] Emami B, Scott C, Perez CA, Asbell S, Swift P, Grigsby P, Montesano A, Rubin P, Curran W, Delrowe J, Arastu H. Phase III study of interstitial thermoradiotherapy compared with interstitial

radiotherapy alone in the treatment of recurrent or persistent human tumors: a prospectively controlled randomized study by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1996;34(5): 1097-104.

[33] van der Zee J, Gonzalez D, van Rhoon GC, van Dijk JD, van Putten WL, Hart AA. Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2000;355(9210):1119-25.

[34] Harima Y, Nagata K, Harima K, Ostapenko VV, Tanaka Y, Sawada S. A randomized clinical trial of radiation therapy versus thermoradiotherapy in stage IIIB cervical carcinoma. *Int. J. Hyperther.* 2001;17(2):97-105.

[35] Jones EL, Oleson JR, Prosnitz LR, Samulski TV, Vujaskovic Z, Yu D, Sanders LL, Dewhirst MW. Randomized trial of hyperthermia and radiation for superficial tumors. *J. Clin. Oncol.* 2005;23(13):3079-85.

[36] Franckena M, Stalpers LJ, Koper PC, Wiggeraad RG, Hoogenraad WJ, van Dijk JD, Warlam-Rodenhuis CC, Jobsen JJ, van Rhoon GC, van der Zee J. Long-term improvement in treatment outcome after radiotherapy and hyperthermia in locoregionally advanced cervix cancer: an update of the Dutch Deep Hyperthermia Trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008;70(4):1176-82.

[37] Hamazoe R, Maeta M, Kaibara N. Intraperitoneal thermochemotherapy for prevention of peritoneal recurrence of gastric cancer. Final results of a randomized controlled study. *Cancer* 1994;73(8):2048-52.

[38] Sugimach K, Kuwano H, Ide H, Toge T, Saku M, Oshiumi Y. Chemotherapy combined with or without hyperthermia for patients with oesophageal carcinoma: a prospective randomized trial. *Int. J. Hyperther.* 1994;10(4):485-93.

[39] Koops HS, Vaglini M, Suci S, Kroon BB, Thompson JF, Gohl J, Eggermont AM, Di Filippo F, Kremenz ET, Ruiter D, Lejeune FJ. Prophylactic isolated limb perfusion for localized, high-risk limb melanoma: results of a multicenter randomized phase III trial. European Organization for research and treatment of cancer malignant melanoma cooperative group protocol 18832, the World Health Organization melanoma program trial 15, and the North American perfusion group Southwest oncology group-8593. *J. Clin. Oncol.* 1998;16(9):2906-12.

[40] Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van Slooten G, van Tinteren H. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2008;15(9):2426-32.

[41] Colombo R, Salonia A, Leib Z, Pavone-Macaluso M, Engelstein D. Long-term outcomes of a randomized controlled trial comparing thermochemotherapy with mitomycin-C alone as adjuvant treatment for non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC). *BJU Int.* 2011;107(6):912-8.

[42] Arends TJ, Nativ O, Maffezzini M, De Cobelli O, Canepa G, Verweij F, Moskovitz B, van der Heijden AG, Witjes JA. Results of a randomised controlled trial comparing intravesical chemohyperthermia with mitomycin C versus bacillus Calmette-Guerin for adjuvant treatment of patients with intermediate-and high-risk non-muscleinvasive bladder cancer. *Eur. Urol.*

2016;69(6):1046-52.

[43] Rana S, Shetake NG, Barick KC, Pandey BN, Salunke HG, Hassan PA. Folic acid conjugated Fe₃O₄ magnetic nanoparticles for targeted delivery of doxorubicin. Dalton Trans. 2016;45(43):17401-8.

[44] Katiyar A, Singh AN, Shukla P, Nandi T. Rheological behavior of magnetic nanofluids containing spherical nanoparticles of Fe-Ni. Powder Technol. 2012;224: 86-9.

[45] Maaz K, Mumtaz A, Hasanain SK, Ceylan A. Synthesis and magnetic properties of cobalt ferrite (CoFe₂O₄) nanoparticles prepared by wet chemical route. J. Magn. Magn Mater. 2007;308(2):289-95.

[46] Maenosono S, Saita S. Theoretical assessment of FePt nanoparticles as heating elements for magnetic hyperthermia. IEEE Trans. Magn. 2006;42(6):1638-42.

[47] Oh Y, Lee N, Kang HW, Oh J. In vitro study on apoptotic cell death by effective magnetic hyperthermia with chitosan-coated MnFe₂O₄. Nanotechnology 2016; 27(11):115101.

[48] Kim J, Piao Y, Lee N, Park YI, Lee IH, Lee JH, Paik SR, Hyeon T. Magnetic nanocomposite spheres decorated with NiO nanoparticles for a magnetically recyclable protein separation system. Adv. Mater. 2010;22(1):57-60.

[49] Pauline S, Amaliya AP. Synthesis and characterization of highly monodisperse CoFe₂O₄ magnetic nanoparticles by hydrothermal chemical route. Arch. Appl. Sci. Res. 2011;3(5):213-23.

[50] Kasapoglu N, Birsoz B, Baykal A, Koseoglu Y, Toprak M. Synthesis and magnetic properties of octahedral ferrite Ni_xCo_{1-x}Fe₂O₄ nanocrystals. Open Chemistry 2007;5(2):570-80.

[51] Lin J, Zhou W, Kumbhar A, Wiemann J, Fang J, Carpenter EE, O'connor CJ. Goldcoated iron (Fe@ Au) nanoparticles: synthesis, characterization, and magnetic fieldinduced self-assembly. J. Solid State Chem. 2001;159(1):26-31.

[52] Vadivel M, Babu RR, Sethuraman K, Ramamurthi K, Arivanandhan M. Synthesis, structural, dielectric, magnetic and optical properties of Cr substituted CoFe₂O₄ nanoparticles by co-precipitation method. J. Magn. Magn Mater. 2014;362:122-9.

[53] Houshiar M, Zebhi F, Razi ZJ, Alidoust A, Askari Z. Synthesis of cobalt ferrite (CoFe₂O₄) nanoparticles using combustion, coprecipitation, and precipitation methods: a comparison study of size, structural, and magnetic properties. J. Magn. Magn Mater. 2014;371:43-8.

[54] Saeedi M, Vahidi O, Bonakdar S. Synthesis and characterization of glycyrrhizic acid coated iron oxide nanoparticles for hyperthermia applications. Mater. Sci. Eng. C 2017;77:1060-7.

[55] Ding Y, Shen SZ, Sun H, Sun K, Liu F, Qi Y, Yan J. Design and construction of polymerized-chitosan coated Fe₃O₄ magnetic nanoparticles and its application for hydrophobic drug delivery. Mater. Sci. Eng. C 2015;48:487-98.

[56] Venkateswarlu S, Rao YS, Balaji T, Prathima B, Jyothi NV. Biogenic synthesis of Fe₃O₄ magnetic nanoparticles using plantain peel extract. *Mater. Lett.* 2013;100: 241-4.

[57] Kiasat AR, Nazari S. β -Cyclodextrin conjugated magnetic nanoparticles as a novel magnetic microvessel and phase transfer catalyst: synthesis and applications in nucleophilic substitution reaction of benzyl halides. *J. Inclusion Phenom. Macrocycl. Chem.* 2013;76(3-4):363-8.

[58] Farimani MH, Shahtahmasebi N, Roknabadi MR, Ghows N, Kazemi A. Study of structural and magnetic properties of superparamagnetic Fe₃O₄/SiO₂ core-shell nanocomposites synthesized with hydrophilic citrate-modified Fe₃O₄ seeds via a sol-gel approach. *Phys. E Low-dimens. Syst. Nanostruct.* 2013;53:207-16.

[59] Ha PT, Le TT, Bui TQ, Pham HN, Ho AS, Nguyen LT. Doxorubicin release by magnetic inductive heating and in vivo hyperthermia-chemotherapy combined cancer treatment of multifunctional magnetic nanoparticles. *New J. Chem.* 2019; 43(14):5404-13.

[60] Almaki JH, Nasiri R, Idris A, Majid FA, Salouti M, Wong TS, Dabagh S, Marvibaigi M, Amini N. Synthesis, characterization and in vitro evaluation of exquisite targeting SPIONs-PEG-HER in HER2^b human breast cancer cells. *Nanotechnology* 2016;27(10):105601.

[61] Nasiri M, Hassanzadeh-Tabrizi SA. Synthesis and characterization of folate-decorated cobalt ferrite nanoparticles coated with poly (ethylene glycol) for biomedical applications. *J. Chin. Chem. Soc.* 2018;65(2):231-42.

[62] Nasiri M, Tabrizi SAH, Almaki JH, Nasiri R, Idris A, Dabagh S. Synthesis, functionalization, characterization, and in vitro evaluation of robust pH-sensitive CFNs-PA-CaCO₃. *RSC Adv.* 2016;6(87):84217-30.

[63] Maaz K, Karim S, Mumtaz A, Hasanain SK, Liu J, Duan JL. Synthesis and magnetic characterization of nickel ferrite nanoparticles prepared by co-precipitation route. *J. Magn. Magn Mater.* 2009;321(12):1838-42.

[64] Ansari M, Habibi-Rezaei M, Salahshour-Kordestani S, Ferdousi M, Movahedi AAM. An investigation on the effect of β -CD modified Fe₃O₄ magnetic nanoparticles on aggregation of amyloid β peptide (25-35). *Mater. Technol.* 2016;31(6):315-21.

[65] Ansari M, Habibi-Rezaei M, Salahshour-Kordestani S, Moosavi Movahedi AA, Poursasan N. Prevention of serum albumin glycation/fibrillation by β -cyclodextrin functionalized magnetic nanoparticles. *Protein Pept. Lett.* 2015;22(7):594-600.

[66] Heidari M, Sattarahmady N, Javadpour S, Azarpira N, Heli H, Mehdizadeh A, Rajaei A, Zare T. Effect of magnetic fluid hyperthermia on implanted melanoma in mouse models. *Iran. J. Med. Sci.* 2016;41(4):314.

[67] Cheraghipour E, Javadpour S, Mehdizadeh AR. Citrate Capped Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles Used for Hyperthermia Therapy. 2012.

[68] Girgis E, Wahsh MM, Othman AG, Bandhu L, Rao KV. Synthesis, magnetic and optical

properties of core/shell Co_{1-x}Zn_xFe₂O₄/SiO₂ nanoparticles. *Nanoscale Res. Lett.* 2011;6(1):1-8.

[69] Narain R, Gonzales M, Hoffman AS, Stayton PS, Krishnan KM. Synthesis of monodisperse biotinylated p (NIPAAm)-coated iron oxide magnetic nanoparticles and their bioconjugation to streptavidin. *Langmuir* 2007;23(11):6299-304.

[70] Mamani JB, Costa-Filho AJ, Cornejo DR, Vieira ED, Gamarra LF. Synthesis and characterization of magnetite nanoparticles coated with lauric acid. *Mater. Char.* 2013;81:28-36.

[71] Giri SK, Das NN, Pradhan GC. Synthesis and characterization of magnetite nanoparticles using waste iron ore tailings for adsorptive removal of dyes from aqueous solution. *Colloid. Surface. Physicochem. Eng. Aspect.* 2011;389(1-3):43-9.

[72] Inukai A, Sakamoto N, Aono H, Sakurai O, Shinozaki K, Suzuki H, Wakiya N. Synthesis and hyperthermia property of hydroxyapatite-ferrite hybrid particles by ultrasonic spray pyrolysis. *J. Magn. Magn Mater.* 2011;323(7):965-9.

[73] Moorthy MS, Oh Y, Bharathiraja S, Manivasagan P, Rajarathinam T, Jang B, Phan TTV, Jang H, Oh J. Synthesis of amine-polyglycidol functionalised Fe₃O₄@ SiO₂ nanocomposites for magnetic hyperthermia, pH-responsive drug delivery, and bioimaging applications. *RSC Adv.* 2016;6(111):110444-53.

[74] Cheraghipour E, Javadpour S. Cationic albumin-conjugated magnetite nanoparticles, novel candidate for hyperthermia cancer therapy. *Int. J. Hyperther.* 2013;29(6):511-9.

[75] Cheraghipour E, Tamaddon A, Javadpour S, Mehdizadeh A. PEGylated superparamagnetic magnetite nanoparticles for magnetic fluid hyperthermia therapy. *Res. Pharmaceut. Sci.* 2012;7(5):226.

[76] Cheraghipour E, Tamaddon AM, Javadpour S, Bruce IJ. PEG conjugated citratecapped magnetite nanoparticles for biomedical applications. *J. Magn. Magn Mater.* 2013;328:91-5.

[77] Gu Y, Yoshikiyo M, Namai A, Bonvin D, Martinez A, Pinol R, Tellez P, Silva NJ, Ahrentorp F, Johansson C, Marco-Brualla J. Magnetic hyperthermia with ε-Fe₂O₃ nanoparticles. *RSC Adv.* 2020;10(48):28786-97.

[78] Kowalik P, Mikulski J, Borodziuk A, Duda M, Kaminska I, Zajdel K, Rybusinski J, Szczytko J, Wojciechowski T, Sobczak K, Minikayev R. Yttrium-doped iron oxide nanoparticles for magnetic hyperthermia applications. *J. Phys. Chem.* 2020; C124(12):6871-83.

[79] Kozissnik B, Bohorquez AC, Dobson J, Rinaldi C. Magnetic fluid hyperthermia: advances, challenges, and opportunity. *Int. J. Hyperther.* 2013;29(8):706-14.

[80] Dutz S, Hergt R. Magnetic nanoparticle heating and heat transfer on a microscale: basic principles, realities and physical limitations of hyperthermia for tumour therapy. *Int. J. Hyperther.* 2013;29(8):790-800.

- [81] Fourmy D, Carrey J, Gigoux V. Targeted nanoscale magnetic hyperthermia: challenges and potentials of peptide-based targeting. *Nanomedicine* 2015;10(6): 893-6.
- [82] Das P, Colombo M, Prosperi D. Recent advances in magnetic fluid hyperthermia for cancer therapy. *Colloids Surf. B Biointerfaces* 2019;174:42-55.
- [83] Bertrand, N.; Wu, J.; Xu, X.; Kamaly, N.; Farokhzad, O.C. Cancer nanotechnology: The impact of passive and active targeting in the era of modern cancer biology. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2014, 66, 2-25.
- [84] Steichen, S.D.; Caldorera-Moore, M.; Peppas, N.A. A review of current nanoparticle and targeting moieties for the delivery of cancer therapeutics. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2013, 48, 416-427.
- [85] Bar, J.; Herbst, R.S.; Onn, A. Targeted drug delivery strategies to treat lung metastasis. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2009, 6, 1003-1016.
- [86] Torchilin, V.P. Passive and active drug targeting: Drug delivery to tumors as an example. In *Drug Delivery*; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2010; pp. 3-53.
- [87] Choi, H.; Cha, K.; Choi, J.; Jeong, S.; Jeon, S.; Jang, G.; Park, J.-O.; Park, S. Ema system with gradient and uniform saddle coils for 3D locomotion of microrobot. *Sens. Actuators A Phys.* 2010, 163, 410-417.
- [88] Jeong, S.; Choi, H.; Choi, J.; Yu, C.; Park, J.-O.; Park, S. Novel electromagnetic actuation (ema) method for 3-dimensional locomotion of intravascular microrobot. *Sens. Actuators A Phys.* 2010, 157, 118-125.
- [89] Kummer, M.P.; Abbott, J.J.; Kratochvil, B.E.; Borer, R.; Sengul, A.; Nelson, B.J. Octomag: An electromagnetic system for 5-dof wireless micromanipulation. *IEEE Trans. Robot.* 2010, 26, 1006-1017.
- [90] Tehrani, M.D.; Yoon, J.-H.; Kim, M.O.; Yoon, J. A novel scheme for nanoparticle steering in blood vessels using a functionalized magnetic field. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 2015, 62, 303-313.
- [91] Hoshidar, A.K.; Le, T.-A.; Amin, F.U.; Kim, M.O.; Yoon, J. Studies of aggregated nanoparticles steering during magnetic-guided drug delivery in the blood vessels. *J. Magn. Magn. Mater.* 2017, 427, 181-187.
- [92] Amin, F.U.; Hoshidar, A.K.; Do, T.D.; Noh, Y.; Shah, S.A.; Khan, M.S.; Yoon, J.; Kim, M.O. Osmotin-loaded magnetic nanoparticles with electromagnetic guidance for the treatment of alzheimer's disease. *Nanoscale* 2017, 9, 10619-10632.
- [93] Khalil, I.S.; Ferreira, P.; Eleutério, R.; de Korte, C.L.; Misra, S. Magnetic-based closed-loop control of paramagnetic microparticles using ultrasound feedback. In *Proceedings of the 2014 IEEE International Conference on Robotics and Automation (ICRA)*, Hong Kong, China, 31 May-7 June 2014; pp. 3807-3812.

- [94] Khalil, I.S.; Keuning, J.D.; Abelmann, L.; Misra, S. Wireless magnetic-based control of paramagnetic microparticles. In Proceedings of the 2012 4th IEEE RAS & EMBS International Conference on Biomedical Robotics and Biomechatronics (BioRob), Rome, Italy, 24-27 June 2012; pp. 460-466.
- [95] Martel, S. Combining pulsed and dc gradients in a clinical mri-based microrobotic platform to guide therapeutic magnetic agents in the vascular network. *Int. J. Adv. Robot. Syst.* 2013, 10, 30.
- [96] Mathieu, J.B.; Martel, S. Steering of aggregating magnetic microparticles using propulsion gradients coils in an mri scanner. *Magn. Reson. Med.* 2010, 63, 1336-1345.
- [97] Latulippe, M.; Martel, S. Dipole field navigation: Theory and proof of concept. *IEEE Trans. Robot.* 2015, 31, 1353-1363.
- [98] Bigot, A.; Tremblay, C.; Soulez, G.; Martel, S. Temperature response of a magnetic resonance imaging coil insert for the navigation of theranostic agents in complex vascular networks. *IEEE Trans. Magn.* 2014, 50, 1-7.
- [99] Mathieu, J.-B.; Beaudoin, G.; Martel, S. Method of propulsion of a ferromagnetic core in the cardiovascular system through magnetic gradients generated by an mri system. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 2006, 53, 292-299.
- [100] Yesin, K.B.; Vollmers, K.; Nelson, B.J. Modeling and control of untethered biomicrobots in a fluidic environment using electromagnetic fields. *Int. J. Robot. Res.* 2006, 25, 527-536.
- [101] Tehrani, M.D.; Kim, M.O.; Yoon, J. A novel electromagnetic actuation system for magnetic nanoparticle guidance in blood vessels. *IEEE Trans. Magn.* 2014, 50, 1-12. *Sensors* 2017, 17, 2050 15 of 15
- [102] Gleich, B.; Weizenecker, J. Tomographic imaging using the nonlinear response of magnetic particles. *Nature* 2005, 435, 1214-1217.
- [103] Borgert, J.; Schmidt, J.D.; Schmale, I.; Rahmer, J.; Bontus, C.; Gleich, B.; David, B.; Eckart, R.; Woywode, O.; Weizenecker, J. Fundamentals and applications of magnetic particle imaging. *J. Cardiovasc. Comput. Tomogr.* 2012, 6, 149-153.
- [104] Heyn, C.; Bowen, C.V.; Rutt, B.K.; Foster, P.J. Detection threshold of single spio-labeled cells with fiesta. *Magn. Reson. Med.* 2005, 53, 312-320.
- [105] Mahmood, A.; Dadkhah, M.; Kim, M.O.; Yoon, J. A novel design of an MPI-based guidance system for simultaneous actuation and monitoring of magnetic nanoparticles. *IEEE Trans. Magn.* 2015, 51, 1-5.
- [106] Zhang, X.; Le, T.-A.; Yoon, J. Development of a magnetic nanoparticles guidance system for interleaved actuation and MPI-based monitoring. In Proceedings of the 2016 IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems (IROS), Daejeon, Korea, 9-14 October

2016; pp. 5279-5284.

[107] Zhang, X.; Le, T.-A.; Yoon, J. Development of a real time imaging-based guidance system of magnetic nanoparticles for targeted drug delivery. *J. Magn. Magn. Mater.* 2017, 427, 345-351.

[108] Knopp, T.; Buzug, T.M. *Magnetic Particle Imaging: An Introduction to Imaging Principles and Scanner Instrumentation*; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2012.

[109] Nothnagel, N.; Rahmer, J.; Gleich, B.; Halkola, A.; Buzug, T.M.; Borgert, J. Steering of magnetic devices with a magnetic particle imaging system. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 2016, 63, 2286-2293.

[110] Schulz, V.; Straub, M.; Mahlke, M.; Hubertus, S.; Lammers, T.; Kiessling, F. A field cancellation signal extraction method for magnetic particle imaging. *IEEE Trans. Magn.* 2015, 51, 1-4.

[111] Weinberg, I.N.; Stepanov, P.Y.; Fricke, S.T.; Probst, R.; Urdaneta, M.; Warnow, D.; Sanders, H.; Glidden, S.C.; McMillan, A.; Starewicz, P.M. Increasing the oscillation frequency of strong magnetic fields above 101 khz significantly raises peripheral nerve excitation thresholds. *Med. Phys.* 2012, 39, 2578-2583.

[112] Goodwill, P.W.; Conolly, S.M. Multidimensional x-space magnetic particle imaging. *IEEE Trans. Med. Imaging* 2011, 30, 1581-1590.

[113] Le, T.-A.; Asl, H.J.; Do, T.D.; Kim, M.O.; Yoon, J. Band-stop filter analysis and design for 1D magnetic particle imaging hybrid system. *J. Nanosci. Nanotechnol.* 2016, 16, 8492-8495.

[114] Lehmann, T.M.; Gonner, C.; Spitzer, K. Survey: Interpolation methods in medical image processing. *IEEE Trans. Med. Imaging* 1999, 18, 1049-1075.

[115] Eberbeck, D.; Wiekhorst, F.; Wagner, S.; Trahms, L. How the size distribution of magnetic nanoparticles determines their magnetic particle imaging performance. *Appl. Phys. Lett.* 2011, 98, 182502.

[116] Goodwill, P.W.; Conolly, S.M. The x-space formulation of the magnetic particle imaging process: 1-D signal, resolution, bandwidth, SNR, SAR, and magnetostimulation. *IEEE Trans. Med. Imaging* 2010, 29, 1851-1859.

[117] Panagiotopoulos, N.; Duschka, R.L.; Ahlborg, M.; Bringout, G.; Debbeler, C.; Graeser, M.; Kaethner, C.; Lüdtke-Buzug, K.; Medimagh, H.; Stelzner, J. Magnetic particle imaging: Current developments and future directions. *Int. J. Nanomed.* 2015, 10, 3097.

[118] Mason, E.E.; Cooley, C.Z.; Cauley, S.F.; Griswold, M.A.; Conolly, S.M.; Wald, L.L. Design analysis of an MPI human functional brain scanner. *Int. J. Magn. Part. Imaging* 2017, 3.

[119] Ng, K.-H.; Ahmad, A.C.; Nizam, M.; Abdullah, B. Magnetic resonance imaging: Health effects

and safety. In Proceedings of the International Conference on Non-Ionizing Radiation at UNITEN (ICNIR2003) Electromagnetic Fields and Our Health, Kuala Lumpur, Malaysia, 20-23 October 2003.

[120] Hartwig, V.; Giovannetti, G.; Vanello, N.; Lombardi, M.; Landini, L.; Simi, S. Biological effects and safety in magnetic resonance imaging: A review. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2009, 6, 1778-1798.