



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΩΝ, ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΗΣ ΚΑΙ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ
ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ

Θέμα

Μοντελοποίηση υπερθερμίας νανοσωματιδίων για τη θεραπεία του καρκίνου
του παχέος εντέρου

Διπλωματική εργασία

Αθανάσιος Κουράντος

Επιβλέπων : Χριστοφόρου Ευάγγελος

Καθηγητής ΕΜΠ

ΑΘΗΝΑ 2021



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΩΝ, ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΗΣ ΚΑΙ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ
ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ

Θέμα

Μοντελοποίηση υπερθερμίας νανοσωματιδίων για την θεραπεία του
καρκίνου του παχέος εντέρου

Διπλωματική εργασία

Αθανάσιος Κουράντος

Επιβλέπων : Χριστοφόρου Ευάγγελος

Καθηγητής ΕΜΠ

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή την 1η Δεκεμβρίου 2020.

.....
Ε. Χριστοφόρου

Καθηγητής ΕΜΠ

.....
Κ. Πολιτόπουλος

Καθηγητής ΕΜΠ

.....
Π. Τσαραμπάρης

Επίκουρος Καθηγητής ΕΜΠ

ΑΘΗΝΑ 2021

.....

Αθανάσιος Κουράντος

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

Copyright © Αθανάσιος Κουράντος, 2021.

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος, All rights reserved.

Απαγορεύεται η αντιγραφή, αποθήκευση και διανομή της παρούσας εργασίας, εξ' ολοκλήρου ή τμήματος αυτής, για εμπορικό σκοπό. Επιτρέπεται η ανατύπωση, αποθήκευση και διανομή για σκοπό μη κερδοσκοπικό, εκπαιδευτική 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 τον συγγραφέα και δεν πρέπει να ερμηνευθεί ότι αντιπροσωπεύουν τις επίσημες θέσεις του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου.

Περίληψη

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου (ΚΠΕ) είναι ένας από τους πιο συχνούς καρκίνους παγκοσμίως και η αντιμετώπιση του αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα θέματα που καλείται να αντιμετωπίσει η σύγχρονη επιστήμη. Με την βοήθεια του τομέα της επιστήμης υλικών μπορούν να κατασκευαστούν μαγνητικά νανοσωματίδια, τα οποία όταν εισάγονται σε κάποια καρκινική περιοχή, επιλεκτικά συνδέονται με τα καρκινικά κύτταρα. Αφού γίνει η σύνδεση τους, με την βοήθεια μιας γεννήτριας εναλλασσόμενου μαγνητικού πεδίου μπορεί να επιτευχθεί η θέρμανση των σωματιδίων άρα και η θέρμανση των καρκινικών κυττάρων. Ο σκοπός είναι η θερμοκρασία να φτάσει στην περιοχή των 43-46°C, η οποία είναι αρκετή για να μεταβάλλει τη λειτουργικότητα των κυττάρων και να τα νεκρώσει. Για να επιτευχθεί η θερμοκρασία αυτή απαιτείται η επιλογή των κατάλληλων νανοσωματιδίων με τα κατάλληλα χαρακτηριστικά, λαμβάνοντας υπόψη το μαγνητικό πεδίο που θα παράγει η γεννήτρια. Εν κατακλείδι, η μελέτη αυτή προσπαθεί να αναδείξει την επίδραση αυτών των χαρακτηριστικών, για να προβλέψει την επίδραση στην θερμοκρασία και την επιλογή του βέλτιστου συνδυασμού τους.

Λέξεις κλειδιά: Καρκίνος του παχέος εντέρου, Μαγνητική υπερθερμία, μαγνητικά νανοσωματίδια, Πρόβλεψη υπερθέρμανσης, Προσομοίωση MATLAB

Abstract

Colorectal cancer is one of the most common cancers in the world, so its' treatment is a significant issue that modern science has to deal with. With the help of the field of material science, magnetic nanoparticles which are selectively associated with cancer cells can be made that are then inserted into a cancer area. After this connection is made with the help of an alternating magnetic field generator, the heating of the particles can be achieved and therefore the heating of the cancer cells. The purpose is to bring the temperature to 43-46°C, which is enough to change the function of the cells and then kill them. In order for this heating to be effective, it is necessary to select the appropriate nanoparticles with the appropriate characteristics, keeping in mind the magnetic field that the generator will produce. Therefore, through this study we try to show the effect of these characteristics in order to predict the effect of temperature and the best possible combination.

Keywords: Colorectal cancer, Magnetic hyperthermia, Magnetic nanoparticles, Prediction of overheating, MATLAB simulation

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες μου στον καθηγητή Ευάγγελο Χριστοφόρου τόσο για το ενδιαφέρον θέμα διπλωματικής εργασίας που μου ανέθεσε, καθώς και για την καθοδήγηση και πολύτιμη βοήθεια του στην υλοποίηση αυτής της εργασίας.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τον υποψήφιο διδάκτορα Γιώργο Μπάνη για την άψογη συνεργασία μας και τον κύριο Παναγιώτη Τσαραμπάρη για την υποστήριξη της επίτευξης της πειραματικής διαδικασίας.

Τέλος, ευχαριστώ την οικογένειά μου και τους φίλους μου για την στήριξη τους όλα αυτά τα χρόνια των σπουδών μου.

Περιεχόμενα

Περιεχόμενα

Κεφάλαιο 1	1
1. Εισαγωγή	1
1.1 Βιβλιογραφική ανασκόπηση των υπαρχόντων μεθόδων θεραπείας.....	1
1.1.1 Ενδοσκοπική θεραπεία.....	1
1.1.2 Χειρουργική θεραπεία.....	2
1.1.3 Ακτινοθεραπεία	2
1.1.4 Χημειοθεραπεία	3
1.1.5 Συστημική θεραπεία.....	4
1.1.6 Παράθεση μειονεκτημάτων των υφιστάμενων θεραπειών	5
1.2 Προτεινόμενη θεραπεία του καρκίνου του παχέος εντέρου.....	6
1.3 Δομή εργασίας.....	6
Κεφάλαιο 2	8
2. Θεωρητικό μέρος	8
2.1 Μαγνήτες και Ηλεκτρομαγνήτες	8
2.2 Μαγνητικά κυκλώματα.....	12
2.2.1 Μαγνητική ροή	13
2.2.2 Διάρρευμα (ΜΕΔ)	13
2.2.3 Μαγνητική αντίσταση	13
2.2.4 Διαπερατότητα	13
2.2.5 Μαγνητική επαγωγή.....	14
2.2.6 Ένταση του μαγνητικού πεδίου.....	14
2.3 Μαγνητική υπερθερμία.....	14
2.3.1 Εισαγωγή στη μαγνητική υπερθερμία	14
2.3.2 Μαγνητισμός	15
2.3.3 Θέρμανση των μαγνητικών υλικών.....	30
2.3.3.1 Brownian χαλάρωση.....	30
2.3.3.2 Néel χαλάρωση	32
2.3.3.3 Διαδικασία χαλάρωσης σε μαγνητικό ρευστό	34
2.3.3.4 Ειδικός ρυθμός απορρόφησης(SAR)	36
2.3.4 Υλικά που χρησιμοποιούνται για υπερθερμία.....	38

2.3.5	Σύνθεση μαγνητικών νανοσωματιδίων.....	39
2.3.5.1	Συν-καταβύθιση(co-precipitation)	39
2.3.5.2	Με μικρογαλάκτωμα (microemulsion).....	40
2.3.5.3	Θερμική αποσύνθεση(thermal decomposition)	41
2.3.5.4	Διαλυτοθερμική (solvothermal)	42
2.3.5.5	Μονοχημική (sonochemical)	42
2.3.5.6	Πυρόλυση με λέιζερ(laser pyrolysis)	43
2.3.6	Παράμετροι που επηρεάζουν την απόδοση θέρμανσης	43
2.3.6.1	Το εφαρμοζόμενο μαγνητικό πεδίο	43
2.3.6.2	Η διάμετρος των νανοσωματιδίων	43
2.3.6.3	Η ανισοτροπία των νανοσωματιδίων.....	45
2.3.6.4	Αλληλεπίδραση μεταξύ των σωματιδίων	46
2.3.7	Απορρόφηση θερμότητας από τους βιολογικούς ιστούς.....	47
2.3.8	Βιολογική εξίσωση της θερμικής δόσης.....	48
Κεφάλαιο 3	49
3.Μοντελοποίηση των θεωρητικών παραμέτρων σε περιβάλλον MATLAB.	49
3.1	Επίδραση των παραμέτρων στο SAR.....	54
3.1.1	Επίδραση της συχνότητας	54
3.1.2	Επίδραση του εναλλασσόμενου μαγνητικού πεδίου	57
3.1.3	Επίδραση της διαμέτρου	59
3.1.4	Επίδραση της σταθεράς ανισοτροπίας	61
3.1.5	Επίδραση της συγκέντρωσης των νανοσωματιδίων.....	63
3.2	Προσομοίωση της θέρμανσης του καρκινικού ιστού	65
Κεφάλαιο 4	75
4.Πειραματικό μέρος.....	75
4.1	Εισαγωγή	75
4.2	Πειραματική διαδικασία	75
4.3	Πειραματικά αποτελέσματα.....	78
Συμπεράσματα και μελλοντικοί στόχοι.....	93
Βιβλιογραφία.....	94
Βιβλιογραφία Εικόνων	97

Κεφάλαιο 1

1. Εισαγωγή

1.1 Βιβλιογραφική ανασκόπηση των υπαρχόντων μεθόδων θεραπείας

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου (ΚΠΕ) είναι ένας από τους πιο συχνούς καρκίνους παγκοσμίως. Το 2012 σε ολόκληρο τον κόσμο διαγνώστηκαν 1.300.000 νέα περιστατικά, από τα οποία 447.000 ήταν στην Ευρώπη. Ο καρκίνος του παχέος εντέρου είναι ο δεύτερος καρκίνος σε συχνότητα στην Ευρώπη υπεύθυνος για 215.000 θανάτους. Οι πιο διαδεδομένες τεχνικές που χρησιμοποιούνται σήμερα είναι η ενδοσκοπική θεραπεία, η χειρουργική θεραπεία, η ακτινοθεραπεία, η χημειοθεραπεία και η συστηματική θεραπεία οι οποίες θα αναλυθούν παρακάτω.

1.1.1 Ενδοσκοπική θεραπεία

Μερικοί πρώιμοι καρκίνοι υποβάλλονται μόνο σε τοπική θεραπεία. Η συχνότητα εμφάνισης αυτών των πρώιμων καρκίνων του παχέος εντέρου αυξήθηκε λόγω του προσυμπτωματικού ελέγχου του καρκίνου του παχέος εντέρου. Κατά τη διάγνωση, οι κακοήθεις πολύποδες μπορούν να εντοπιστούν ενδοσκοπικά επιτρέποντας έτσι την ακριβή εκτίμηση των περιοχών υψηλού κινδύνου από τον παθολόγο. Η απόφαση για τη χειρουργική επέμβαση με λεμφαδενεκτομή είναι δύσκολη και εξαρτάται από τον εκτιμώμενο ογκολογικό και λειτουργικό κίνδυνο. Για αυτόν το λόγο, ανάλογα με το μέγεθός του όγκου, υπάρχουν κατάλληλες τεχνικές ενδοσκοπικής εκτομής για την αφαίρεση πολυπόδων. Αυτές είναι η ενδοσκοπική βλεννογονεκτομή και ενδοσκοπική εκτομή πλήρους πάχους(full-thickness). Οι δύο τεχνικές θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όταν υπάρχει μεγάλη επιφάνεια βλεννογόνων, η οποία πρέπει να αξιολογείται βάσει της ανάλυσης των μοσχευμάτων των βλεννογόνων, της μορφολογίας των πολυπόδων και άλλων ενδοσκοπικών πτυχών της παθήσεως του ορθοκολικού ιστού. Αυτές οι τεχνικές εκτομής απαιτούν υψηλές τεχνικές ικανότητες και θα πρέπει να γίνονται σε κέντρα με μεγάλη εμπειρία. Οι γιατροί και οι ασθενείς θα πρέπει να γνωρίζουν ότι η ενδοσκοπική εκτομή είναι μια βιώσιμη επιλογή για πολλούς πολύποδες και καρκίνους τύπου T1. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η ενδοσκοπική απομάκρυνση είναι ασφαλέστερη και λιγότερο δαπανηρή από τη χειρουργική επέμβαση. Δυστυχώς όμως, πολλοί ασθενείς εξακολουθούν να προτιμούν την χειρουργική επέμβαση χωρίς να συζητάτε η επιλογή της ενδοσκοπικής εκτομής.[1]

1.1.2 Χειρουργική Θεραπεία

Η χειρουργική επέμβαση είναι ο ακρογωνιαίος λίθος για τη θεραπεία του καρκίνου του παχέος εντέρου. Η ποιότητα της εκτομής του καρκίνου του παχέος εντέρου είναι κρίσιμη και μπορεί να αξιολογηθεί με αντικειμενικές παραμέτρους. Οι μετεγχειρητικές μελέτες έδειξαν ότι η χειρουργική θεραπεία θα μπορούσε να βελτιωθεί περαιτέρω, τονίζοντας τη σημασία της κατάρτισης και της εξειδίκευσης των χειρουργών. Η χειρουργική επέμβαση για τον καρκίνο του παχέος εντέρου έχει βελτιστοποιηθεί με τη χρήση διατομής κατά μήκος των εμβρυολογικών επιπέδων εντός της μεσοφασικής επιφάνειας. Ωστόσο, ένα αμφιλεγόμενο θέμα εντοπίζεται στην έκταση της λεμφαδενεκτομής που μπορεί να αυξήσει τη νοσηρότητα.

Οι επεμβάσεις αυτές μπορούν να γίνουν τόσο ανοικτά όσο και λαπαροσκοπικά είτε ρομποτικά. Αν και η κλασική χειρουργική επέμβαση αποτελεί τον κανόνα στην αντιμετώπιση του καρκίνου και ιδίως σε δύσκολες και προχωρημένες περιπτώσεις δεν περιορίζει την λαπαροσκοπική χειρουργική να αποτελεί είδος χειρουργικής αντιμετώπισης σε καλοήθεις παθήσεις του εντέρου, σε αφαίρεση μικρών όγκων που δεν εγκυμονούν κίνδυνο διασποράς ή σε όγκους που εντοπίζονται χαμηλά στο ορθό. Η ρομποτική χειρουργική αποτελεί την εξέλιξη της λαπαροσκοπικής χειρουργικής. Για την διεξαγωγή μιας ρομποτικής χειρουργικής επέμβασης απαιτούνται ένα ρομπότ με τους ειδικούς βραχίονες, ο ενδοσκοπικός πύργος και η χειρουργική κονσόλα.

Για τη θεραπεία του καρκίνου του παχέος εντέρου μπορεί σε έκτακτη ανάγκη να αποκολληθεί. Αν για κάποιο λόγο, μετά τη χειρουργική επέμβαση, δεν μπορεί να αποκατασταθεί η συνέχεια του εντέρου, τότε διαμέσου μιας τομής στην περιοχή της κοιλιάς, ο χειρουργός θα εφαρμόσει το έντερο στο επίπεδο του δέρματος απ' όπου τα κόπρανα θα συλλέγονται σε ένα ειδικό συλλέκτη (σακουλάκι). Αυτός ο χειρισμός ονομάζεται κολοστομία. Συνήθως η κολοστομία είναι προσωρινή θεραπευτική αντιμετώπιση και σε μεταγενέστερο στάδιο επιχειρείται η επανένωση και η επαναφορά του εντέρου στη θέση του με άλλη χειρουργική επέμβαση. Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί η κολοστομία για κάποιους λόγους να είναι μόνιμη.[1,2]

1.1.3 Ακτινοθεραπεία

Η ακτινοθεραπεία έχει ως στόχο να σκοτώσει τα καρκινικά κύτταρα μέσω ακτινοβολίας με ιοντίζουσες ακτινοβολίες. Η ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται είτε μόνη της ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία (ονομάζεται χημειο-ακτινοθεραπεία), σε συνδυασμό με τη χειρουργική επέμβαση σε επιλεγμένα στάδια του καρκίνου του παχέος εντέρου.

Σε αντίθεση με την ακτινοθεραπεία, μετά από τη χειρουργική επέμβαση, αρκετές ιστορικές μελέτες έχουν δείξει ότι η προεγχειρητική ακτινοθεραπεία μειώνει τον κίνδυνο τοπικής υποτροπής. Η μείωση αυτή εξαρτάται από το κλινικό στάδιο και την ποιότητα της χειρουργικής επέμβασης. Με ακτινοθεραπεία μπορούν να αντιμετωπιστούν ενδιάμεσου έως υψηλού κινδύνου καρκίνοι.[3]

Η ακτινοθεραπεία ανάλογα με την απόσταση της πηγής που εκπέμπει την ακτινοβολία από τον όγκο χωρίζεται σε εσωτερική και εξωτερική. Εσωτερική ακτινοθεραπεία ή κοινώς βραχυθεραπεία είναι η εμφύτευση ραδιενεργού υλικού κοντά στον περιβάλλοντα χώρο που βρίσκεται ο καρκίνος. Τα εμφυτεύματα αυτά μπορεί να είναι μόνιμα που διαχέουν την ακτινοβολία γύρω από την περιοχή εμφύτευσης. Όταν τα εμφυτεύματα αυτά χάσουν τη ραδιενέργεια τους, παραμένουν στο σώμα του αρρώστου. Τα προσωρινά εμφυτεύματα μένουν για λίγα λεπτά στο σώμα του ασθενή αλλά για μεγαλύτερο διάστημα.

Η χημειοθεραπεία με συνδυασμό της ακτινοθεραπείας είναι η πιο χρησιμοποιούμενη θεραπεία, η οποία μειώνει το μέγεθος του όγκου επιτυχώς στους περισσότερους ασθενείς και η πλήρης αντιμετώπιση επιτυγχάνεται σε ποσοστό τουλάχιστον 15-20%. Το χρονικό διάστημα έως τη χειρουργική επέμβαση εξακολουθεί να αποτελεί αντικείμενο συζήτησης, αλλά γενικά είναι 8-10 εβδομάδες.[4] Ωστόσο, η δοσολογία της ακτινοθεραπείας αποτελεί ακόμα αντικείμενο μελετών, συμπεριλαμβανομένης της προσθήκης τοπικής έγχυσης με άλλες ουσίες.

Αν και ιστορικά ακολουθείται άμεση χειρουργική επέμβαση μετά την ακτινοθεραπεία, υπάρχει η δυνατότητα να επιτευχθεί μετά από ένα διάστημα 4-8 εβδομάδων. Η παρατήρηση της κλινικής κατάστασης του ασθενή μετά από την χημειο-ακτινοθεραπεία έχει πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα που σε αρκετές περιπτώσεις αποφεύγεται η ριζική χειρουργική επέμβαση και η στενή παρακολούθηση. Όμως, έχουν εκφραστεί ανησυχίες σχετικά με την ογκολογική ασφάλεια. Για αυτόν τον λόγο, σε περίπτωση που ο όγκος εμφανιστεί πάλι, διεξάγεται έγκαιρα με ένα πρόγραμμα εντατικής παρακολούθησης με ενδοσκόπηση και MRI, και έτσι η χειρουργική επέμβαση είναι συχνά εφικτή. Παρόλα αυτά, οι ασθενείς θα πρέπει να γνωρίζουν την αβεβαιότητα της υποτροπής κατά τη διάρκεια της χημειο-ακτινοθεραπείας. [1]

Υπάρχει μια παράδοξη τάση προς την εφαρμογή της ακτινοθεραπείας για πρωκτικούς καρκίνους πρώιμου σταδίου, που εναλλακτικά αντιμετωπίζεται με συνολική χειρουργική εκτομής. Αυτή η προσέγγιση έχει επιτυχή αποτελέσματα σε ποσοστό περίπου 50-60% .[1]

1.1.4 Χημειοθεραπεία

Η χημειοθεραπεία έχει ως σκοπό το θάνατο των καρκινικών κυττάρων ή την πρόκληση βλαβών σε αυτά. Χορηγείται από του στόματος ή ενδοφλεβίως και δρα σε όλο το σώμα (συστημικά).

Η χημειοθεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί αρχικά πριν την χειρουργική επέμβαση σαν ανοσοενισχυτικό, ή ως πρωτεύουσα θεραπεία για την μείωση του μεγέθους, για την αναστολή της ανάπτυξης του όγκου και της πιθανότητας για μετάσταση. Αυτού του είδους η χημειοθεραπεία καλείται επικουρική. Ακόμη, μπορεί να χρησιμοποιηθεί και μετά την επέμβαση με σκοπό να καταστρέψει τυχόν καρκινικά κύτταρα που μπορεί να διασκορπίστηκαν κατά την αφαίρεση του όγκου ή να μην ήταν ορατά κατά την ενδοσκόπηση. Σε καρκίνο σταδίου III και IV όπου υπάρχει διήθηση λεμφαδένων και μεταστάσεις σε ήπαρ

και πνεύμονες, η χημειοθεραπεία έχει ως στόχο τη βελτίωση της ποιότητας ζωής αφού πλέον δεν υπάρχει ίαση.[6]

Η συγκεκριμένη θεραπεία για τον καρκίνο του παχέος εντέρου είναι η θεραπεία με φάρμακα που ονομάζονται φθοριοπυριμιδίνες, δίνεται είτε ως μόνη θεραπεία (που ονομάζεται μονοθεραπεία), ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα (και ονομάζεται συνδυασμένη χημειοθεραπεία).[5]

1.1.5 Συστημική θεραπεία

Ως ανοσοενισχυτική θεραπεία, η χημειοθεραπεία με βάση το φθόριο πυριμιδίνη βελτιώνει τα αποτελέσματα στη φάση III του καρκίνου και σε ένα υποσύνολο των καρκίνων του παχέος εντέρου στο στάδιο II. Ο καρκίνος του ορθού αντιμετωπίζεται παρομοίως, αν και η αξία της χημειοθεραπείας σε ασθενείς που έλαβαν προεγχειρητική χημειο-ακτινοθεραπεία είναι αμφιλεγόμενη. Για χρόνια, το πρότυπο περίθαλψης ήταν 6 μήνες χημειοθεραπείας. Ωστόσο, αρκετές δοκιμές έδειξαν ότι ο περιορισμός της χημειοθεραπείας σε τρεις μήνες μπορεί να μειώσει την τοξικότητα (π.χ. μικρότερη αθροιστική νευροπάθεια) χωρίς να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας τουλάχιστον για τους καρκίνους του παχέος εντέρου βαθμού III χαμηλού κινδύνου. Η συστημική θεραπεία για το μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου είναι προσαρμοσμένη με δείκτες πρόβλεψης ειδικές για τον ασθενή.[7]

Παράλληλα με την πρόοδο των χειρουργικών και συναφών τεχνικών, ο αυξανόμενος αριθμός αποτελεσματικών φαρμάκων για τον καρκίνο του παχέος εντέρου οδήγησε σε σημαντική βελτίωση στην αποτελεσματική θεραπεία. Οι ασθενείς μπορεί να έχουν λίγες μεταστάσεις που μπορούν να απομακρυνθούν και να θεραπευτούν. Δεδομένης της πολύπλοκης φύσης της περίθαλψης που απαιτείται, όλοι οι ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου θα πρέπει να λαμβάνουν πληροφορίες από ένα εξειδικευμένο κέντρο τριτοβάθμιας φροντίδας.

Η συστημική θεραπεία για τον μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου περιλαμβάνει συνήθως ένα συνδυασμό χημειοθεραπείας και ανοσοθεραπείας. Οι φθοριοπυριμιδίνη, η οξαλιπλατίνη και η ιρινοτεκάνη σχηματίζουν το σκελετό χημειοθεραπείας σε διάφορες επαναλήψεις θεραπευτικών αγωγών. Επίσης, η ανοσοθεραπεία (αντι-VEGF ή αντι-EGFR αντίσωμα) μπορεί να συνδυαστεί με την χημειοθεραπεία ανάλογα με το είδος του όγκου και άλλους παράγοντες.

Η ανοσοθεραπεία βασίζεται στο γεγονός ότι το ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να βοηθήσει στην καταπολέμηση του καρκίνου. Τα άτομα με εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα έχουν περισσότερες πιθανότητες να παρουσιάσουν κάποιους καρκίνους. Άτομα με φυσιολογικό ανοσοποιητικό σύστημα εξακολουθούν να αναπτύσσουν καρκίνο όπου το ανοσοποιητικό σύστημα δεν αναγνωρίζει τα καρκινικά κύτταρα ως ξένα ή τα καρκινικά κύτταρα δεν εκφράζουν τα αντιγόνα τους αρκετά διαφορετικά από εκείνα των φυσιολογικών κυττάρων. Μερικές φορές το ανοσοποιητικό σύστημα αναγνωρίζει τα καρκινικά κύτταρα, αλλά οι αποκρίσεις δεν είναι αρκετά ισχυρές ώστε να επάγουν απόπτωση σε αυτά τα

κύτταρα. Τα ίδια τα καρκινικά κύτταρα μπορεί επίσης να έχουν μυστικούς ανοσοκατασταλτικούς μηχανισμούς που μπορεί να κρατήσουν το ανοσοποιητικό σύστημα υπό έλεγχο. Οι ερευνητές έχουν σχεδιάσει τρόπους για να βοηθήσουν το ανοσοποιητικό σύστημα να αναγνωρίσει τα καρκινικά κύτταρα και να ενισχύσει την ανταπόκρισή του ώστε να καταστρέψει τα καρκινικά κύτταρα.[1]

1.1.6 Παράθεση μειονεκτημάτων των υφιστάμενων θεραπειών

Οι παραπάνω τεχνικές θεραπείας για τον καρκίνο του παχέος εντέρου δυστυχώς έχουν ορισμένα μειονεκτήματα.

Χειρουργική επέμβαση:

Η χειρουργική επέμβαση είναι η τεχνική που κυριαρχεί, όμως υπάρχουν δύο μειονεκτήματα:[8]

- 1.η παραμονή μόνιμης κολοστομίας.
- 2.η αφαίρεση μεγάλου μήκους ιστών που φέρει την νόσο, αλλά και τεράστιες εκτομές μέχρι το πλαϊνό πυελικό τοίχωμα.

Ακτινοθεραπεία:

Κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας, παρενέργειες μπορεί να εμφανιστούν σε όργανα που αποτελούν άμεσο στόχο, αλλά επίσης και σε υγιή όργανα που βρίσκονται κοντά στην περιοχή που πρέπει να ακτινοβοληθεί. Οι παρενέργειες είναι πιο έντονες όταν η ακτινοθεραπεία χορηγείται μαζί με χημειοθεραπεία. Η χρήση της ακτινοθεραπείας σε συνδυασμό με χειρουργική επέμβαση αυξάνει επίσης τον κίνδυνο των χειρουργικών επιπλοκών. Οι επιδράσεις της ακτινοβολίας στο κατώτερο πεπτικό σύστημα περιλαμβάνουν δυσφορία στο ορθό, διάρροια, και αποβολή βλέννας και αίματος (από το ορθό). Επιπτώσεις της ακτινοβολίας στο ουροποιητικό σύστημα είναι σπανιότερες. Περιλαμβάνουν την επώδυνη ούρηση, την επείγουσα ανάγκη για ούρηση, την παρουσία αίματος στα ούρα, την απόφραξη των ουροφόρων οδών, και την εξέλκωση ή νέκρωση του επιθηλίου της ουροδόχου κύστης.[5]

Χημειοθεραπεία:

Η φύση, η συχνότητα και η σοβαρότητα των παρενεργειών ποικίλλουν για κάθε συνδυασμό χημειοθεραπευτικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται. Οι πιο συχνές γενικές παρενέργειες της χημειοθεραπείας είναι: [5,9]

1. Η μείωση του αριθμού των κυττάρων του αίματος, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε εμφάνιση αναιμίας, αιμορραγίας, μώλωπες, και λοιμώξεις.
2. Η κόπωση, η οποία μπορεί να είναι παρατεταμένη.
3. Η ναυτία ή έμετος.
4. Η διάρροια.

5. Η ευαισθησία του στόματος ή έλκη στο στόμα

1.2 Προτεινόμενη θεραπεία του καρκίνου του παχέος εντέρου

Τα τελευταία χρόνια, η διαγνωσιοθεραπευτική προσέγγιση των ασθενειών κερδίζει συνεχώς έδαφος. Η χρήση νανοσωματιδίων τα οποία θα χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα για διάγνωση και για θεραπεία αν και αρχικά πολλά υποσχόμενη έχει εγείρει ερωτηματικά καθώς συχνά τα απαιτούμενα διαγνωστικά χαρακτηριστικά διαφοροποιούνται σημαντικά από τα αντίστοιχα θεραπευτικά. Επομένως η χρήση διατάξεων στις οποίες θα ενσωματώνονται μια ολοκληρωμένη διαγνωσιοθεραπευτική προσέγγιση με χρήση διαφορετικών διαγνωστικών και θεραπευτικών ουσιών αναμένεται να ξεπεράσει αυτό το πρόβλημα.

Τα νανοσωματίδια αυτά θα εγχέονται στο καρκινικό όγκο, τα οποία μετέπειτα απορροφώνται επιλεκτικά από τα καρκινικά κύτταρα λόγω των ιδικά επιλεγμένων αντισωμάτων που περιβάλλουν τα νανοσωματίδια. Στη συνέχεια, τα σωματίδια αυτά θερμαίνονται μέσω εναλλασσόμενου μαγνητικού πεδίου σε θερμοκρασία 43-46°C με σκοπό την νέκρωση των κυττάρων. Η παρατήρηση της διαδικασίας είναι εφικτή μέσω θερμικής κάμερας. Ο συνολικός χρόνος διάγνωσης και θεραπείας δεν αναμένεται να ξεπερνά τις πέντε ώρες με μία και μόνη νάρκωση που αυτό είναι μεγάλο πλεονέκτημα μιας και η σημερινή τεχνολογία απαιτεί χειρουργική επέμβαση μετά την διάγνωση.

Στην παρούσα εργασία θα μελετηθεί σε βάθος το φαινόμενο της μαγνητικής υπερθερμίας σε επίπεδο νανοσωματιδίων, εστιάζοντας σε μαθηματική ανάλυση του φαινομένου αυτού εντός των σωματιδίων. Έπειτα αυτή η μαθηματική ανάλυση θα χρησιμοποιηθεί με σκοπό ανάπτυξης μιας προσομοίωσης MATLAB για την πρόβλεψη της υπερθερμίας των σωματιδίων και προβολής της επίδρασης των χαρακτηριστικών των σωματιδίων σε αυτή. Τέλος, θα παρουσιαστεί πείραμα που πραγματοποιήθηκε με πραγματικά νανοσωματίδια ώστε να συγκριθούν τα πραγματικά αποτελέσματα με αυτά της προσομοίωσης.

1.3 Δομή εργασίας

Το επιστημονικό περιεχόμενο που συντάχθηκε αποτελείται από τέσσερις ενότητες. Το Κεφάλαιο 1 αποτελεί μια εισαγωγή της διπλωματικής εργασίας. Ο αναγνώστης μπορεί να σχηματίσει μία εικόνα για το τι θα ακολουθήσει, μία σύντομη περιγραφή του φαινομένου που θα μελετηθεί και τη σκοπιά από την οποία προσεγγίστηκε το πρόβλημα.

Στο Κεφάλαιο 2 παρουσιάζονται οι απαραίτητες θεωρητικές γνώσεις για την πλήρη κατανόηση της διπλωματικής. Επίσης, γίνεται εκτενής ανάλυση της μαθηματικής θεωρίας πίσω από το φαινόμενο της υπερθερμίας, όπως παρουσιάζεται αυτή στην σημερινή επιστήμη της ιατρικής.

Στο Κεφάλαιο 3 παρουσιάζεται η εφαρμογή που δημιουργήθηκε σε περιβάλλον MATLAB στην οποία ο χρήστης μπορεί να επιλέξει τα χαρακτηριστικά τόσο των

νανοσωματιδίων όσο της γεννήτριας με σκοπό την προσομοίωση και την επίβλεψη της αύξησης της θερμοκρασίας των σωματιδίων .

Ακολούθως, το Κεφάλαιο 4 περιλαμβάνει την πειραματική διαδικασία θέρμανσης των νανοσωματιδίων και τη σύγκριση των αποτελεσμάτων της με αυτά της προσομοίωσης.

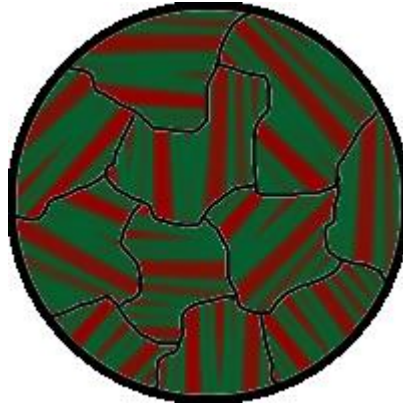
Κεφάλαιο 2

2. Θεωρητικό μέρος

2.1 Μαγνήτες και Ηλεκτρομαγνήτες

Μαγνήτης ονομάζεται οποιοδήποτε υλικού ή σώμα, συνήθως μεταλλικό, που δημιουργεί μαγνητικό πεδίο στον περιβάλλοντα χώρο. Στην πράξη, το μαγνητικό πεδίο εντοπίζεται από την αλληλεπίδραση του μαγνήτη με άλλα σώματα, όπως τη δυνατότητα να έλκει σωματίδια σιδήρου ή να προσανατολίζεται παράλληλα με τις δυναμικές γραμμές του γήινου μαγνητικού πεδίου. Η χαρακτηριστική ιδιότητα των μαγνητών είναι η ελκτική δύναμη που ασκούν σε ορισμένα υλικά που ονομάζονται σιδηρομαγνητικά, στο σίδηρο, στο νικέλιο και στο κοβάλτιο. Οι μαγνητικές ιδιότητες οφείλονται στον τρόπο με τον οποίο κινούνται τα ηλεκτρόνια γύρω από τους πυρήνες στα άτομα των μαγνητών. Γενικά από την αρχαιότητα είχε παρατηρηθεί ότι το ορυκτό μαγνητίτης έχει την ιδιότητα αυτή: να έλκει μικρά τεμάχια σιδήρου. Το ορυκτό αυτό εντοπίζεται σε μεγάλες ποσότητες στην αρχαία Μαγνησία στη Μικρά Ασία.[10]

Σε ένα μαγνήτη, το πεδίο οφείλεται σε εσωτερικά ηλεκτρικά ρεύματα που συνδέονται με την ατομική δομή του υλικού. Ένα ηλεκτρικό ρεύμα συνίσταται από φορτισμένα σωματίδια σε κίνηση, κυρίως ηλεκτρόνια. Κάθε αρνητικά φορτισμένο ηλεκτρόνιο σε ένα άτομο περιστρέφεται γύρω από τον πυρήνα του ατόμου και την ίδια στιγμή γύρω από τον άξονα (spin) του. Ακόμη τα θετικά φορτισμένα πρωτόνια στον πυρήνα του ατόμου περιστρέφονται γύρω από τον άξονα τους. Κάθε ηλεκτρόνιο και πρωτόνιο παράγει το δικό του διπολικό μαγνητικό πεδίο, λόγω των τροχιακών και των κινήσεων ιδιοπεριστροφής. Εν τούτοις, τα περισσότερα άτομα δεν φαίνεται να μαγνητίζονται, επειδή οι μαγνητικές ροπές των ηλεκτρονίων και των πρωτονίων προσανατολίζονται τυχαία και αλληλοαναιρούνται. Αυτό δεν ισχύει για το σίδηρο (Fe), που είναι το μόνο στοιχείο στη γη σε αφθονία που κατέχει σημαντικό ατομικό μαγνητισμό.[10]



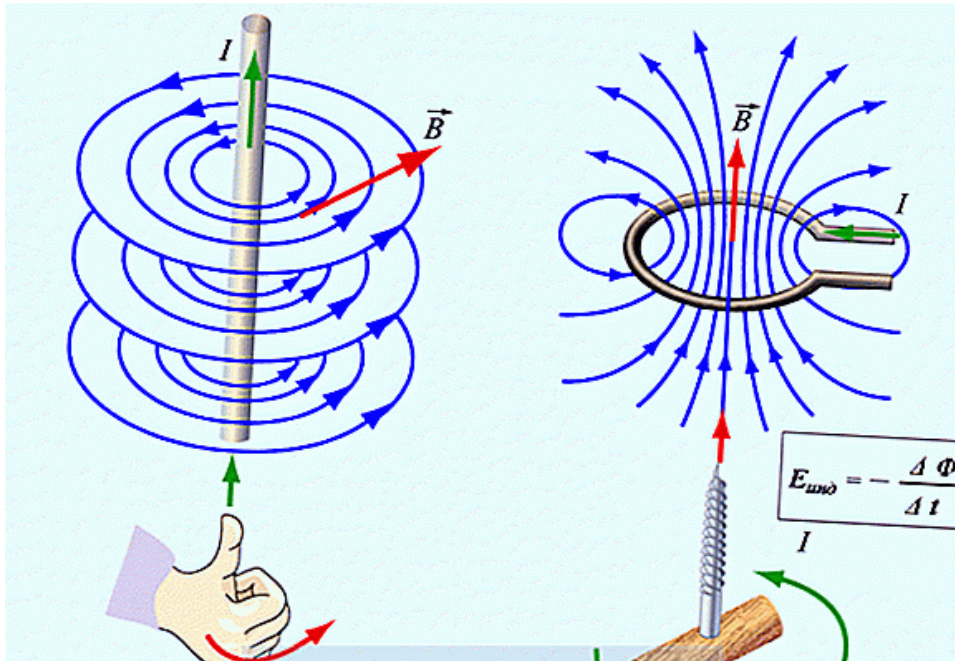
Εικόνα 2.2.1: Μικρογραφία Kerr (Kerr) μεταλλικής επιφάνειας που εμφανίζει μαγνητικές περιοχές, με κόκκινες και πράσινες λωρίδες που υποδηλώνουν αντίθετες κατευθύνσεις.(1)

Οι μαγνήτες διακρίνονται σε φυσικούς και τεχνητούς καθώς και οι τεχνητοί επιμέρους σε μόνιμους και πρόσκαιρους ή παροδικούς. Οι φυσικοί μαγνήτες είναι ορυκτά υλικά και δημιουργήθηκαν χάρη στο μαγνητικό πεδίο της Γης, ενώ αντίθετα οι τεχνητοί μαγνήτες συνήθως είναι χαλύβδινοι μαγνήτες που αποκτούν μαγνητικές ιδιότητες μετά από εξωτερική επίδραση. Επίσης στους τεχνητούς μαγνήτες περιλαμβάνονται τα μαγνητικά κράματα. Οι τεχνητοί μαγνήτες κατασκευάζονται σε διάφορα σχήματα των οποίων συνηθέστερα είναι η μαγνητική βελόνα, η πρισματική ή κυλινδρική ράβδος κ.λπ. που λαμβάνουν ονομασίες κατά τον εκάστοτε τύπο της μορφής τους. Τέλος μπορεί να εμφανιστεί μαγνητισμός και με τη διέλευση ηλεκτρικού ρεύματος μέσα από πηνίο. Οι μαγνήτες που λειτουργούν με αυτό τον τρόπο ονομάζονται ηλεκτρομαγνήτες.

Όταν μέσα από έναν αγωγό ρέει ηλεκτρικό ρεύμα, ο αγωγός αποκτά μαγνητικές ιδιότητες. Αν πλησιάσει σε μια πυξίδα, θα παρατηρηθεί ότι η μαγνητική βελόνα της στρέφεται. Τα μαγνητικά φαινόμενα είναι πιο έντονα, όταν ο αγωγός έχει σχήμα πηνίου, όταν δηλαδή είναι τυλιγμένος σαν ελατήριο. Τοποθετώντας μία ράβδο από σίδηρο στο εσωτερικό του πηνίου φτιάχνεται ένας ηλεκτρομαγνήτης, στον οποίο οι μαγνητικές ιδιότητες είναι ακόμα πιο έντονες. Ο ηλεκτρομαγνήτης έλκει μαγνητικά υλικά, και έχει βόρειο και νότιο μαγνητικό πόλο, όπως ένας μόνιμος μαγνήτης, διαθέτει όμως μαγνητικές ιδιότητες μόνο όταν ρέει ηλεκτρικό ρεύμα.[11]

Οι μαγνητικές ιδιότητες των μόνιμων μαγνητών οφείλονται στον τρόπο με τον οποίο κινούνται τα ηλεκτρόνια γύρω από τους πυρήνες στα άτομα των υλικών αυτών. Και στους ηλεκτρομαγνήτες οι μαγνητικές ιδιότητες οφείλονται στην κίνηση ηλεκτρονίων, των ελεύθερων ηλεκτρονίων του μεταλλικού αγωγού. Τα ελεύθερα ηλεκτρόνια κινούνται κατά μήκος του μεταλλικού αγωγού άρα κινούνται κυκλικά γύρω από τη σιδερένια ράβδο στο εσωτερικό του πηνίου. Μόνο που η κίνηση των ελεύθερων ηλεκτρονίων διαρκεί όσο η πηγή είναι συνδεδεμένη στο κύκλωμα. Οι μαγνητικές ιδιότητες, μόνιμες ή προσωρινές, οφείλονται πάντοτε στην κίνηση ηλεκτρικών φορτίων. Το διανυσματικό άθροισμα των επιμέρους κινούμενων φορτίων δημιουργούν ένα μαγνητικό πεδίο.[12]

Η φορά του μαγνητικού πεδίου ορίζεται από τον κανόνα του δεξιού χεριού, όπως φαίνεται στην εικόνα 2.2.2:

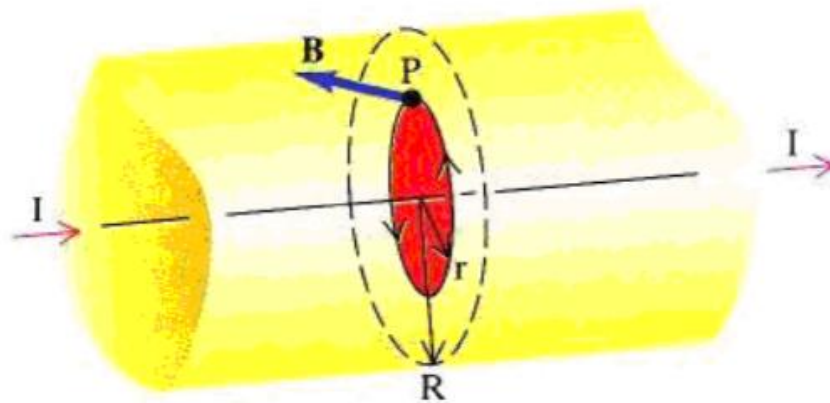


Εικόνα 2.2.2: Κανόνας του δεξιού χεριού.(2)

Ο νόμος του Biot-Savart είναι μια εξίσωση που περιγράφει την μαγνητικό πεδίο που παράγεται από σταθερό ηλεκτρικό ρεύμα . Ο τύπος αυτός συνδέει το μαγνητικό πεδίο με το μέγεθος, την κατεύθυνση και το μήκος του ηλεκτρικού ρεύματος(εξίσωση 2.2.1).

$$\mathbf{B}(\mathbf{r}) = \frac{\mu_0}{4\pi} \int_C \frac{I d\mathbf{l} \times \hat{\mathbf{r}}'}{|\mathbf{r}'|^2} \quad (2.2.1)$$

όπου $d\mathbf{l}$: αγωγός απειροστού μήκους, \mathbf{r}' : διάνυσμα από ένα στοιχείο του αγωγού απειροστού μήκους σε κάποιο σημείο.[13]

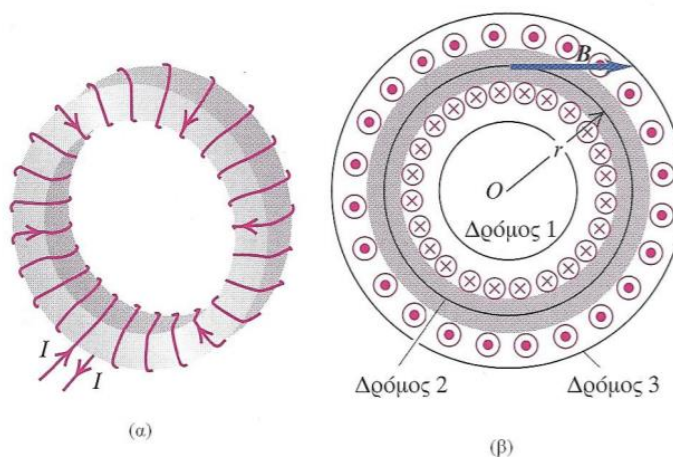


Εικόνα 2.2.3: Το πεδίο μέσα σε κυλινδρικό αγωγό μεγάλου μήκους.(3)

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

$$B = \frac{\mu_0 \cdot N \cdot I}{2\pi \cdot r} \quad (2.2.2)$$

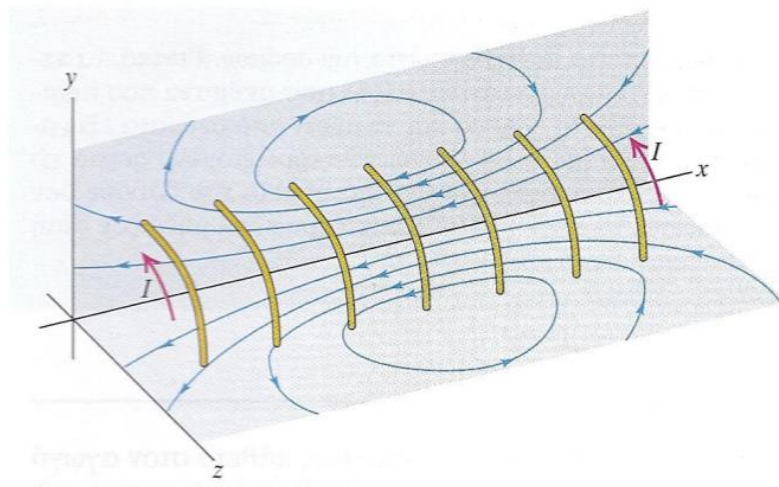
όπου n ο αριθμός των σπειρών του πηνίου, r η ακτίνα από το κέντρο του πηνίου, I το ρεύμα που το διαρρέει, μ_0 η μαγνητική διαπερατότητα του κενού



Εικόνα 2.2.5: Δακτυλιοειδές σωληνοειδές πηνίο.(3)

Ένα σωληνοειδές αποτελείται από μία συρμάτινη ελικοειδή περιέλιξη γύρω από κύλινδρο, συνήθως κυκλικής διατομής. Στην εικόνα 2.2.5 φαίνεται ένα σωληνοειδές με μικρό

αριθμό σπειρών N που διαρρέονται από ρεύμα I . Το ολικό πεδίο σε κάθε σημείο είναι το διανυσματικό άθροισμα των πεδίων που δημιουργούνται από τις επιμέρους σπείρες.



Εικόνα 2.2.5 : Οι γραμμές του μαγνητικού πεδίου που δημιουργείται από το ρεύμα σε ένα σωληνοειδές.(3)

Μια τεχνική ώστε να αυξηθεί το μαγνητικό πεδίο και να περιοριστεί γεωμετρικά είναι η χρήση πυρήνων σιδήρου εσωτερικά των πηνίων. Με αυτόν τον τρόπο, το ρεύμα που δημιουργείται από το πηνίο εξαναγκάζει τα μαγνητικά δίπολα του πυρήνα να προσανατολιστούν σε τέτοια κατεύθυνση ώστε το μαγνητικό πεδίο που δημιουργείται να ενισχύεται και έτσι το υλικό μαγνητίζεται. Επίσης, το πεδίο που παράγεται από ένα πηνίο είναι ανάλογο του αριθμού των στροφών του σύρματος χαλκού και του ρεύματος που διαρρέει το πηνίο. Ωστόσο η αύξηση των στροφών αυξάνει και την ωμική αντίσταση. Το γεγονός αυτό προσθέτει πολύ θερμότητα στο πηνίο μιας και το ρεύμα διέρχεται πιο δύσκολα από αυτό.[13]

2.2 Μαγνητικά κυκλώματα

Ως μαγνητικό κύκλωμα ορίζεται ένα σύνολο σιδηρομαγνητικών υλικών που οδηγούν τη μαγνητική ροή σε κλειστές διαδρομές. Τα χρήσιμα μεγέθη ενός μαγνητικού κυκλώματος είναι η μαγνητική ροή Φ , το διάρρευμα Fm (ΜΕΔ), η μαγνητική αντίσταση R , η διαπερατότητα M , η μαγνητική επαγωγή B και η ένταση του μαγνητικού πεδίου H .

2.2.1 Μαγνητική ροή

Μαγνητική ροή χαρακτηρίζεται ως ο αριθμός των μαγνητικών δυναμικών γραμμών που διέρχονται από μια επιφάνεια τοποθετημένη κάθετα προς αυτές. Η δυναμική αυτή μαγνητική ροή είναι ίση με το ολοκλήρωμα της πυκνότητάς της μαγνητικής ροής επί της επιφανεΐας. Η μαγνητική ροή αντιστοιχΐζεται με την ένταση ενός ηλεκτρικού κυκλώματος και δΐνεται από τον τύπο:

$$\Phi = \frac{F_m}{R_m} \quad (2.2.1.1)$$

2.2.2 Δΐάρρευμα (ΜΕΔ)

Με τον όρο δΐάρρευμα εννοΐεται το συνολικό ηλεκτρικό ρεύμα που διαρρέει μια μαγνητική γραμμή ή γενικά μια κλειστή επιφάνεια. Οπότε σαν μαγνητεγερτική δύναμη ορίζεται το γινόμενο της έντασης του ρεύματος (i) με τον αριθμό των σπειρών (N), καθώς το ηλεκτρικό ρεύμα είναι η αιτία για τη δημιουργΐα μαγνητικής ροής γύρω από έναν αγωγό και άρα η ΜΕΔ είναι η αιτία για τη δημιουργΐα μαγνητικής ροής σε ένα πηνΐο. Η ΜΕΔ αντιστοιχΐζεται με την τάση ενός ηλεκτρικού κυκλώματος και δΐνεται από τον τύπο: $F_m = Ni$.

2.2.3 Μαγνητική αντίσταση

Μαγνητική αντίσταση ή μαγνητοαντίσταση ονομάζεται η αντίσταση που προβάλλουν κάποια σώματα στη μαγνήτισή τους, δηλαδή στη δΐοδο των επαγωγικών γραμμών. Η μαγνητική αντίσταση ενός σώματος είναι ανάλογη του μήκους του και αντιστρόφως ανάλογη της διατομής του και της μαγνητικής διαπερατότητάς του. Για αυτήν τη μαγνητεγερτική δύναμη η μαγνητική αντίσταση είναι αντιστρόφως ανάλογη της μαγνητικής ροής. [14]

$$R_m = \frac{l}{\mu S} \quad (2.2.3.1)$$

2.2.4 Διαπερατότητα

Μαγνητική διαπερατότητα μ ονομάζεται ο λόγος της έντασης της μαγνητικής επαγωγής προς την ένταση του μαγνητικού πεδΐου σε ένα σημείο του χώρου. Η μαγνητική διαπερατότητα είναι καθαρός αριθμός. Η μαγνητική διαπερατότητα χαρακτηρίζει τις μαγνητικές ιδΐότητες των υλικών, τα οποία ανάλογα προς την τιμή αυτής προσδιορίζονται σε παραμαγνητικά, διαμαγνητικά και μαγνητικά ή σιδηρομαγνητικά υλικά. Η μαγνητική διαπερατότητα του κενού συμβολΐζεται με μ_0 και ισούται με $4\pi \cdot 10^{-7}$ Wb/Atm.[15]

2.2.5 Μαγνητική επαγωγή

Με τον όρο μαγνητική επαγωγή χαρακτηρίζεται το φαινόμενο της μαγνήτισης, (δηλαδή της μετάδοσης των μαγνητικών ιδιοτήτων), που προέρχεται από επαγωγή, δηλαδή είτε από κάποια απόσταση, είτε από την είσοδο ενός μαγνητικού σώματος μέσα σε μαγνητικό πεδίο, είτε ακόμη και εκ της δημιουργίας μαγνητικού πεδίου κοντά ή γύρω από ένα μαγνητικό σώμα.

2.2.6 Ένταση του μαγνητικού πεδίου

Η παρουσία ενός μαγνητικού πόλου δημιουργεί ένα πεδίο και η δύναμη που αναπτύσσεται με την παρουσία ενός άλλου πόλου σε απόσταση, r , ουσιαστικά οφείλεται στην αντίδραση του ενός πόλου στο μαγνητικό πεδίο του άλλου. Η ένταση, H , ορίζεται ως:

$$\vec{H} = \frac{\vec{F}}{P_2} = \frac{1}{\mu} \frac{P_1}{r^2} \quad (2.2.6.1)$$

και ισοδυναμεί με τη δύναμη που ασκείται από έναν πόλο ανά μοναδιαία ποσότητα μαγνητισμού σε ένα άλλο πόλο (κυρίως θετικό), αν τοποθετηθεί σε απόσταση r . Η ένταση του μαγνητικού πεδίου 1 Oe (Oersted) ορίζεται ως η δύναμη μιας δίνης (1dyne) που ασκείται από ένα πόλο ανά μοναδιαία ποσότητα μαγνητισμού, σε έναν άλλο πόλο (1ups). Η ένταση του μαγνητικού πεδίου είναι διανυσματική ποσότητα, με μέτρο και διεύθυνση. Το μαγνητικό πεδίο παριστάνεται συμβατικά με «δυναμικές γραμμές» και η ένταση του πεδίου, H , από την πυκνότητα των γραμμών ή τον αριθμό των δυναμικών γραμμών ανά cm^2 , σε τομή κάθετη προς τη διεύθυνση τους. Οι δυναμικές γραμμές εξέρχονται από το θετικό πόλο (+) και εισέρχονται στον αρνητικό πόλο (-). [16]

2.3 Μαγνητική υπερθερμία

2.3.1 Εισαγωγή στη μαγνητική υπερθερμία

Η υπερθερμία είναι μια θεραπευτική διαδικασία κατά την οποία οι ιστοί θερμαίνονται πάνω από τις φυσιολογικές συνθήκες (36°C). Θεωρείται ως μια εναλλακτική θεραπεία καρκίνου, όπου η έλλειψη παρενεργειών την καθιστά αρκετά ανταγωνιστική ως προς τη χημειοθεραπεία και την ακτινοθεραπεία. Η θεραπεία με υπερθερμία χωρίζεται γενικά σε δύο διαφορετικές θερμοκρασιακές κλίμακες. Στην πρώτη αυξάνεται σε μέτρια επίπεδα η θερμοκρασία (41-46 ° C) και έτσι μπορεί να μεταβάλλει τη λειτουργικότητα των διακυτταρικών πρωτεϊνών, οδηγώντας στην κυτταρική αποδόμηση. Ωστόσο, σε μέτρια υπερθερμία οι περισσότερες θεραπείες απαιτούν πολύ ώρα για να είναι αποτελεσματικές

και συχνά πρέπει να συνδυαστούν με πρόσθετους τρόπους θεραπείας όπως ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία. Αντιθέτως, η θεραπεία υπερθερμίας σε θερμοκρασίες άνω των 46 ° C μπορεί να οδηγήσει άμεσα σε κυτταρικό θάνατο ακόμη και σε θεραπείες που διαρκούν μόνο λίγα λεπτά. Η υπερθερμία σε αυτές τις θερμοκρασίες αναφέρονται γενικά ως thermoablation και χαρακτηρίζεται από νέκρωση ιστών, πήξη ή ενανθράκωση.[17]

Ο ιδανικός μηχανισμός για επίτευξη υπερθερμίας με μη επεμβατικό τρόπο, ειδικό για τον ιστό, και ικανός για ακριβή υπερθέρμανση σε τοπικό επίπεδο στους επιθυμητούς ιστούς, μπορεί να επιτευχθεί με την χρήση μαγνητικών νανοσωματιδίων (nanoparticles). Έτσι, αυτά μπορούν να θερμανθούν με εναλλασσόμενο μαγνητικό πεδίο σε συχνότητες που δεν επηρεάζουν τους υγιείς ιστούς. Αυτό επιτρέπει την αποτελεσματική θέρμανση των ιστών με αμελητέα ενέργεια.[17]

Τα μαγνητικά σωματίδια που έχουν μελετηθεί σε μελέτες υπερθερμίας αποτελούνται σχεδόν εξ ολοκλήρου από μαγνητίτη (Fe_3O_4) και κυμαίνονται σε μέγεθος από μερικά νανόμετρα έως μερικά δέκατα ενός μικρού. Τα τελευταία χρόνια, μεγάλο μέρος της εστίασης έγινε στα μικρότερα παραμαγνητικά σωματίδια, και αποδείχθηκε ότι τα νανοσωματίδια μονού τομέα (single-domain) απορροφούν πολύ περισσότερη ισχύ σε σχέση με τα νανοσωματίδια πολλών τομέων (multi-domain). Δεδομένης της κλινικής σημασίας, υπάρχει μεγάλη ανάγκη για βελτιστοποιημένα νανοσωματίδια που χρησιμοποιούνται για υπερθερμία. Ωστόσο, η βελτιστοποίηση δεν είναι ακόμα καλά κατανοητή, και τα πειραματικά αποτελέσματα ποικίλουν.[18]

Παρακάτω θα αναλυθούν θεωρητικά μοντέλα που προβλέπουν τον ειδικό ρυθμό απορρόφησης (SAR) ο οποίος δείχνει πως η απορροφώμενη μαγνητική ενέργεια μετατρέπεται σε θερμική ενέργεια. Επίσης, παρουσιάζονται τα τρέχοντα υποψήφια υλικά και το ευρύ φάσμα των φυσικών παραμέτρων που επηρεάζουν το SAR. Τέλος, μια βασική πρόκληση στον τομέα αυτό απορρέει από την απρόβλεπτη επίδραση της συσσωμάτωσης των νανοσωματιδίων υψηλής συγκέντρωσης.

2.3.2 Μαγνητισμός

Ο μαγνητισμός των υλικών οφείλεται στα ηλεκτρόνια των ατόμων τους, τα οποία είναι ηλεκτρικά φορτισμένα σωματίδια και γι' αυτό δημιουργούν μαγνητικό πεδίο γύρω τους. Κάθε ηλεκτρόνιο έχει μαγνητική ροπή η οποία συνιστά το διάνυσμα της έντασης του μαγνητικού πεδίου λόγω της κίνησης του ηλεκτρονίου. Το ηλεκτρόνιο περιστρέφεται γύρω από τον πυρήνα του ατόμου και γύρω από τον άξονά του (ιδιοπεριστροφή). Η συνισταμένη μαγνητική ροπή μπορεί να είναι μηδέν ή διάφορη του μηδενός. Από την ενεργειακή κατανομή των ηλεκτρονίων στα άτομα στο τροχιακό κάθε ενεργειακού επιπέδου υπάρχουν μέχρι δύο ηλεκτρόνια που περιστρέφονται με αντίθετη φορά γύρω από τον άξονά τους. Έχουν, δηλαδή, αντίθετους κβαντικούς αριθμούς spin και αντίθετη μαγνητική ροπή. Άρα, όταν τα τροχιακά είναι πλήρη, η συνολική μαγνητική ροπή του ατόμου είναι μηδέν. Στην περίπτωση που ο αριθμός των ηλεκτρονίων ενός ατόμου είναι περιττός, τότε και πάλι η συνολική μαγνητική ροπή είναι μηδέν, καθώς το μονήρες ηλεκτρόνιο είναι ηλεκτρόνιο

σθένους και αλληλεπιδρά με ηλεκτρόνια σθένους άλλων ατόμων σχηματίζοντας χημικούς δεσμούς. Στα στοιχεία μετάπτωσης του περιοδικού πίνακα, τα οποία έχουν μερικώς συμπληρωμένα τα τροχιακά 3d και παράλληλα διαθέτουν ηλεκτρόνια στην 4η στοιβάδα, η συνολική μαγνητική ροπή δεν είναι μηδέν .[10]

Η απόκριση στην επιβολή μαγνητικού πεδίου H σ' ένα υλικό ονομάζεται μαγνητική επαγωγή B και η σχέση που συνδέει τα δύο αυτά μεγέθη είναι η εξής:

$$\vec{B} = \mu_0 (\vec{H} + \vec{M}) \quad (2.3.2.1)$$

όπου μ_0 η μαγνητική διαπερατότητα του κενού και M η μαγνήτιση του μέσου. Ως μαγνήτιση ορίζεται το πεδίο ενός υλικού παρουσία εξωτερικού πεδίου και ισούται με τη μαγνητική ροπή m ανά μονάδα όγκου V :

$$\vec{M} = \frac{\vec{m}}{V} \quad (2.3.2.2)$$

Μαγνήτιση είναι η πυκνότητα των προσανατολισμένων μαγνητικών διπολικών ροπών στη διεύθυνση του μαγνητικού πεδίου και προκύπτει από την ηλεκτρονιακή δομή του στερεού. Εξαρτάται από τις επιμέρους μαγνητικές ροπές των ιόντων, ατόμων ή μορίων και από τον τρόπο που αυτές αλληλεπιδρούν. Επομένως, αποτελεί ιδιότητα του υλικού.

Η απόκριση των υλικών εξαρτάται από την ατομική τους δομή, τη θερμοκρασία και το πεδίο. Με επιβολή μαγνητικού πεδίου, οι μαγνητικές ροπές των ατόμων τείνουν να προσανατολιστούν παράλληλα με το πεδίο, αλλά οι θερμικές κινήσεις αντιτίθενται σε αυτή τη μεταβολή. Για τον προσδιορισμό του βαθμού απόκρισης ενός υλικού σε μαγνητικό πεδίο εισάγεται ο όρος μαγνητική επιδεκτικότητα χ που εκφράζεται από το νόμο Curie-Weiss:

$$\chi = \frac{M}{H} \quad (2.3.2.3)$$

Τα περισσότερα υλικά παρουσιάζουν μικρό μαγνητισμό μόνο με την εφαρμογή ενός μαγνητικού πεδίου. Τότε, μπορούν να ταξινομηθούν σε παραμαγνητικά υλικά, τα οποία έχουν χ που βρίσκεται στο εύρος τιμών $10^{-6} - 10^{-1}$ και σε διαμαγνητικά, με το χ να βρίσκεται στο εύρος $(-10^{-6}) - (-10^{-3})$. Επίσης, μερικά υλικά επιδεικνύουν σταθερές μαγνητικές καταστάσεις και είναι μαγνητικά ακόμη και δίχως την εφαρμογή μαγνητικού πεδίου. Αυτά είναι τα σιδηρομαγνητικά, φερριμαγνητικά και τα αντι σιδηρομαγνητικά υλικά, όπου το πρόθεμα αναφέρεται στη φύση των αλληλεπιδράσεων σύζευξης μεταξύ των ηλεκτρονίων

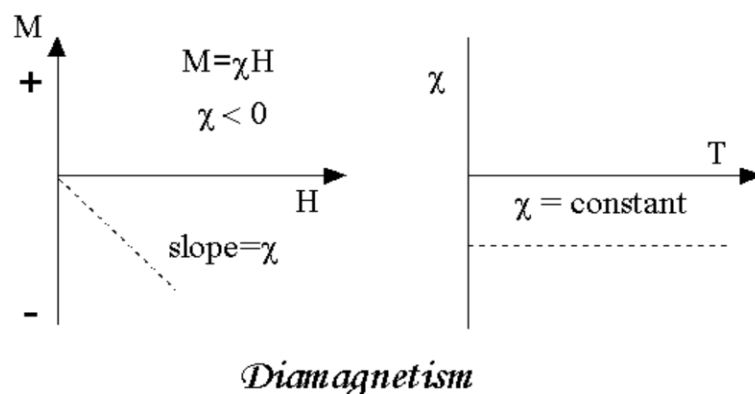
μέσα στο υλικό. Για τα σιδηρομαγνητικά υλικά η τιμή της M είναι τυπικά 10^4 φορές μεγαλύτερη από αυτή που θα εμφανιζόταν σε άλλες περιπτώσεις μαγνητικών υλικών.

2.3.2.1 Κατηγορίες μαγνητικών υλικών

Η καλύτερη προσέγγιση στους διαφορετικούς τύπους μαγνητισμού μπορεί να περιγραφεί ανάλογα με το πώς τα υλικά ανταποκρίνονται στα μαγνητικά πεδία. Όλα τα υλικά είναι μαγνητικά, απλώς ορισμένα υλικά μαγνητίζονται περισσότερο από άλλα. Αυτό οφείλεται στο ότι ορισμένα υλικά δεν έχουν συλλογική αλληλεπίδραση ατομικών μαγνητικών ροπών, ενώ σε άλλα υλικά υπάρχει πολύ ισχυρή αλληλεπίδραση μεταξύ ατομικών ροπών. Η μαγνητική συμπεριφορά των υλικών μπορεί να ταξινομηθεί στις ακόλουθες πέντε μεγάλες κατηγορίες τα διαμαγνητικά, παραμαγνητικά, φερριμαγνητικά, φερρομαγνητικά ή σιδηρομαγνητικά και τα αντιφερρομαγνητικά .

2.3.2.1.1 Διαμαγνητικά υλικά

Τα διαμαγνητικά (diamagnetic) υλικά δημιουργούν ένα επαγόμενο μαγνητικό πεδίο με αντίθετη κατεύθυνση από το εξωτερικά εφαρμοζόμενο μαγνητικό πεδίο και απωθούνται από το αυτό το μαγνητικό πεδίο. Ο διαμαγνητισμός ορίζεται σαν ένα φαινόμενο κβαντικής μηχανικής που συμβαίνει σε όλα τα υλικά και όταν είναι η μόνη συνεισφορά στον μαγνητισμό το υλικό ονομάζεται διαμαγνήτης. Αντίθετα με τους σιδηρομαγνήτες, οι διαμαγνήτες δεν είναι μόνιμοι μαγνήτες. Η μαγνητική διαπερατότητα τους εντοπίζεται μικρότερη από μ_0 (η διαπερατότητα του κενού). Στα περισσότερα υλικά ο διαμαγνητισμός είναι ασθενές φαινόμενο, αλλά ένας υπεραγωγός απωθεί το μαγνητικό πεδίο πλήρως, εκτός από ένα λεπτό στρώμα στην επιφάνεια. Συγκεκριμένα, οι διαμαγνήτες ανακαλύφθηκαν πρώτα από τον Σέμπάλντ Γιουστίνους Μπρούγκμαν (Sebald Justinus Brugmans) το 1778, ο οποίος παρατήρησε ότι το βισμούθιο και το αντιμόνιο απωθούνταν από μαγνητικά πεδία. Το 1845, ο Μάικλ Φαραντέι έδειξε ότι ήταν μια ιδιότητα της ύλης και κατέληξε ότι κάθε υλικό ανταποκρίνεται (είτε με διαμαγνητικό ή με παραμαγνητικό τρόπο) σε ένα εφαρμοζόμενο μαγνητικό πεδίο. Υιοθέτησε τον όρο διαμαγνητισμός που του πρότεινε ο Γουίλιαμ Χίουελ (William Whewell).[19]



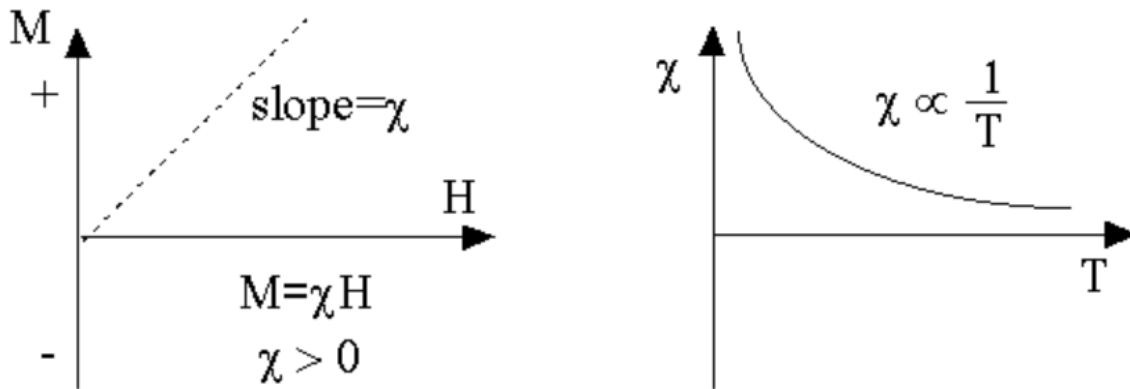
Εικόνα 2.3.2.1.1.1: Συμπεριφορά των διαμαγνητικών υλικών.(4)

Όταν το πεδίο είναι μηδέν, ο μαγνητισμός είναι μηδέν. Η άλλη χαρακτηριστική συμπεριφορά των διαμαγνητικών υλικών είναι ότι η ευαισθησία είναι ανεξάρτητη από τη θερμοκρασία.

2.3.2.1.2 Παραμαγνητικά υλικά

Τα παραμαγνητά (paramagnetic) υλικά δημιουργούν ένα επαγόμενο μαγνητικό πεδίο με ομόρροπη κατεύθυνση από το εξωτερικά εφαρμοζόμενο μαγνητικό πεδίο και έλκονται από το αυτό το μαγνητικό πεδίο. Τα παραμαγνητικά υλικά περιλαμβάνουν τα περισσότερα χημικά στοιχεία και μερικές ενώσεις έχουν μια σχετική μαγνητική διαπερατότητα μεγαλύτερη ή ίση με 1 (δηλαδή, μια θετική μαγνητική επιδεκτικότητα (magnetic susceptibility)) και συνεπώς έλκονται από τα μαγνητικά πεδία. Η επαγόμενη μαγνητική ροπή από το εφαρμοζόμενο πεδίο είναι γραμμική στην ένταση του πεδίου και μάλλον ασθενής. Για αυτόν το λόγο, συνήθως, χρειάζεται ένας ευαίσθητος αναλυτικός ζυγός για να ανιχνεύσει το φαινόμενο και οι σύγχρονες μετρήσεις σε παραμαγνητικά υλικά διεξάγονται συχνά με ένα μαγνητόμετρο SQUID.[20]

Τα παραμαγνητικά υλικά παρουσιάζουν θετική επιδεκτικότητα στα μαγνητικά πεδία. Οπότε τα υλικά αυτά έλκονται ελαφρώς από μαγνητικά πεδία, όμως το υλικό δεν διατηρεί τις μαγνητικές ιδιότητες σε απουσία του εξωτερικού πεδίου. Τα ασύζευκτα ηλεκτρόνια που έχουν τα υλικά αυτά είναι η αιτία για τις παραμαγνητικές ιδιότητες τους όπως επίσης από την αναδιάταξη των τροχιών των ηλεκτρονίων που προκαλείται από το εξωτερικό μαγνητικό πεδίο. Στα παραμαγνητικά υλικά περιλαμβάνονται το μαγνήσιο, το μολυβδαίνιο, το λίθιο και το ταντάλιο.[20,21]



Paramagnetism

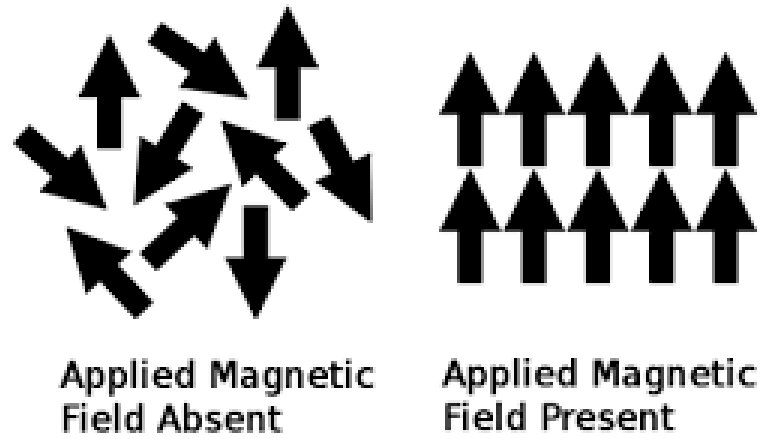
Εικόνα 2.3.2.1.2.1: Συμπεριφορά των παραμαγνητικών υλικών.(4)

Αντίθετα με τους σιδηρομαγνήτες, οι παραμαγνήτες δεν κρατούν μαγνήτιση απουσία εξωτερικά εφαρμοζόμενου μαγνητικού πεδίου, επειδή η θερμική κίνηση κάνει τυχαίους τους προσανατολισμούς του σπιν. (Μερικά παραμαγνητικά υλικά διατηρούν την αταξία του σπιν στο απόλυτο μηδέν, που σημαίνει ότι είναι παραμαγνητικά στη θεμελιώδη κατάσταση (ground state), δηλαδή απουσία θερμικής κίνησης.) Συνεπώς, η συνολική μαγνήτιση πέφτει στο μηδέν όταν το εφαρμοζόμενο πεδίο αφαιρείται. Ακόμα και παρουσία του πεδίου υπάρχει μόνο μια μικρή επαγόμενη μαγνήτιση, επειδή μόνο ένα μικρό κλάσμα των σπιν θα προσανατολιστεί από το πεδίο. Αυτό το κλάσμα είναι ανάλογο προς την ένταση του πεδίου και αυτό εξηγεί τη γραμμική εξάρτηση. Η υφιστάμενη έλξη από σιδηρομαγνητικά υλικά είναι μη γραμμική και πολύ πιο ισχυρή. Επιπλέον, η αποτελεσματικότητα του πεδίου στην ευθυγράμμιση των ροπών αντιστρέφεται στην αύξηση της θερμοκρασίας. Αυτό οδηγεί στην εξάρτηση από τη θερμοκρασία, γνωστή ως Curie Law όπως φαίνεται στην εικόνα 2.3.2.1.2.1.[20,21]

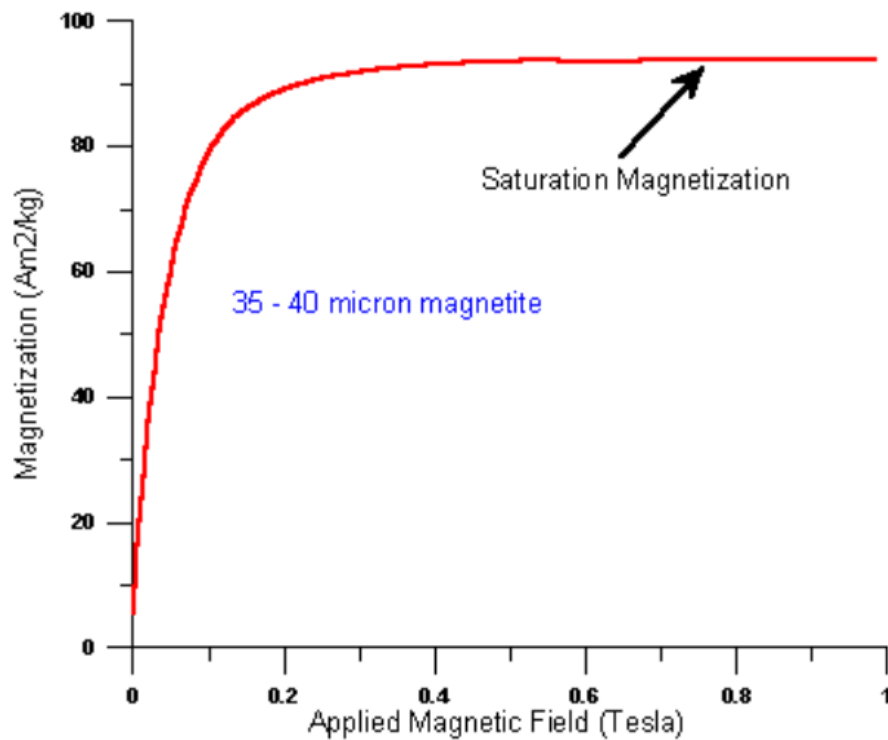
2.3.2.1.3 Σιδηρομαγνητικά υλικά

Τα άτομα των σιδηρομαγνητικών υλικών υπό κανονικές συνθήκες έχουν ισχυρές μαγνητικές ροπές λόγω ασύζευκτων ηλεκτρονιακών σπιν στα 3d τροχιακά τους. Οι ροπές αυτές συνδυάζονται και κατά συνέπεια δημιουργούνται στο υλικό μαγνητικές περιοχές, που ονομάζονται Weiss, με ομόρροπα σπιν. Τα όρια των περιοχών Weiss ονομάζονται τοιχώματα Bloch και σε αυτά πραγματοποιείται σταδιακή μεταβολή στην κατεύθυνση των μαγνητικών ροπών. Σε μεγαλύτερη κλίμακα, επειδή ο προσανατολισμός των περιοχών Weiss είναι τυχαίος, οι μαγνητικές τους ροπές αλληλοαναιρούνται και η συνολική μαγνήτιση στο υλικό είναι μηδέν απουσία μαγνητικού πεδίου. Υπό την εφαρμογή εξωτερικού μαγνητικού πεδίου οι περιοχές Weiss προσανατολίζονται στην κατεύθυνση του πεδίου με αποτέλεσμα το υλικό να παρουσιάζει υψηλή μαγνητική επιδεκτικότητα. Η διαφορά των σιδηρομαγνητικών υλικών με τα παραμαγνητικά και τα διαμαγνητικά έγκειται στο γεγονός ότι παρουσιάζουν μαγνήτιση ακόμα και με παύση εφαρμογής μαγνητικού πεδίου, καθώς ο προσανατολισμός των

περιοχών Weiss δεν έχει λόγο να μεταβληθεί. Το μαγνητικό πεδίο συναρτήσει της μαγνήτισης σχηματίζει ένα βρόχο υστέρησης.



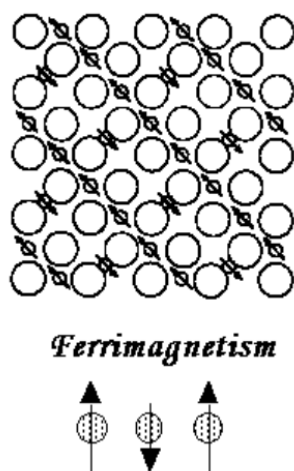
Εικόνα 2.3.2.1.3.1: Προσανατολισμός περιοχών Weiss απουσία (αριστερά) και παρουσία μαγνητικού πεδίου (δεξιά).(5)



Εικόνα 2.3.2.1.3.2: Συμπεριφορά των σιδηρομαγνητικών υλικών στην θερμοκρασία.(4)

2.3.2.1.4 Φερριμαγνητικά υλικά

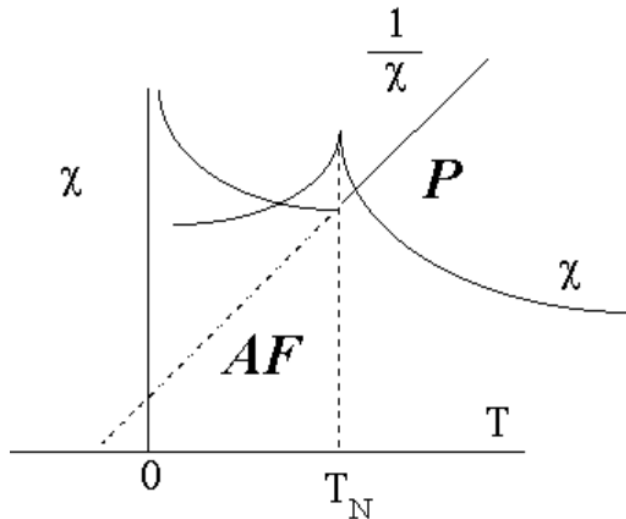
Ο φερριμαγνητισμός εντοπίζεται σε συγκεκριμένες ενώσεις οι οποίες έχουν περίπλοκες δομές όπως είναι τα οξειδία του σιδήρου. Η διαφορά τους με τα φερρομαγνητικά υλικά οφείλεται σε μικροσκοπικό επίπεδο. Από τα πιο γνωστά φερριμαγνητικά υλικά είναι ο μαγνητίτης Fe_3O_4 που πριν από χιλιετίες οι άνθρωποι ανακάλυψαν πως όταν ένα οξείδιο του σιδήρου επέπλεε στο νερό προσανατολιζονταν πάντα βόρεια. Η διαφορά των σιδηρομαγνητών και των φερριμαγνητών εντοπίζεται στο γεγονός ότι οι πρώτοι παρουσιάζουν ίδιο προσανατολισμό σε όλους τους μαγνητικούς τομείς ενώ στους φερριμαγνήτες κατά κανόνα οι γειτονικοί μαγνητικοί τομείς προσανατολιζονται αντίθετα όπως φαίνεται και στην εικόνα 2.3.2.1.4.1 .



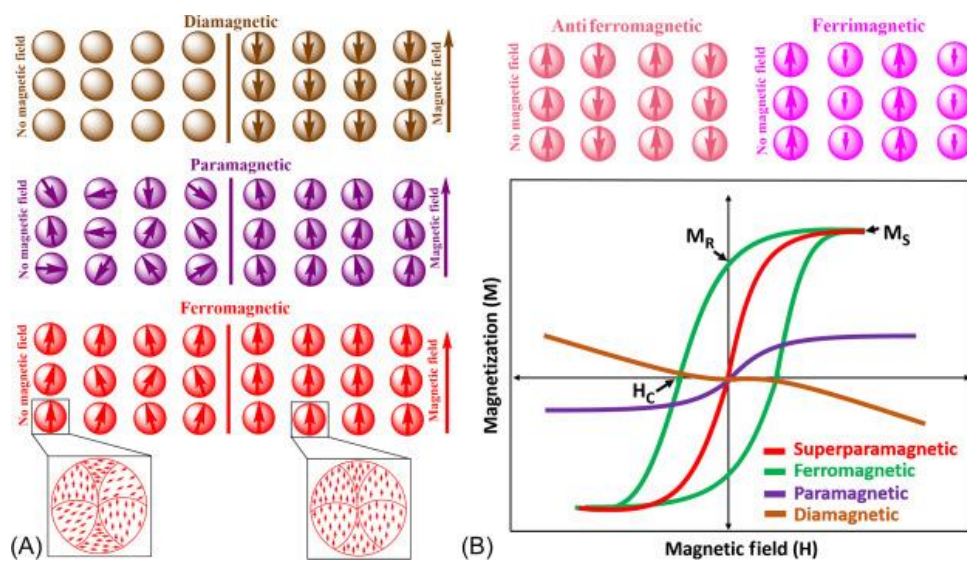
Εικόνα 2.3.2.1.4.1: Συμπεριφορά των φερριμαγνητικών υλικών.(4)

2.3.2.1.5 Αντιφερρομαγνητικά υλικά

Τα αντιφερρομαγνητικά υλικά έχουν χαμηλή μαγνητική διαπερατότητα και γι' αυτό χαρακτηρίζονται συχνά ως παραμαγνητικά. Η επιδεκτικότητα τους είναι θετική και παίρνει χαμηλές τιμές όταν η θερμοκρασία είναι μεγαλύτερη από την θερμοκρασία Νέελ (T_N). Σε θερμοκρασίες χαμηλότερες από τη θερμοκρασία Νέελ η διευθέτηση ατόμων και ιόντων γίνεται με τρόπο αντιπαράλληλο κάτι που έχει ως αποτέλεσμα οι μαγνητικές ροπές να αλληλοεξουδετερώνονται. Παράδειγμα τέτοιου υλικού αποτελεί ο αιματίτης (Fe_2O_3).[22]



Εικόνα 2.3.2.1.4.1: Συμπεριφορά των αντιφερρομαγνητικών υλικών.(4)

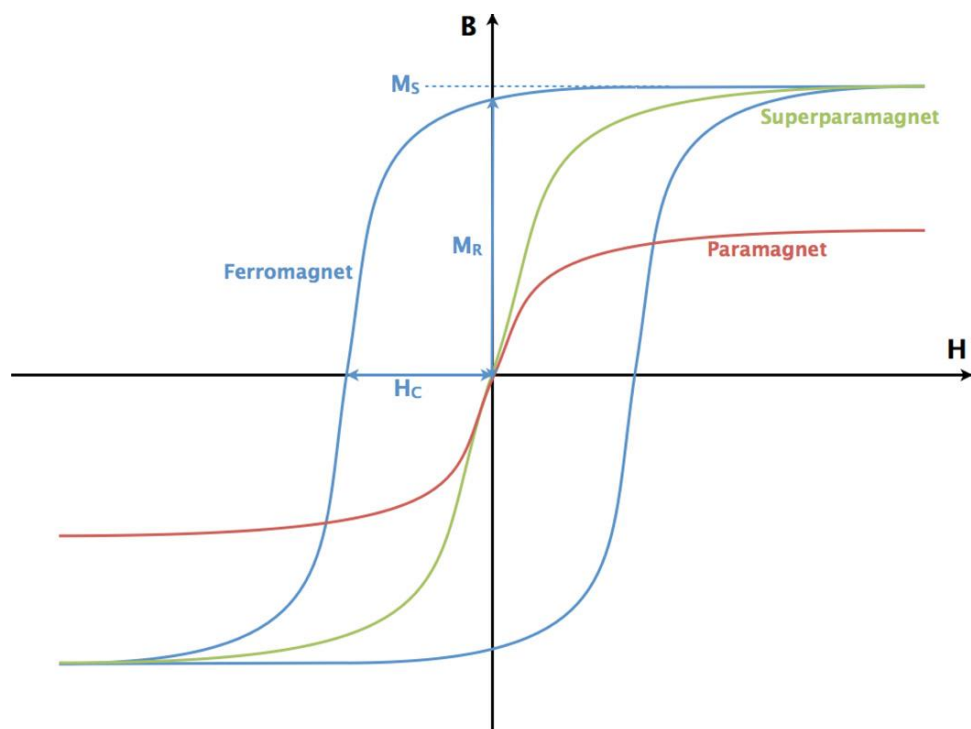


Εικόνα 2.3.2.1. : Συμπεριφορά των τεσσάρων κατηγοριών των υλικών με παρουσία πεδίου ή απουσία. Επίσης το β) φαίνεται ο βρόχος υστέρησης κάθε κατηγορίας.(6)

Βρόχος υστέρησης

Υπό την εφαρμογή εξωτερικού μαγνητικού πεδίου H σε φερρομαγνητικό υλικό που μαγνητίζεται για πρώτη φορά, αυξάνεται η μαγνητική επαγωγή B προς την κατεύθυνση του πεδίου. Τα σύνορα των περιοχών Weiss μετατοπίζονται και η μαγνήτιση αυξάνεται, καθώς αυξάνεται η ένταση του εφαρμοζόμενου πεδίου. Φτάνοντας στο σημείο a (σχήμα 2.3.2.1.2) περαιτέρω αύξηση του πεδίου H επηρεάζει ελάχιστα την επαγωγή B και τη μαγνήτιση M του υλικού, καθώς όλες οι μαγνητικές ροπές έχουν ευθυγραμμιστεί πλήρως με το εφαρμοζόμενο πεδίο. Σ' αυτό το σημείο η μαγνητική επαγωγή είναι B_s (επαγωγή κόρου) και η μαγνήτιση M_s

(μαγνήτιση κόρου), η οποία εξαρτάται από τη μαγνητική διπολική ροπή των ατόμων του υλικού και από τον αριθμό των ατόμων ανά μονάδα όγκου. Έπειτα, καθώς μειώνεται το H , η καμπύλη μετατοπίζεται προς το σημείο b όπου το εξωτερικό πεδίο είναι πλέον μηδενικό, αλλά η μαγνητική επαγωγή έχει μη μηδενική παραμένουσα τιμή B_r . Σ' αυτό το σημείο το υλικό λειτουργεί σα μόνιμος μαγνήτης, καθώς υπάρχει παραμένουσα μαγνήτιση M_r χωρίς την εφαρμογή εξωτερικού πεδίου. Με εφαρμογή πεδίου αντίθετης κατεύθυνσης η μαγνητική επαγωγή μειώνεται και η καμπύλη μετατοπίζεται προς το σημείο c όπου η επαγωγή έχει μηδενιστεί ($B=0$) και το υλικό έχει απομαγνητιστεί. Σ' αυτό το σημείο το εξωτερικό πεδίο έχει τιμή $-H_c$ και ονομάζεται συνεκτικό πεδίο. Περαιτέρω αύξηση του πεδίου σ' αυτή την κατεύθυνση μετατοπίζει την καμπύλη προς το σημείο d στο οποίο το υλικό φτάνει σε μαγνήτιση κόρου. Στη συνέχεια, με ελάττωση του εξωτερικού πεδίου η καμπύλη φτάνει στο σημείο e , όπου η ένταση του πεδίου είναι μηδέν και η παραμένουσα μαγνητική επαγωγή είναι $-B_r$. Τέλος, με εφαρμογή πεδίου στην αρχική κατεύθυνση η καμπύλη διέρχεται από το σημείο f στο οποίο η μαγνητική επαγωγή είναι μηδέν, ενώ το πεδίο είναι συνεκτικό με τιμή H_c . Η καμπύλη του βρόχου υστέρησης σχηματίζει επιφάνεια της οποίας το εμβαδόν ισούται με την ενέργεια που αποθηκεύεται στο υλικό ανά μονάδα όγκου.



Σχήμα 2.3.2.1.2: Βρόχος υστέρησης φερρομαγνητικού υλικού.(7)

Τα φερρομαγνητικά υλικά χωρίζονται σε σκληρά και μαλακά ανάλογα με την τιμή του συνεκτικού πεδίου. Τα σκληρά μαγνητικά υλικά έχουν ευρύ βρόχο υστέρησης και μεγάλο συνεκτικό πεδίο. Συνεπώς μαγνητίζονται και απομαγνητίζονται δύσκολα άρα χρειάζεται να εφαρμοστούν ισχυρά πεδία. Χρησιμοποιούνται ως μόνιμοι μαγνήτες. Αντιθέτως, στα μαλακά μαγνητικά υλικά ο βρόχος υστέρησης είναι στενός και το συνεκτικό πεδίο χαμηλό και κατ' επέκταση μαγνητίζονται και απομαγνητίζονται εύκολα και χρειάζεται να εφαρμοστεί μικρότερο πεδίο.

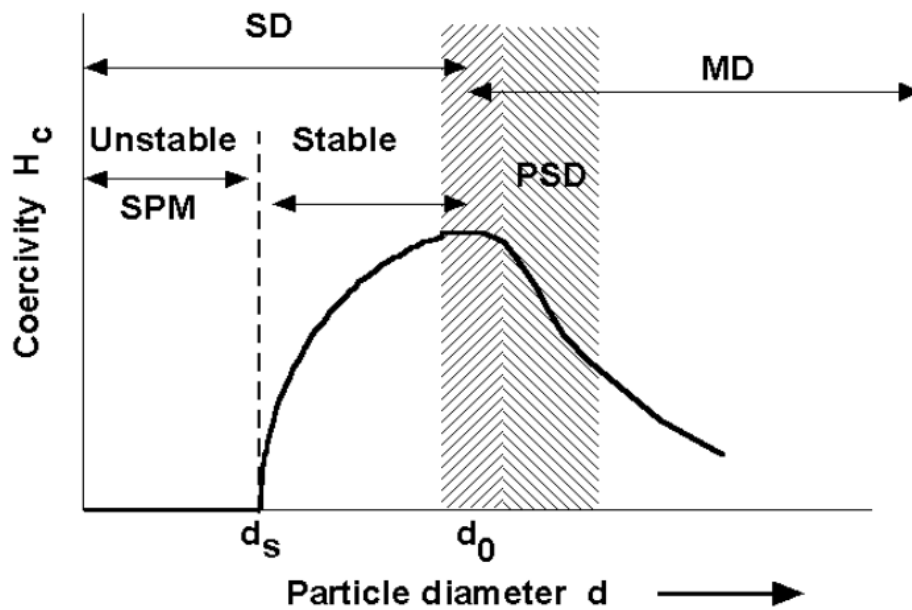
Στα σιδηριμαγνητικά υλικά, υπό την επίδραση πεδίου, οι μαγνητικές ροπές των ιόντων προσανατολίζονται αντιπαράλληλα μεταξύ τους, αλλά η συνισταμένη μαγνητική ροπή είναι μη μηδενική, καθώς τα μεγέθη των ιόντων διαφέρουν. Τέτοια υλικά είναι οι φερρίτες, δηλαδή οξειδία του σιδήρου με άλλα μέταλλα. Αυτά ισχύουν σε θερμοκρασίες χαμηλότερες μιας κρίσιμης τιμής, της θερμοκρασίας Curie. Σε μεγαλύτερες θερμοκρασίες το υλικό γίνεται παραμαγνητικό.

Στα αντισιδηρομαγνητικά υλικά με επιβολή εξωτερικού μαγνητικού πεδίου οι ατομικές μαγνητικές ροπές προσανατολίζονται αντιπαράλληλα κι έτσι η συνολική μαγνητική ροπή τείνει στο μηδέν. Η διαφορά τους με τα σιδηριμαγνητικά έγκειται στο γεγονός ότι εδώ τα γειτονικά άτομα αντιτίθενται αντί να ενισχύονται.

Ο μαγνητίτης (Fe_3O_4), ο αιματίτης (Fe_2O_3) και ο βουσιτίτης (FeO) συγκροτούν την κατηγορία των φερριτών και είναι κεραμικά οξειδία. Ο μαγνητίτης διαθέτει ιόντα σιδήρου σε δισθενή και τρισθενή οξειδωτική βαθμίδα κι έτσι μπορεί να έχει οξειδωτικό ή αναγωγικό χαρακτήρα. Κρυσταλλώνεται σε ολοεδρία στο κυβικό σύστημα. Ο μαγκεμίτης ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) έχει περίπου ίδια δομή με τη διαφορά ότι τα 5/6 των τετραεδρικών και οκταεδρικών θέσεων καταλαμβάνονται από άτομα σιδήρου και τα κατιόντα σιδήρου βρίσκονται όλα στην τρισθενή κατάσταση (Fe_3^+).

2.3.2.2 Υπερπαραμαγνητικά υλικά

Σ' ένα υλικό, τομέας ονομάζεται ένα σύνολο ιδιοπεριστροφών με ίδια κατεύθυνση μαγνητικών ροπών που αντιδρούν με τον ίδιο τρόπο σε μαγνήτιση. Οι τομείς του υλικού χωρίζονται μεταξύ τους από τοιχώματα συγκεκριμένου πάχους και ενέργειας τα οποία είναι χαρακτηριστικά του κάθε υλικού. Τα τοιχώματα αυτά αποτελούν εμπόδιο στη μαγνήτιση. Σ' ένα μεγάλο σωματίδιο η δομή αποτελείται από πολλούς τομείς (multi-domain) και πολλά τοιχώματα. Καθώς μειώνεται το μέγεθος ενός σωματιδίου και τείνει προς μία κρίσιμη τιμή διαμέτρου D_c τα τοιχώματα καθίστανται δυσμενή από ενεργειακή άποψη ως προς την ύπαρξή τους. Οι δομές που αποτελούνται από έναν μόνο τομέα (single-domain) καλούνται σωματίδια μονού τομέα. Ενδεικτικά, για το σίδηρο η κρίσιμη διάμετρος είναι 14nm, για το μαγνητίτη 128nm και για το μαγκεμίτη 166nm.



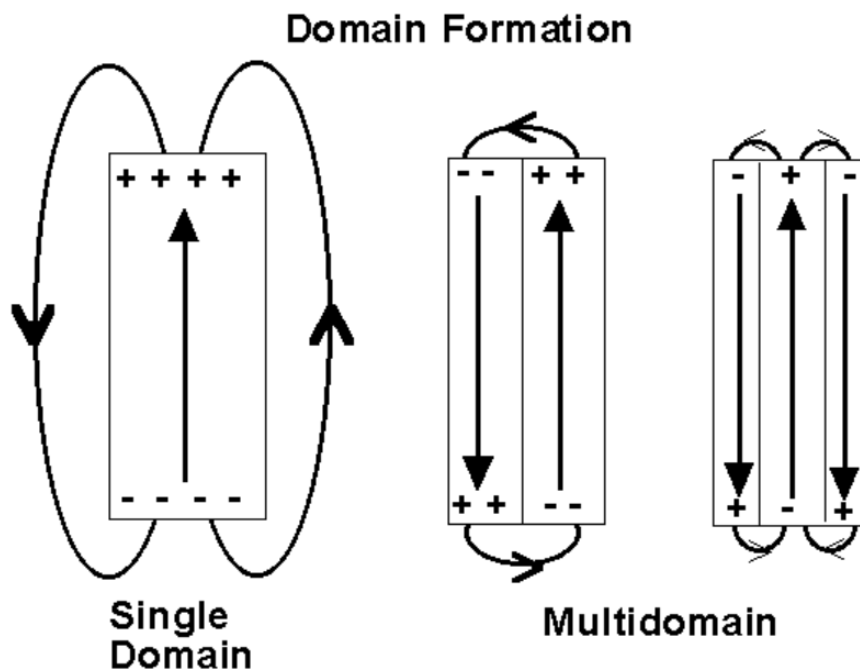
Σχήμα 2.3.2.2.1 SPM: superparamagnetic SD: single domain PSD: pseudo-single domain MD: multidomain.(8)

Για τιμές της διαμέτρου μικρότερες της κρίσιμης, τα σπιν επηρεάζονται από τις θερμικές διακυμάνσεις και τα σωματίδια παρουσιάζουν υπερπαραμαγνητισμό. Σ' αυτές τις περιπτώσεις οι θερμικές διακυμάνσεις δεν επιτρέπουν τη σταθεροποίηση της μαγνήτισης και κατά συνέπεια το H_c τείνει να μηδενιστεί.

Στον υπερπαραμαγνητισμό έχει δειχθεί πειραματικά ότι δεν υπάρχει υστέρηση στην καμπύλη μαγνήτισης και ότι σε διάφορες θερμοκρασίες οι καμπύλες μαγνήτισης υπερκαλύπτονται σε γραφήματα M συναρτήσεως του H και αυτό παρατηρείται στην εικόνα.

Σωματίδια μονού τομέα

Καθώς μειώνεται το μέγεθος ενός κόκκου, υπάρχει ένα κρίσιμο μέγεθος όπου ο κόκκος δεν μπορεί πλέον να φιλοξενήσει ένα τοίχωμα. Κάτω από αυτό το κρίσιμο μέγεθος, ο κόκκος περιέχει έναν μόνο τομέα (single-domain (SD)) (σχήμα 2.3.2.2.2). Τα σωματίδια ενός πεδίου έχουν τυπικά μεγέθη 20-100 nm, ανάλογα με το σχήμα και το υλικό των σωματιδίων. Η ταξινόμηση ενός σωματιδίου μονού τομέα σε υπερπαραμαγνητική ή σιδηρομαγνητική κατηγορία δεν έχει σχεδόν κανένα νόημα, επειδή σε χαμηλές συχνότητες, ένα σωματίδιο μπορεί να συμπεριφέρεται υπερπαραμαγνητικά, ενώ σε υψηλότερες συχνότητες να συμπεριφέρεται σιδηρομαγνητικά.[23]



Εικόνα 2.3.2.2.2 : Συμπεριφορά των σωματιδίων μονού τομέα(single domain) και των σωματιδίων πολλαπλών τομέων(multi domain).(8)

Ο πίνακας 1 δείχνει μερικές από τις εργασίες που ολοκληρώθηκαν σε βιολογικά συστήματα που αξιολογούν την αποτελεσματικότητα της υπερθερμίας των νανοσωματιδίων που δημιουργήθηκε με υπερπαραμαγνητικά και σιδηρομαγνητικά νανοσωματίδια μονού τομέα.

Ομάδα	Χρονολογία	Σωματίδια που χρησιμοποιήθηκαν	Είδος πειράματος	Αποτελέσματα
Hilger et al.	2001	Νανοσωματίδια μαγνητίτη με πολλά διαφορετικά σχήματα, αναλογίες και διάμετρο.	Ex vivo(ιστός ανθρώπινου μαστού) In vivo(όγκοι σε ποντικούς)	Σημαντικές αυξήσεις της μέσης θερμοκρασίας τόσο στους ιστούς που υποβλήθηκαν σε ex vivo όσο και σε in vivo. Κατά τη διάρκεια των πειραμάτων, παρατηρήθηκε μικρή αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος του ποντικιού.
Hilger et al.	2002	Με επίστρωση μαγνητίτη. Υπερπαραμαγνητική 10nm και 200nm διάμετρο.	In vivo(όγκοι σε ποντικούς)	Αύξηση θερμοκρασίας 12-73 ° C εντός των όγκων.

Ito et al.	2003	Νανοσωματίδια μαγνητική επικαλυμμένα με μεμβράνη λιπιδίων.	Ιn vivo(όγκοι σε ποντικούς)	Σημαντική βελτίωση στην επιβίωση ποντικού και την καθυστέρηση της επανεμφάνισης του όγκου.
Kikumori et al.	2009	Τα μαγνητικά νανοσωματίδια με βάση το σίδηρο (10 nm) επικαλυμμένα σε λιποσώματα.	Ιn vivo(όγκοι σε ποντικούς)	Σημαντική νέκρωση όγκου και καθυστέρηση επανεμφάνισης του όγκου.
Dennis et al.	2009	Φερρομαγνητικά, επικαλυμμένα με δεξτράνη νανοσωματίδια. Μέση διάμετρος περίπου 100 nm.	Ιn vivo(όγκοι σε ποντικούς)	Σημαντική καθυστέρηση επανεμφάνισης όγκου.

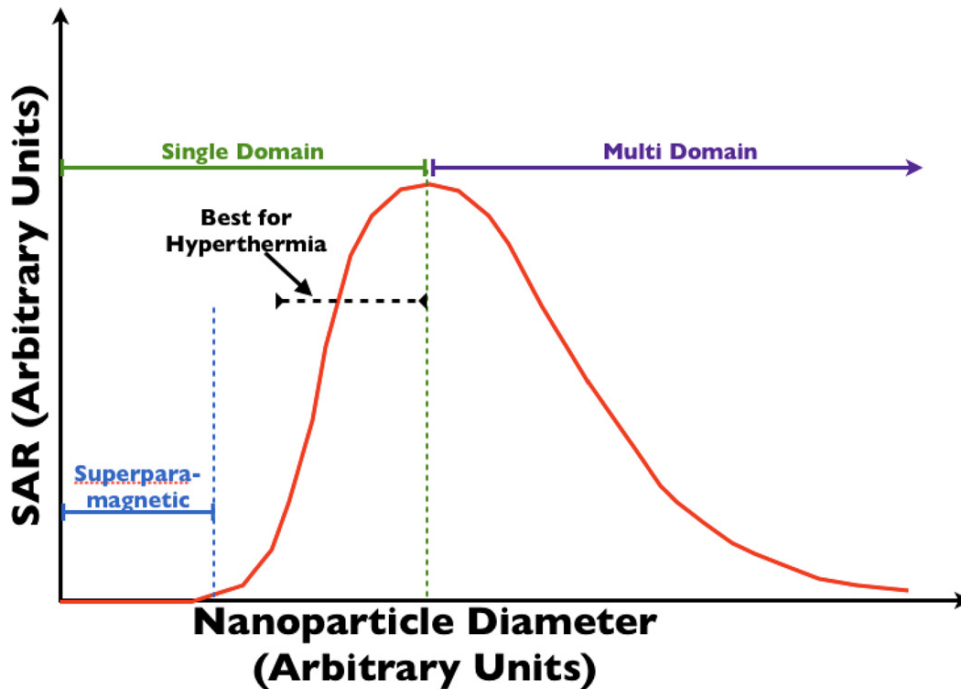
Πίνακας 1: Συστήματα που αξιολογούν την αποτελεσματικότητα της υπερθερμίας.[23]

Από τα αποτελέσματα του πίνακα 1 παρατηρείται η αποτελεσματικότητα των υπερπαραμαγνητικών και σιδηρομαγνητικά νανοσωματιδίων μονού τομέα για την νέκρωση των καρκινικών κυττάρων αλλά και για την επανεμφάνισή τους.

Σωματίδια πολλαπλών τομέων

Τα σωματίδια μεγαλύτερα από το όριο του μονού τομέα περιέχουν πολλαπλούς τομείς (multi-domain). Σε αυτή την περίπτωση, η αντιστροφή της μαγνήτισης λαμβάνει χώρα με την αναστροφή των μαγνητικών ροπών σε τομείς όπου ο φορέας μαγνητικής ροπής είναι παράλληλος με το εφαρμοζόμενο πεδίο(σχήμα 2.3.2.2.2). Εάν το εφαρμοζόμενο μαγνητικό πεδίο μπορεί να οδηγήσει σε μαγνητικό κορεσμό, τότε οι απώλειες ενέργειας σε υλικά πολλαπλών τομέων εξαρτώνται από τη συνεκτικότητα. Η συνεκτικότητα μειώνεται με την αύξηση του μεγέθους του τομέα, το οποίο σχετίζεται με το μέγεθος του σωματιδίου. Έτσι, για πλήρως κορεσμένα μαγνητικά υλικά, η απώλεια ισχύος μειώνεται με την αύξηση του μεγέθους του τομέα. Ως αποτέλεσμα, τα σωματίδια πολλαπλών τομέων θα πρέπει να αποφεύγονται όταν η απώλεια ισχύος επιθυμείται να μεγιστοποιηθεί. Οι Jordan et al. κατέδειξαν πειραματικά ότι η απώλεια ισχύος σε σωματίδια φερρίτη μονής περιοχής ήταν σημαντικά μεγαλύτερη από αυτή σε νανοσωματίδια πολλαπλών περιοχών σε όλα τα εφαρμοσμένα πεδία που εξέτασαν (έως ~ 165 Oe ($13,2$ kA / m)) .[23]

Η σχέση μεταξύ μεγέθους νανοσωματιδίων, ο αριθμός τομέων και SAR δείχνονται στο σχήμα 2.3.2.2.3 .



Σχήμα 2.3.2.2.3 Εξάρτηση του δείκτη SAR από τη διάμετρο των νανοσωματιδίων.(7)

Στο σχήμα παρουσιάζεται η περιοχή του μεγέθους των σωματιδίων που έχει τα καλύτερα αποτελέσματα για την υπερθερμία. Αυτή εντοπίζεται σε ένα διάστημα στην περιοχή των σωματιδίων μονού τομέα.

2.3.2.3 Δυνάμεις στα μαγνητικά νανοσωματίδια

Το μαγνητικό πεδίο που απαιτείται για την οδήγηση των μαγνητικών νανοσωματιδίων οφείλει να πληροί κάποιες προϋποθέσεις. Το πεδίο δε γίνεται να είναι ομοιόμορφο, γιατί παρότι δημιουργεί ροπή, δε μπορεί να προκαλέσει κίνηση. Για να υπάρξει κίνηση απαιτείται βάρθρωση του πεδίου.

Η μαγνητική δύναμη που ασκείται σε ένα σημείο του πεδίου δίνεται από την εξής σχέση:

$$\vec{F}_m = (\vec{m} \cdot \nabla) \vec{B} \quad (2.3.2.3.1)$$

και αποδίδει γεωμετρική διαφόριση στη διεύθυνση του $B=(B_x, B_y, B_z)$

Όταν το μαγνητικό νανοσωματίδιο είναι διαλυμένο σε ασθενές διαμαγνητικό μέσο, όπως το αίμα ή το νερό, η μαγνητική του ροπή δίνεται από τη σχέση:

$$\vec{m} = \vec{M}V_m \quad (2.3.2.3.2)$$

Όπου V_m ο όγκος του νανοσωματιδίου και M η ογκομετρική μαγνήτισή του που ισούται με:

$$\vec{M} = \chi\vec{H} \quad (2.3.2.3.3)$$

$\chi = \chi_m - \chi_w / b$: ενεργός επιδεκτικότητα του σωματιδίου σε σχέση με το νερό ή το αίμα

H : ένταση του εξωτερικά εφαρμοζόμενου πεδίου

Όταν τα νανοσωματίδια είναι διαλυμένα στο νερό, η συνολική συμπεριφορά του συστήματος εκφράζεται μέσω της σχέσης:

$$\vec{B} = \mu_0\vec{M} \quad (2.3.2.3.4)$$

Η εξίσωση 2.3.2.3.1 με βάση τις 2.3.2.3.2, 2.3.2.3.3 και 2.3.2.3.4 μετατρέπεται στην:

$$\vec{F}_m = \frac{V_m}{\mu_0} \chi (\vec{B} \cdot \nabla) \vec{B} \quad (2.3.2.3.5)$$

Λαμβάνοντας υπ' όψιν και την εξίσωση 2.3.2.3.4 του Gauss για την απόκλιση του μαγνητικού πεδίου, η μαγνητική δύναμη δίνεται από τη σχέση:

$$\vec{F}_m = V_m \chi \left(\frac{B^2}{2\mu_0} \right) \quad (2.3.2.3.6)$$

ενώ εισάγοντας και τη σχέση 2.3.2.3.4 στην 2.3.2.3.6, ισχύει:

$$\vec{F}_m = V_m \chi \left(\frac{\vec{B}\vec{H}}{2} \right) \quad (2.3.2.3.7)$$

Στην εξίσωση 2.3.2.3.7 φαίνεται ότι η μαγνητική δύναμη είναι ευθέως ανάλογη του διαφορισμού της πυκνότητας ενέργειας του μαγνητοστατικού πεδίου, $BH/2$. Αν $\chi > 0$, η μαγνητική δύναμη θα ασκηθεί προς την κατεύθυνση της πιο έντονης αύξησης του βαθμωτού πεδίου πυκνότητας ενέργειας. Για να τεθεί σε κίνηση ένα σωματίδιο συγκεκριμένου όγκου και καθορισμένης μαγνήτισης και μαγνητικής επιδεκτικότητας, αυτή είναι η δύναμη που απαιτείται να δράσει σε αυτό. Στη συγκεκριμένη εξίσωση βασίζονται διάφορες βιοϊατρικές εφαρμογές.

2.3.3 Θέρμανση των μαγνητικών υλικών

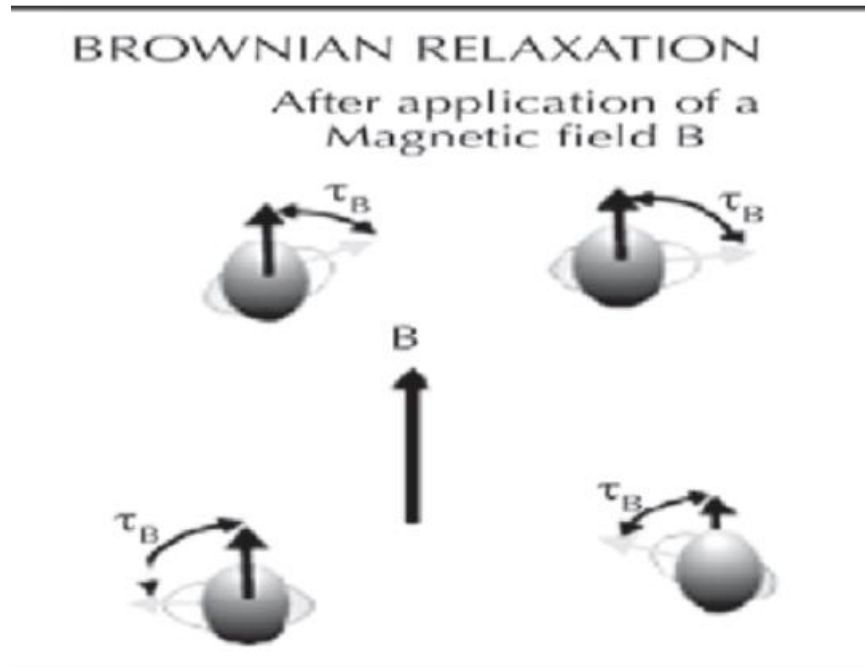
Γενικά, τα μαγνητικά πεδία υψηλής συχνότητας ενδέχεται να προκαλέσουν θέρμανση σε μαγνητικά υλικά με οποιοδήποτε από τους τέσσερις τρόπους: δινορεύματα, απώλεια υστέρησης (hysteresis loss), Brownian και Néel χαλάρωση. Στα bulk υλικά, τα δινορεύματα, που προκαλούνται από την ταχέως μεταβαλλόμενη μαγνητική ροή, μπορεί να προκαλέσει σημαντική αύξηση της θερμοκρασίας. Τα δινορεύματα είναι σημαντικά μόνο στα υλικά της τάξεως των εκατοστών (cm) ή μεγαλύτερη και συνεπώς η συμβολή τους για την υπερθερμία των μαγνητικών νανοσωματιδίων είναι ασήμαντη. Για την επίδραση της απώλειας υστέρησης στην υπερθερμία δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί.[37] Επομένως οι δύο παράγοντες που θα συμβάλλουν στην αύξηση της θερμοκρασίας των σωματιδίων στην εργασία αυτή είναι η Brownian και Neel χαλάρωση. Επίσης, ο χρόνος χαλάρωσης (τ) του σωματίδιο όταν ισχύει η σχέση ($\omega\tau=1$) με τη συχνότητα πεδίου (ω), η επίδραση της χαλάρωσης Brownian και Neel κυριαρχεί έναντι των άλλων δύο. Όπως θα αναλυθεί και παρακάτω, ο χρόνος χαλάρωσης τ εξαρτάται έντονα από τον όγκο του σωματιδίου, για τυπικές παραμέτρους ($f = 200$ kHz και ανισοτροπία πυκνότητα ενέργειας 25 kJ / m³) το σωματίδιο πρέπει να έχει διάμετρο περίπου 15 nm. Παρακάτω, αναλύονται περαιτέρω οι Brownian και Neel χρόνος χαλάρωσης.[24]

2.3.3.1 Brownian χαλάρωση

Η κίνηση Brown είναι μία τυχαία κίνηση που προκαλείται από τις συγκρούσεις των σωματιδίων με τα μόρια του ρευστού στο οποίο βρίσκονται, στη συγκεκριμένη περίπτωση του νερού. Η κίνηση Brown εξαρτάται από την απόλυτη θερμοκρασία και από το μέγεθος των σωματιδίων.

Μία απλή εξήγηση της κίνησης Brown είναι ότι με τη σύγκρουση των ατόμων πάνω στα σωματίδια γίνεται μία "μεταφορά" ορμής από τα μόρια στο σωματίδιο αναγκάζοντάς το να κινηθεί. Όταν το σωματίδιο είναι πολύ μεγαλύτερο από τα μόρια, τότε συγκρούεται ταυτόχρονα με τα μόρια του ρευστού σε όλες τις πλευρές του, δίνοντας ένα άθροισμα δυνάμεων ίσο με το μηδέν, με αποτέλεσμα φαινομενικά να μην κινείται και να φαίνεται σαν

να μην επηρεάζεται από την κίνηση Brown. Όταν το σωματίδιο έχει συγκρίσιμο μέγεθος με τα μόρια του ρευστού, τότε δεν είναι αρκετά μεγάλο ώστε να πέσουν πάνω του αρκετά μόρια ταυτόχρονα, ώστε να προκληθεί ένας στατιστικός μηδενισμός της δύναμης που θα δεχθεί, με αποτέλεσμα το σωματίδιο να κάνει τυχαίες κινήσεις στο χώρο.



Εικόνες 2.3.3.1.1 Στο σχήμα αυτό παρατηρείται η κίνηση Brownian.(9)

Τα σωματίδια που χρησιμοποιούνται σε αυτή την εργασία έχουν ένα μέγεθος το οποίο μπορεί και να επηρεαστεί από την κίνηση Brown. Η κίνηση Brown είναι ένας από τους σημαντικότερους λόγους που ο διαχωρισμός μαγνητικών σωματιδίων μικρότερων από 40 nm δεν είναι πρακτικός.

Ο χρόνος χαλάρωσης Brownian που εξαρτάται έντονα από το ιξώδες (viscosity (η)) (με μονάδα μέτρησης Pa*sec) του διαλύματος και τον υδροδυναμικό όγκο του σωματιδίου (V_h) (με μονάδα μέτρησης m^3): [25]

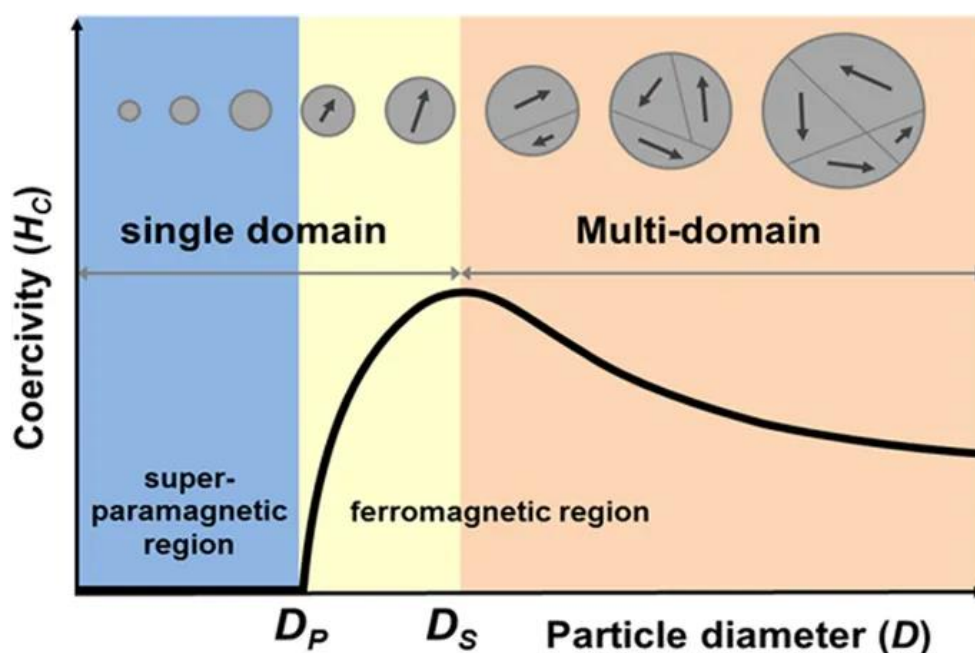
$$V_h = V_p \left(1 + \frac{\delta}{R}\right)^3 \quad (2.3.3.1.1)$$

(δ : το πάχος του εξωτερικού περιβλήματος των σωματιδίων με μονάδα μέτρησης m)

$$\tau_B = \frac{3\eta V_h}{kT} \quad (2.3.3.1.2)$$

2.3.3.2 Néel χαλάρωση

Το μέγεθος των σωματιδίων επηρεάζει τη συμπεριφορά του μαγνητικού υλικού. Ένα πολύ μικρό μέγεθος μπορεί να προκαλέσει χαμηλές τιμές της μαγνήτισης κορεσμού. Επίσης, μία άλλη ιδιότητα των σιδηρομαγνητικών που μεταβάλλεται με το μέγεθος είναι η απομαγνητίζουσα δύναμη. Όπως φαίνεται στο εικόνα 2.3.3.2.1 η απομαγνητίζουσα δύναμη ενός σωματιδίου αυξάνεται σταδιακά, καθώς το μέγεθος του σωματιδίου μειώνεται, μέχρι να φτάσει σε μια μέγιστη τιμή και έπειτα μειώνεται ραγδαία με την περαιτέρω μείωση του μεγέθους. Με τη μείωση του μεγέθους των σωματιδίων είναι λογικό οι πολλαπλές μαγνητικές περιοχές να μετατρέπονται σε μια μονοσυστατη μαγνητική περιοχή, της οποίας η απομαγνητίζουσα δύναμη εντοπίζεται αρκετά υψηλή με αποτέλεσμα τη δύσκολη απομαγνήτιση του σωματιδίου. Στην ακραία περίπτωση που το μέγεθος του σωματιδίου μειώνεται παραπάνω, η απομαγνητίζουσα δύναμη μηδενίζει και το σωματίδιο είναι σε υπερπαραμαγνητική κατάσταση. Τα υπερπαραμαγνητικά σωματίδια με σταθερό μέγεθος έχουν προσανατολισμό ατομικής μαγνητικής ροπής που εξαρτάται από τη θερμοκρασία και μπορεί να αντιστρέφεται τυχαία. Λόγω της μαγνητικής ανισοτροπίας των σωματιδίων η μαγνητική ροπή μπορεί να πάρει μόνο δύο πιθανούς προσανατολισμούς οι οποίοι είναι αντιπαράλληλοι και διαχωρίζονται από ένα ενεργειακό φράγμα. Σε πεπερασμένη θερμοκρασία, υπάρχει μια πεπερασμένη πιθανότητα η μαγνήτιση να αντιστραφεί σε κατεύθυνση. Ο τυπικός χρόνος μεταξύ δύο αντιστροφών ορίζεται ως ο χρόνος χαλάρωσης Néel.[26]

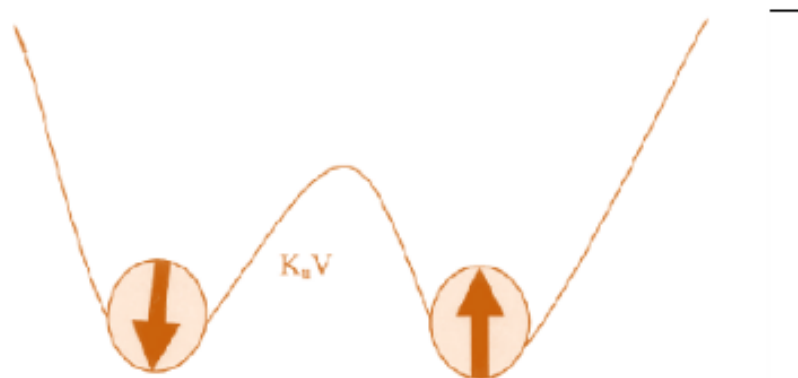


Εικόνα 2.3.3.2.1 : Εξάρτηση της απομαγνητίζουσας δύναμης από το μέγεθος του σωματιδίου.(10)

Ένας πολύ σημαντικός παράγοντας για τον χρόνο χαλάρωσης Néel είναι η ενέργεια μαγνητικής ανισοτροπίας ανά σωματίδιο, που είναι υπεύθυνη για τη συγκράτηση των μαγνητικών ροπών κατά μήκος μιας διεύθυνσης μπορεί να εκφραστεί από τη σχέση:

$$E = KV \sin^2 \theta \quad (2.3.3.2.1)$$

όπου V είναι ο όγκος του σωματιδίου, K η σταθερά ανισοτροπίας στον όγκο V και θ η γωνία ανάμεσα στη μαγνήτιση και τον άξονα εύκολης μαγνήτισης (easy axes). Όπως φαίνεται στο εικόνα 2.3.3.2.2, οι δύο καταστάσεις μαγνήτισης ενός μονοαξονικού μαγνητικού σωματιδίου διαχωρίζονται από ένα φράγμα δυναμικού, KV . Όταν η θερμική ενέργεια ($k_B T$) αποκτήσει τιμή συγκρίσιμη με το ύψος του φράγματος, υπάρχει αυξημένη πιθανότητα αναστροφής της μαγνήτισης. Για μη αλληλεπιδρώντα σωματίδια, ο παράγοντας τ_0 είναι της τάξης του $10^{-10} - 10^{-12}$ sec και εξαρτάται ασθενώς από τη θερμοκρασία. Το ενεργειακό χάσμα έχει διάφορες εξαρτήσεις, εσωτερικές ή εξωτερικές, όπως η μαγνητοκρυσταλλική ανισοτροπία, αλλά στην απλούστερη περίπτωση έχει μονοαξονική συμμετρία και η ενέργεια του φράγματος δυναμικού (ΔE) θα είναι ίσο με KV . Η απευθείας αναλογία ανάμεσα στο ΔE και τον όγκο V είναι ο λόγος που ο υπερπαραμαγνητισμός είναι σημαντικό φαινόμενο για μικρού μεγέθους σωματίδια, εφόσον για αυτά το ΔE είναι συγκρίσιμο με τη θερμική ενέργεια $k_B T$, σε θερμοκρασία δωματίου.[27,24]



Εικόνα 2.3.3.2.2 Διπλό πηγάδι δυναμικού ως μοντέλο υπερπαραμαγνητισμού.(11)

Η ενέργεια ανισοτροπίας καθορίζει το χρόνο χαλάρωσης Néel, ο οποίος αποτελεί μια σημαντική παράμετρο της μαγνητικής συμπεριφοράς ενός single-domain νανοσωματιδίου. Για ξηρή σκόνη single-domain νανοσωματιδίων, ο χρόνος χαλάρωσης Néel χαρακτηρίζεται από το σταθερό χρόνο που χρειάζεται για την επιστροφή στην ισορροπία της μαγνήτισης, μετά από μια διατάραξη. Σε συνθήκες υψηλής ανισοτροπίας, η κρυσταλλική ανισοτροπία παραμένει στους εύκολους άξονες λόγω του νόμου του Boltzmann, σύμφωνα με τον οποίο προτιμάται η διεύθυνση με τη μικρότερη μαγνητική ενέργεια. Ο χρόνος χαλάρωσης Néel καθορίζει τη διακύμανση, η οποία εγείρεται από τις μεταβολές της μαγνητικής ροπής μεταξύ των διευθύνσεων.[17,24]

Ο χρόνος χαλάρωσης του μηχανισμού Néel περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Néel και αργότερα τροποποιήθηκε από τον Brown. [17,25]

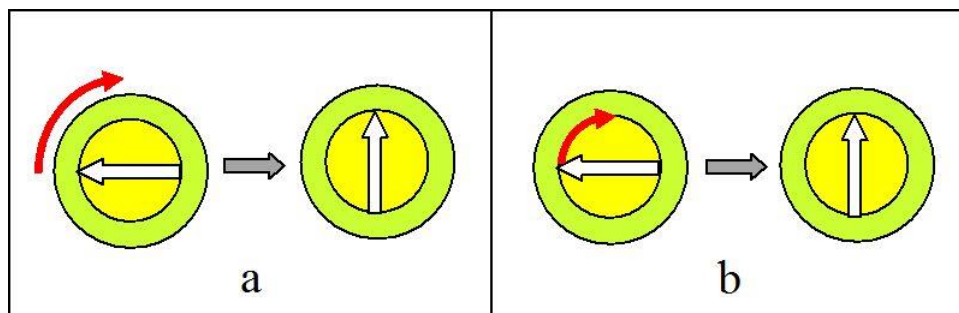
$$\tau_N = \frac{\sqrt{\pi}}{2} \tau_0 \frac{e^\sigma}{\sqrt{\sigma}} = \frac{\sqrt{\pi}}{2} \tau_D \frac{e^\sigma}{\sigma\sqrt{\sigma}} \quad (2.3.3.2.2)$$

$$\sigma = \frac{K_V V_p}{kT}, \tau_D = \tau_0 \sigma \quad (2.3.3.2.3)$$

Όπου k η σταθερά Boltzmann= $1,38 \cdot 10^{-23} \text{ J K}^{-1}$, το T η θερμοκρασία περιβάλλοντος, το K_V η σταθερά ανισοτροπίας(J/m^3) και V_p ο όγκος του σωματιδίου(m^3).

2.3.3.3 Διαδικασία χαλάρωσης σε μαγνητικό ρευστό

Σε σωματίδια της τάξης των νανομέτρων όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως η θέρμανση πραγματοποιείται με εναλλαγή της μαγνητικής ροπής κάθε σωματιδίου έναντι ενός ενεργειακού φραγμού. Εάν οι συνθήκες είναι τέτοιες ώστε αυτή η εναλλαγή του πεδίου να προκαλεί την περιστροφή του ίδιου του σωματιδίου, τότε στο σωματίδιο υπερισχύει ο χρόνος χαλάρωσης Brownian και έτσι η θερμική ενέργεια διαδίδεται μέσα στο υγρό περιβάλλον. Αν, όμως, τη στιγμή της εναλλαγής το ίδιο το σωματίδιο παραμένει σταθερό, τότε σε αυτό έχει υπερισχύσει η Néel χαλάρωση και έτσι η θερμική ενέργεια διαχέεται από την αναδιάταξη των ατόμων εντός του κρυστάλλου (σχήμα 2.3.3.3.1). Στην πράξη, και οι δύο μηχανισμοί μπορούν να συμβούν ταυτόχρονα οπότε και τα δύο συμβάλλουν στην αύξηση της θερμοκρασίας του σωματιδίου.



Σχήμα 2.3.3.3.1: Στο σχήμα αυτό προβάλλεται η διαφορά ανάμεσα στην a. Brownian χαλάρωση και b. Néel χαλάρωση.(12)

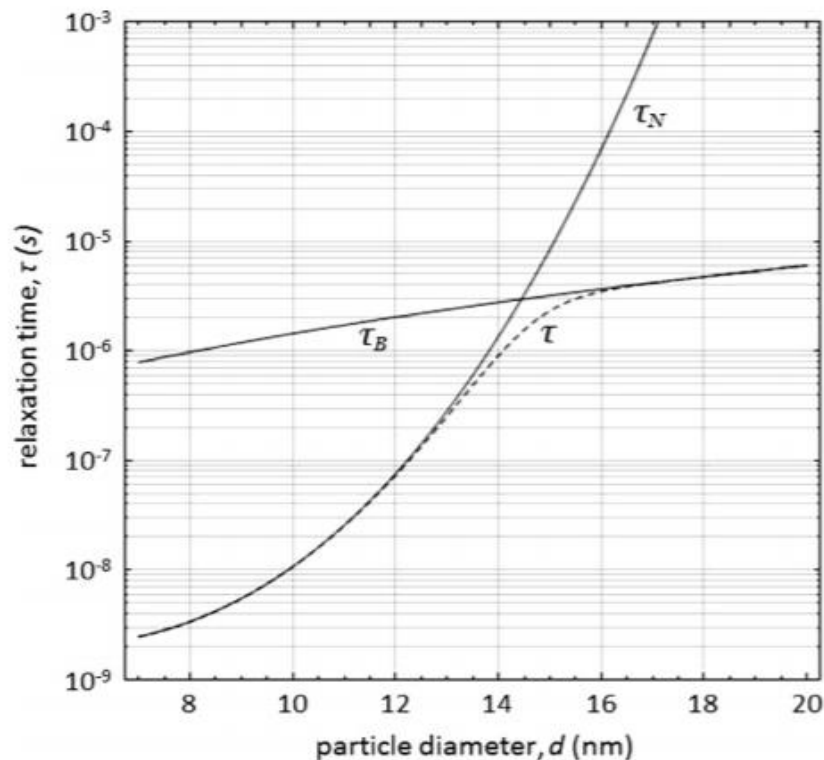
Δεδομένου ότι τα σωματίδια είναι υπερπαραμαγνητικά, κάθε σωματίδιο διατηρεί μια σταθερή μαγνητική ροπή. Όταν δεν εφαρμόζεται κάποιο πεδίο, ο προσανατολισμός του

σωματιδίου θα καθοριστεί από την κρυσταλλική ανισοτροπία του. Όμως, όταν εφαρμοστεί μαγνητικό πεδίο με αρκετή ενέργεια μπορεί να μετατοπίσει τον προσανατολισμό του σωματιδίου και την ώρα της χαλάρωσης γυρνάει πίσω στην ισορροπία. Έτσι κατά την κίνηση αυτή παράγεται θερμική ενέργεια που έχει ως αποτέλεσμα την τοπική θέρμανση. Στην περίπτωση ενός μηχανισμού χαλάρωσης Néel, η σταθερά χρόνου του εναλλασσόμενου μαγνητικού πεδίου είναι αρκετά μικρή και έτσι ο φυσικός προσανατολισμός του σωματιδίου παραμένει αμετάβλητο ενώ ταυτόχρονα εσωτερικά τα άτομα εναλλάσσουν προσανατολισμό. Εάν, ωστόσο, η μαγνητική ανισοτροπία του σωματιδίου είναι επαρκώς ισχυρή για να ξεπεράσει το φράγμα αντίστασης, το εναλλασσόμενο μαγνητικό πεδίο μπορεί να αναγκάσει το ίδιο το σωματίδιο να περιστραφεί, ενώ η μαγνητική ροπή παραμένει σταθερή σε σχέση με το άξονα κρυστάλλου και έτσι υπερισχύει η Brownian κίνηση.[17,28]

Οπότε οι μηχανισμοί Néel και Brownian εμφανίζονται παράλληλα και έτσι ο πραγματικός χρόνος χαλάρωσης του συστήματος, τ με μονάδα μέτρησης second, δίνεται από[17,25,29]:

$$\frac{1}{\tau} = \frac{1}{\tau_B} + \frac{1}{\tau_N} \quad (2.3.3.3.1)$$

Οπότε ο χρόνος χαλάρωσης που κυριαρχεί είναι ο μικρότερος από τα δύο στοιχεία. Έτσι η Brownian χαλάρωση τείνει να κυριαρχεί σε μεγαλύτερους όγκους σωματιδίων και χαμηλότερο ιξώδες, ενώ η Néel για μικρά σωματίδια. Το συμπέρασμα αυτό μπορεί να εξαχθεί και από το σχήμα 2.3.3.2



Σχήμα 2.3.3.2 Χρόνοι χαλάρωσης για νανοσωματίδια μαγνητίτη μονής περιοχής σε φυσιολογική θερμοκρασία σε ένα υδατικό μέσο.(13)

2.3.3.4 Ειδικός ρυθμός απορρόφησης(SAR)

Ο ειδικός ρυθμός απορρόφησης SAR, μερικές φορές υποδηλώνει επίσης την ειδική απώλεια ισχύος (SLP), η οποία ορίζεται ως η ισχύς που μετατρέπεται σε θερμότητα ανά μονάδα μάζας νανοσωματιδίων, εξαρτάται δραστικά από εξωτερικές παραμέτρους όπως η συχνότητα και η ένταση του εφαρμοζόμενου μαγνητικού πεδίου, καθώς και από τα εσωτερικά χαρακτηριστικά των νανοσωματιδίων, δηλαδή το μέγεθος, το σχήμα, το υλικό, την κατάσταση συσσωμάτωσης και ακόμη από τις ιδιότητες του μέσου διασποράς (π.χ. ιζώδες ή θερμική αγωγιμότητα). Ο παράγοντας SAR είναι αυτός που συνδέεται άμεσα με την μεταβολή της θερμοκρασίας ενός σωματιδίου.[17,25,29]

Ο ειδικός ρυθμός απορρόφησης (SAR)(με μονάδα μέτρησης W/g) δίνεται από:

$$SAR = \frac{P}{\rho} \quad (2.3.3.4.1)$$

Όπου P είναι η πυκνότητα της απορροφούμενης ενέργειας(με μονάδα μέτρησης W/m³) και ρ είναι η πυκνότητα των σωματιδίων(με μονάδα μέτρησης Kg/m³).

$$P = \pi\mu_0\chi_0 H_0^2 f \frac{2\pi f\tau}{1+(2\pi f\tau)^2} \quad (2.3.3.4.2)$$

όπου f και H_0 είναι η συχνότητα και το μέγεθος του εφαρμοζόμενο μαγνητικό πεδίο αντίστοιχα. Το χ_0 είναι η μαγνητική ευαισθησία και δίνεται από το τύπο:

$$\chi_0 = \chi_i \frac{3}{\xi} \left(\coth(\xi) - \frac{1}{\xi} \right) \quad (2.3.3.4.3)$$

$$\xi = \frac{\mu_0 M_d H V_m}{kT} \quad (2.3.3.4.4)$$

$$\chi_i = \frac{\mu_0 \phi M_d^2 V_m}{3kT} \quad (2.3.3.4.5)$$

Με Md η μαγνήτιση, Vm ο όγκος του σωματιδίου, φ η περιεκτικότητα κατ' όγκο νερού σε νανοσωματίδια και $\mu_0= 4\pi 10^{-7}$ H/m μαγνητική διαπερατότητα του κενού. Το φ μεταβάλλεται ανάλογα με την συγκέντρωση του δείγματος C και υπολογίζεται από τον τύπο:

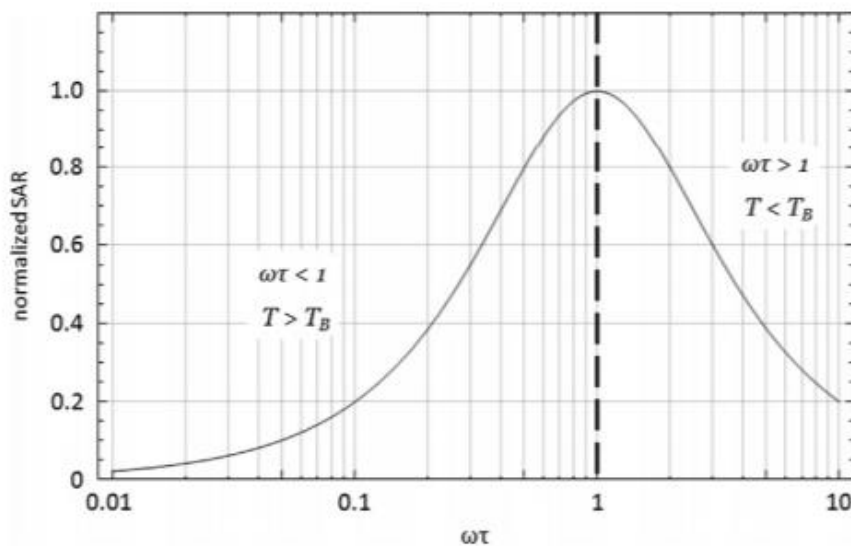
$$\varphi = \frac{C}{\rho} \quad (2.3.3.4.6)$$

Με C η συγκέντρωση των νανοσωματιδίων και ρ η πυκνότητα σωματιδίων.[30]

Η μεταβολή της θερμοκρασίας υπολογίζεται ως:

$$\Delta T = \frac{SAR \Delta t}{c} \quad (2.3.3.4.7)$$

Όπου c : η ειδική θερμότητα σιδήρου (ferrofluid specific heat)(με μονάδα μέτρησης J/(Kg*K). Ο κλασματικός όρος στην Εξ. (2.3.3.4.2) οδηγεί στο συμπέρασμα ότι το SAR μεγιστοποιείται όταν $\omega\tau=1$ όπως φαίνεται στο σχήμα 2.3.3.4.1, και έτσι αυτή η ισότητα ορίζει ως η "κρίσιμη συχνότητα" του συστήματος.



Σχήμα 2.3.3.4.1 Κανονικοποιημένο SAR ως συνάρτηση της συχνότητας και χαλάρωσης ($\omega\tau$). (13)

2.3.4 Υλικά που χρησιμοποιούνται για υπερθερμία

Παρακάτω περιγράφεται εν συντομία τα σημαντικότερα υλικά που χρησιμοποιούνται στην υπερθερμία. Έχουν χρησιμοποιηθεί αρκετές κατηγορίες υλικών όπως νανοσώματα με βάση οξείδια του σιδήρου(μαγκεμίτη, μαγνητίτη), φερρίτη(μαγγάνιο, νικέλιο, λίθιο) και χρυσό.

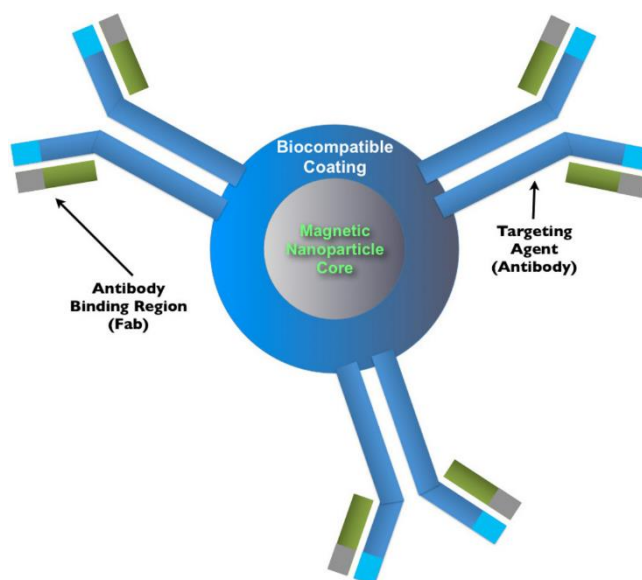
Το οξείδιο του σιδήρου είναι το πιο κοινό υλικό για μαγνητικά νανοσωματίδια στην υπερθερμία. Αυτά μπορεί να είναι είτε μαγνητίτη είτε μαγκεμίτη τα οποία διαφέρουν σημαντικά σε μέγεθος, σχήμα και συγκέντρωση. Οι μέθοδοι κατασκευής τέτοιων σωματιδίων ποικίλλουν: Συχνά, δημιουργούνται από τον συνδυασμό του με άλατα σιδήρου. Ανεξάρτητα από το υλικό, τα μαγνητικά νανοσωματίδια μπορεί συχνά να είναι επικαλυμμένα με ένα πολυμερές για να σταθεροποιηθούν τα σωματίδια. Τα σωματίδια οξειδίου του σιδήρου είναι τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα σωματίδια στην υπερθερμία για δύο λόγους: (1) της αποδεδειγμένης τους βιοσυμβατότητας και (2) της εύκολη σύνθεσης τους. Οι μέθοδοι για τη σύνθεση σωματιδίων μαγνητίτη και μαγκεμίτη συζητήθηκαν στη βιβλιογραφία από τις αρχές της δεκαετίας του 1980 [31] και οι ερευνητές από τότε έχουν σημειώσει σημαντική πρόοδο.

Τα σωματίδια φερρίτη έχουν μεγάλη μαγνήτιση κορεσμού και κατά συνέπεια μεγάλες αποδόσεις θέρμανσης. Βρέθηκαν να έχουν μεγάλες τιμές SAR (έως 720 W / g) όμως το μέγεθος ,το σχήμα και η κατανομή μεγέθους δεν έχει ακόμη προσδιοριστεί πλήρως και επομένως η θέρμανση και η βελτίωση της αποτελεσματικότητας μπορεί να είναι ακόμη υψηλότερη στο μέλλον. Παρά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα, η δυνατότητα εφαρμογής σωματιδίων που περιέχουν κοβάλτιο, νικέλιο ή άλλου είδους μαγνητικών στοιχείων είναι περιορισμένη λόγω της μειωμένης βιοσυμβατότητας και της χημικής αστάθειας .[24] Οι δύο τελευταίοι περιορισμοί μπορούν να αντιμετωπιστούν με την προσθήκη ενός πολυμερούς ή διοξειδίου πυριτίου. Ωστόσο, υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι αυτές οι επικαλύψεις μπορεί να επηρεάσουν δραματικά την απόδοση θέρμανσης ή αυξάνοντας τον Brownian χρόνο χαλάρωσης .[48,32,33]

Τέλος, τα νανοσωματίδια χρυσού έχουν προστεθεί τα τελευταία χρόνια στο πεδίο της υπερθερμίας των νανοσωματιδίων. Τα χρυσά νανοσωματίδια είναι ιδιαίτερα χρήσιμα για in vivo υπερθερμία, δεδομένου ότι είναι βιοσυμβατά και έχουν μακρά ιστορία και σε άλλες βιοχημικές εφαρμογές. Ενώ ο χρυσός είναι γνωστός ως διαμαγνητικός, την τελευταία δεκαετία έχει αποδειχθεί ότι τα νανοσωματίδια με διάμετρο 1,4-5 nm διατηρούν μόνιμες μαγνητικές ροπές σε μηδενικό πεδίο σε θερμοκρασία δωματίου. Επίσης μπορεί να παρουσιάσει σημαντική συνεκτικότητα. Ενώ τα σωματίδια του χρυσού παρουσιάζουν ενθαρρυντικές δυνατότητες για μελλοντική χρήση στην υπερθερμία με νανοσωματίδια, δεν υπάρχει ακόμη συναίνεση ώστε να κυριαρχεί στα πειράματα. Αυτό συμβαίνει γιατί η εφαρμογή του μοντέλου Rosensweig του Brownian και του Néel χρόνου χαλάρωσης, για παράδειγμα, θα απαιτούσε μαγνητική ανισοτροπία της τάξης των 10^8 J / m^3 , η οποία είναι εξαιρετικά μεγάλη ακόμα και σε σύγκριση με υλικά γνωστά για την υψηλή μαγνητική τους ανισοτροπία όπως SmCo_5 και FePt .[34]

2.3.5 Σύνθεση μαγνητικών νανοσωματιδίων

Για να γίνει η σύνδεση των νανοσωματιδίων με τα καρκινικά κύτταρα μπορεί να επιτευχθεί, λόγω του μεταλλαγμένου γονότυπου τους, που παράγουν συχνά μοναδικούς υποδοχείς (αντιγόνα) που τους διακρίνουν από τα φυσιολογικά κύτταρα. Αυτοί οι υποδοχείς μπορούν στη συνέχεια να χρησιμοποιηθούν με σκοπό να στοχευθούν τα καρκινικά κύτταρα. Έτσι τα νανοσωματίδια μπορούν να επικαλυφθούν με πολυμερή ώστε να τροποποιηθούν χημικά και να σχηματιστεί η βάση για την σύζευξη με τα καρκινικά κύτταρα. Παραδείγματα συνθετικών πολυμερών επιστρώσεων περιλαμβάνουν (βινυλική αλκοόλη, γαλακτικό-συνγλυκολικό οξύ) και PEG. Φυσικά πολυμερή όπως η δεξτράνη και η χιτοζάνη χρησιμοποιούνται επίσης συχνά. Επίσης μπορούν όλα να τροποποιηθούν με την προσθήκη τερματικών ομάδων όπως αμίνες, καρβοξυλικά οξέα και θειόλες για να επηρεάσουν το επιφανειακό φορτίο. Αυτά τα νανοσωματίδια μπορεί να έχουν διαφορετικούς υποδοχείς(που παρουσιάζονται στην εικόνα 2.3.5.1), ανάλογα με τον επιδιωκόμενο στόχο καρκίνου ή τη σχετική λειτουργία.[23]



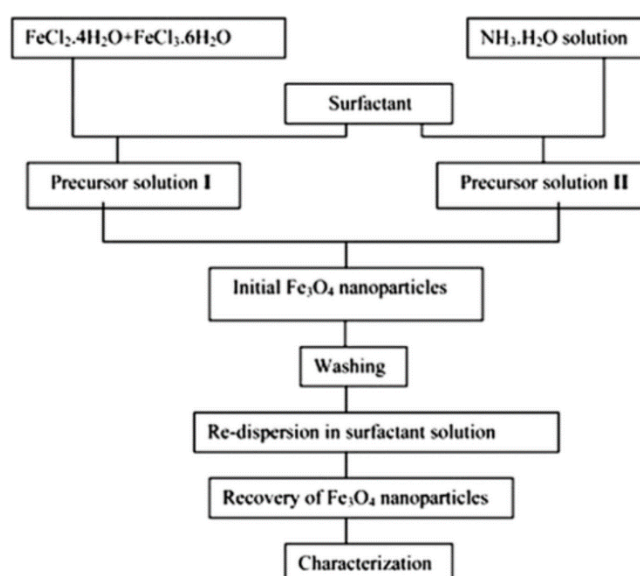
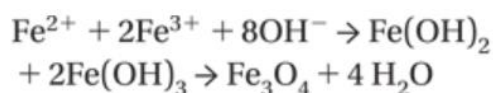
Εικόνα 2.3.5.1 : Το νανοσωματίδιο με τους υποδοχείς.(7)

Υπάρχουν αρκετές μέθοδοι για τη σύνθεση των νανοσωματιδίων, από τις οποίες οι πιο δημοφιλείς μέθοδοι περιλαμβάνουν την συν-καταβύθιση(co-precipitation), με μικρογαλάκτωμα (microemulsion), θερμική αποσύνθεση (thermal decomposition), διαλυτοθερμική (solvothermal), μονοχημική (sonochemical), υποβοηθούμενη με μικροκύματα(microwave-assisted), εναπόθεση χημικών ατμών(chemical vapor deposition), καύση (combustion) και πυρόλυση με λέιζερ(laser pyrolysis).[23,35]

2.3.5.1 Συν-καταβύθιση(co-precipitation)

Η συν-καθίζηση είναι η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη και πιο κατάλληλη μέθοδος για τη σύνθεση νανοσωματιδίων(MNP) ώστε να ελέγχεται το μέγεθος και οι μαγνητικές

ιδιότητες τους. Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιείται ευρέως για βιοϊατρικές εφαρμογές, λόγω της ευκολίας στην χρήση και στο ότι παράγονται λιγότερα επιβλαβή υλικά. Σε αυτή τη μέθοδο, τα MNP παρασκευάζονται από υδατικά διαλύματα αλατιού, με την προσθήκη ενός υλικού που είναι βασικό. Κατά την διάρκεια της μεθόδου αυτής τα σωματίδια πρέπει να βρίσκονται σε αδρανή ατμόσφαιρα, σε θερμοκρασία δωματίου ή και υψηλότερη θερμοκρασία. Η διαδικασία συν-καταβύθισης φαίνεται στην παρακάτω εικόνα 2.3.5.1.1. και η αντίδραση είναι απλώς ως εξής:



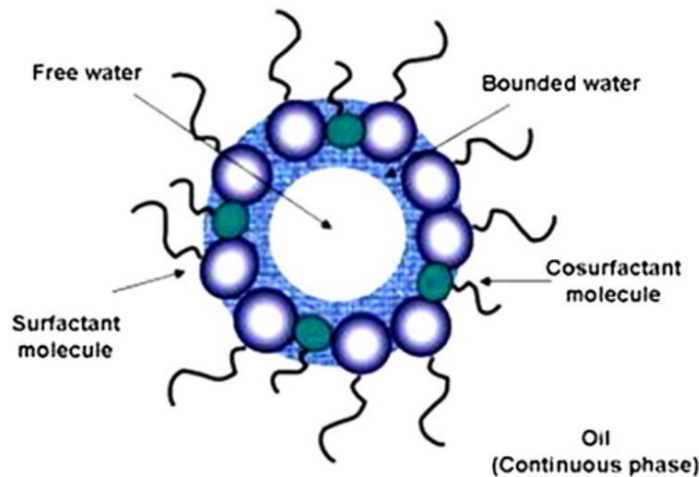
Εικόνα 2.3.5.1.1: Η διαδικασία συν-καταβύθισης.(14)

Υπάρχουν δύο κύριες προσεγγίσεις για τη σύνθεση σφαιρικών MNPs σε διάλυμα: η πρώτη είναι με μερικώς οξειδωτικά εναιωρήματα υδροξειδίου του σιδήρου και η δεύτερη με γήρανση στοιχειομετρικών μιγμάτων σιδήρου, τα οποία παράγουν σφαιρικά σωματίδια μαγνητίτη που είναι ομοιογενή σε μέγεθος. Το μέγεθος και το σχήμα των NP οξειδίου του σιδήρου εξαρτώνται από τον τύπο των αλάτων που χρησιμοποιούνται (όπως χλωριούχα, θειικά, νιτρικά, υπερχλωρικά κ.λπ.), την αναλογία ιόντων σιδήρου και σιδήρου, την τιμή pH, τη θερμοκρασία αντίδρασης, την ιοντική ισχύ και τις άλλες παραμέτρους αντίδρασης (όπως ρυθμός ανάδευσης του βασικού διαλύματος).[35]

2.3.5.2 Με μικρογαλάκτωμα (microemulsion)

Το μικρογαλάκτωμα είναι η τεχνική κατά την οποία επιτυγχάνεται θερμοδυναμική διασπορά δύο αναμίξιμων φάσεων νερού και ελαίου παρουσία μιας τασιενεργής ένωσης.

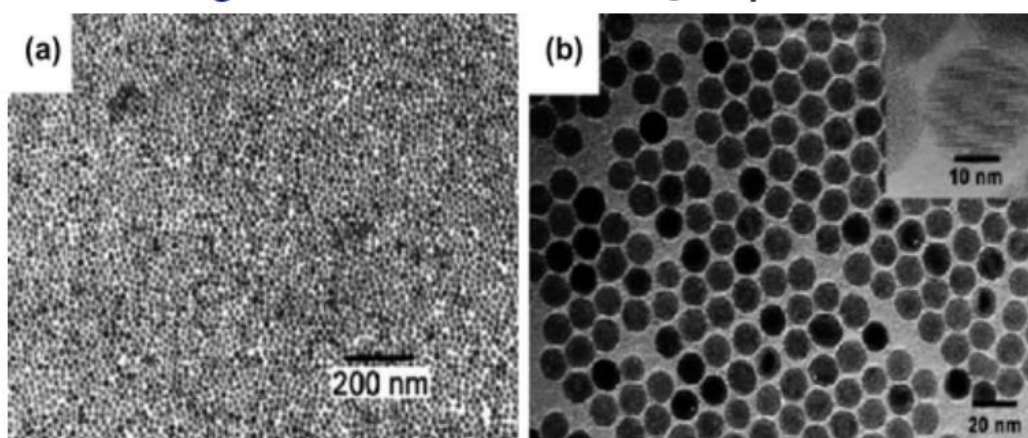
Τα επιφανειοδραστικά μόρια μπορούν να σχηματίσουν μια μονοστιβάδα στη διεπαφή μεταξύ του ελαίου και του νερού. Αυτή η μέθοδος έχει μια σειρά πλεονεκτημάτων σε σύγκριση με άλλες μεθόδους, όπως η χρήση απλού εξοπλισμού, η δυνατότητα σύνθεσης μιας μεγάλης ποικιλίας υλικών, η παρασκευή MNP με κρυσταλλική δομή και υψηλή ειδική επιφάνεια, και η χρήση απλών συνθηκών σύνθεσης κοντά σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και πίεσης. Τα σωματίδια που παράγονται με τη μέθοδο μικρογαλακτώματος είναι μικρότερα σε μέγεθος και υψηλότερα στον μαγνητικό κορεσμό .[23]



Εικόνες 2.3.5.2.1: Σχηματική αναπαράσταση του σταγονιδίου μικρογαλακτώματος.(14)

2.3.5.3 Θερμική αποσύνθεση(thermal decomposition)

Η θερμική αποσύνθεση προσφέρει βελτιωμένα δείγματα με ικανοποιητικό έλεγχο στο μέγεθος των MNP, στην κατανομή μεγέθους, καλή κρυσταλλικότητα μεμονωμένων και διασπειρόμενων μαγνητικών οξειδίων σιδήρου.[23]



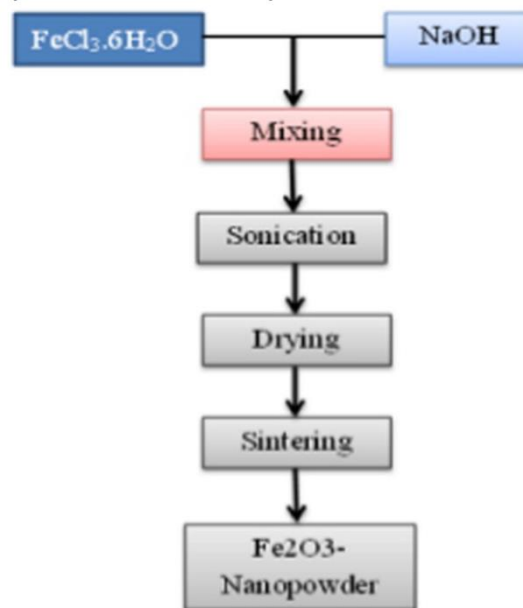
Εικόνα 2.2.5.3.1: Νανοσωματίδια Maghemite που παρασκευάζονται σε διάλυμα με αποσύνθεση οργανικών προδρόμων σε υψηλή θερμοκρασία.(14)

2.3.5.4 Διαλυτοθερμική (solvothermal)

Η υδροθερμική μέθοδος, που ονομάζεται επίσης μέθοδος solvothermal, είναι μια μέθοδος παρασκευής για τη σύνθεση MNPs και εξαιρετικά λεπτών σκονών. Αυτή η τεχνική είναι ένας από τους πιο επιτυχημένους τρόπους για την ανάπτυξη κρυστάλλων πολλών διαφορετικών υλικών.[35]

2.3.5.5 Μονοχημική (sonochemical)

Η μονοχημική μέθοδος έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως ως ανταγωνιστική εναλλακτική λύση για τη σύνθεση νέων υλικών με ασυνήθιστες ιδιότητες. Οι συνθήκες που επικρατούν κατά την διάρκεια της μεθόδου αυτής είναι θερμοκρασία 5000 K, πίεση 1800 atm και ρυθμούς ψύξης άνω των 1010 K / s. Η εικόνα 2.3.5.5.1 απεικονίζει τα στάδια της σύνθεσης οξειδίου του σιδήρου με τη μονοχημική μέθοδο.[35]



Εικόνα 2.3.5.5.1: Διάγραμμα ροής της μονοχημικής σύνθεσης οξειδίου του σιδήρου.(14)

2.3.5.6 Πυρόλυση με λέιζερ(laser pyrolysis)

Ένα εναλλακτικό μέσο θέρμανσης των προδρόμων MNP ώστε να γίνει η ομογενοποίηση είναι η απορρόφηση ενέργειας που προσδίδεται μέσω λέιζερ. Αυτή η μέθοδος επιτρέπει τοπική θέρμανση και γρήγορη ψύξη σε σύγκριση με τη θέρμανση αερίων σε έναν κλίβανο.[35]

2.3.6 Παράμετροι που επηρεάζουν την απόδοση θέρμανσης

Υπάρχουν πολλοί παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν την απόδοση θέρμανσης ενός συνόλου μαγνητικών νανοσωματιδίων, που περιλαμβάνουν τόσο τις φυσικές όσο και τις μαγνητικές ιδιότητες των σωματιδίων καθώς και το μέγεθος και τη συχνότητα των εφαρμοζόμενου μαγνητικού πεδίου. Παρακάτω θα αναλυθούν οι επιδράσεις αρκετών βασικών παραμέτρων στους χρόνους χαλάρωσης και την απόδοση θέρμανσης των μαγνητικών νανοσωματιδίων.

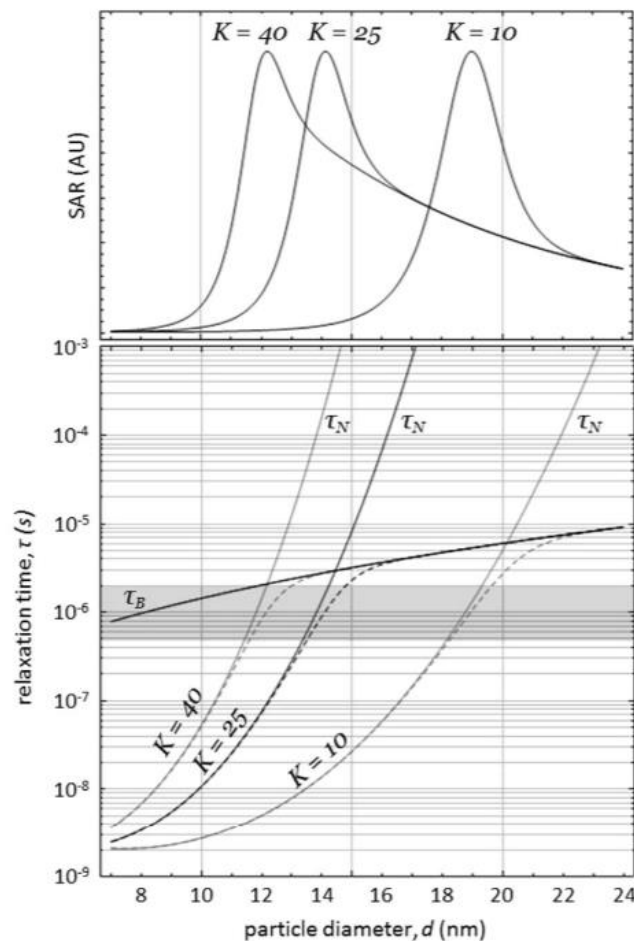
2.3.6.1 Το εφαρμοζόμενο μαγνητικό πεδίο

Γενικά, η απώλεια ισχύος στη μαγνητική υπερθερμία είναι ανάλογη προς το τετράγωνο του εφαρμοζόμενου πλάτους μαγνητικού πεδίου (Εξίσωση 2.3.3.4.2) και, όπως αναμενόταν, τα πειράματα δείχνουν γενικά ότι η SAR αυξάνεται με την αύξηση της έντασης πεδίου.[36] Ωστόσο, η μαγνητική υπερθερμία περιορίζεται από φυσικούς παράγοντες μιας και το μεγάλο πλάτος ενός μαγνητικού πεδίου με συνδυασμό της υψηλής συχνότητας μπορεί να προκαλέσουν τοπικά θέρμανση σε μη μαγνητικούς ιστούς λόγω επαγόμενων ρευμάτων eddy . Ο Brezovich et al. βρήκε ότι η σχέση μεταξύ της ισχύος του πεδίου H και η συχνότητα f πρέπει να περιορίζεται στο $H*f < 4.85*10^8 \text{ A } /(\text{m}*\text{s})$ ώστε να μην παράγει υπερβολική θέρμανση στους ασθενείς .[38] Επίσης, υπάρχουν περαιτέρω περιορισμοί για το φάσμα των συχνοτήτων που χρησιμοποιούνται στις ιατρικές μελέτες, που περιορίζονται σε ένα στενό σύνολο τιμών ανάμεσα στα 100 έως 150 kHz και σε μερικές περιπτώσεις χρησιμοποιείται υψηλή συχνότητα περίπου στα 300 kHz. Το αντίστοιχο πλάτος του πεδίου κυμαίνεται στα 10-30 kA / m. Επιπλέον, διαμορφώσεις πεδίων με τιμές πιο μεγάλες από τον περιορισμό του Brezovich ενδέχεται να μην παρουσιάσουν πρόβλημα όταν η θεραπεία μπορεί να περιοριστεί σε μια μικρή περιοχή στην οποία τα ρεύματα eddy είναι περιορισμένα. Για αυτόν τον λόγο σε πειράματα χρησιμοποιούνται τιμές 10-30kA/m του πεδίου. [39]

2.3.6.2 Η διάμετρος των νανοσωματιδίων

Υπάρχουν τρεις κύριοι παράγοντες με τους οποίους τα νανοσωματίδια ενδέχεται να παράγουν θερμική ενέργεια (απώλεια υστέρησης, Brownian χαλάρωση και Néel χαλάρωση). Αυτός ο παράγοντας που θα κυριαρχεί κάθε φορά εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το

μέγεθος του σωματιδίου. Οι απώλειες υστέρησης κυριαρχούν σε μεγάλα σωματίδια (4100 nm), αλλά το μέγεθος αυτό είναι πολύ μεγάλο για κλινικές εφαρμογές γιατί δεν διεισδύουν εύκολα και δεν διασκορπίζονται εντός του όγκου. Επιπλέον, τα μεγάλα σωματίδια μπορεί να ενεργοποιήσουν το βακτηριακό αμυντικό μηχανισμό του σώματος. Κάτω από 15nm, τα σωματίδια γίνονται υπερπαραμαγνητικά και έτσι οι απώλειες υστέρησης γίνονται αμελητέες. Οπότε η Νέελ και Brownian χαλάρωση είναι σχετικοί παράγοντες που συμβάλλουν στην θέρμανση στα σωματίδια οξειδίου του σιδήρου σε αυτό το εύρος. Γενικά, η χαλάρωση Brownian υπερισχύει για μεγαλύτερα σωματίδια εντός αυτού του εύρους ενώ η χαλάρωση Νέελ σε μικρότερα σωματίδια. Ωστόσο, η διάκριση αυτή εξαρτάται έντονα από τη σταθερά ανισοτροπίας του σωματιδίου. Για να διασαφηνιστεί αυτό το αποτέλεσμα, παρουσιάζονται στο σχήμα 2.3.6.2.1 οι χρόνοι χαλάρωσης για μια σειρά αναφερόμενων σταθερών ανισοτροπίας με νανοσωματίδια οξειδίου του σιδήρου. Για σωματίδια υψηλής ανισοτροπίας ($K = 40 \text{ kJ} / \text{m}^3$) η Brownian χαλάρωση υπερισχύει στα 13 nm, ενώ για χαμηλή ανισοτροπία τα σωματίδια ($K = 10 \text{ kJ} / \text{m}^3$), υπερισχύει μόνο πάνω από 20 nm.[17]



Σχήμα 2.3.6.2.1 Επίδραση της ανισοτροπίας και της διαμέτρου στο χρόνο χαλάρωσης και στο SAR. Πάνω βρίσκεται η επίδραση στο SAR και κάτω η επίδραση στον χρόνο χαλάρωσης Brownian και Néel.(13)

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, το SAR μεγιστοποιείται όταν το $\omega\tau=1$. Έτσι αν οι τυπικοί χρόνοι χαλάρωσης Brownian είναι της τάξης των 10^{-5} s, οι συχνότητες πεδίου θα πρέπει να έχει την τιμή $\omega=10^5$ rad / s ($f=15$ kHz) οι οποίες δεν συμβαδίζουν με τις αναφορές σε μελέτες. Τυπικά οι τιμές της συχνότητας του μαγνητικού πεδίου κυμαίνονται στα (100-300 kHz) και έτσι προτιμώνται χρόνοι χαλάρωσης της τάξης των 10^{-6} s (η σκιασμένη περιοχή στο Σχήμα 2.3.6.2.1). Επίσης παρατηρείται ότι το SAR έχει μια ανώτερη τιμή για μια τιμή της διαμέτρου όμως για να προσδιοριστεί αυτή πρέπει να είναι σαφή όλα τα χαρακτηριστικά που θα χρησιμοποιηθούν στα πειράματα.

Η παραγωγή θερμικής ενέργειας από τον μηχανισμό Néel, ωστόσο, απαιτεί την ενέργεια μαγνητικής ανισοτροπίας του σωματιδίου να είναι σημαντικά μεγαλύτερη από τη θερμική ενέργεια ($K^*V \gg k^*T$). [40] Σε ένα υποθετικό σενάριο που η μέση τιμή για τη σταθερά ανισοτροπίας K για νανοσωματίδια μαγνητίτη βρίσκεται περίπου στα 25 kJ / m³, τότε αυτή η υπόθεση αποτυγχάνει να αυξήσει τη θερμοκρασία των νανοσωματιδίων όταν αυτά έχουν μικρότερα από 7 nm διάμετρο. Για να επιτευχθεί η θέρμανση τους, πρέπει η διάμετρος τους να είναι μεγαλύτερη από 10nm.

Το μοντέλο που απεικονίζεται στο σχήμα 2.3.6.2.1 υποθέτει ένα ιδανικό σύνολο από νανοσωματίδια. Όμως, σε οποιοδήποτε πραγματικό δείγμα το μέγεθος των σωματιδίων θα ποικίλει σε κάποια πεπερασμένη περιοχή, μειώνοντας έτσι την τιμή της αναμενόμενης SAR.[17]

2.3.6.3 Η ανισοτροπία των νανοσωματιδίων

Σε ένα απολύτως συμμετρικό σφαιρικό σωματίδιο, θα ήταν αναμενόμενο να μην υπάρχει προτιμώμενος προσανατολισμός για τη μαγνητική ροπή. Όμως οποιοδήποτε πραγματικό μαγνητικό νανοσωματίδιο περιέχει μια ανισοτροπία η οποία οδηγεί σε προσανατολισμό κατά μήκος ενός συγκεκριμένου άξονα όπως φαίνεται και στο εικόνα 2.3.3.2.2 . Η ενέργεια μαγνητικής ανισοτροπίας (Kv) αναφέρεται στο ενεργειακό φράγμα πάνω από το οποίο η μαγνητική ροπή μπορεί να το περιστρέψει σε σχέση με αυτόν τον προτιμώμενο άξονα όπως αναλύθηκε παραπάνω. Έτσι ολόκληρο το σωματίδιο μπορεί να περιστραφεί από ένα εφαρμοζόμενο μαγνητικό πεδίο. Ωστόσο, η επίδραση της ανισοτροπίας είναι πιο μεγάλη για τη Néel χαλάρωση, όπου ασκεί μια εκθετική επιρροή (Εξ. 2.3.3.2.4) και έτσι επηρεάζει πολύ το SAR. Οπότε για να βελτιστοποιηθούν τα αποτελέσματα για τη θεραπευτική υποθερμία, είναι κρίσιμο να ελέγχεται η μαγνητική ανισοτροπία των σωματιδίων.

Στην πραγματικότητα τα σωματίδια είναι σπάνια τέλεια σφαιρικά. Γενικά τα κυβικά σωματίδια μπορεί να έχουν σύνθετη ανισοτροπία, ενώ τα περισσότερα σφαιρικά σωματίδια παρουσιάζουν πιο απλή.[41] Παρά την απλότητα ενός σφαιρικού μοντέλου, η συμβολή της ανισοτροπίας ενός σωματιδίου στη συνολική μαγνητική ανισοτροπία του συνόλου εξακολουθεί να είναι δύσκολο να προβλεφθεί για δύο λόγους: (1) το σχήμα των σωματιδίων δεν μπορεί να μετρηθεί ακριβώς και ακόμη και μικρές αποκλίσεις από τη σφαιρικότητα μπορούν να οδηγήσουν σε σημαντικές αλλαγές στη μαγνητική ανισοτροπία και (2) σε οποιαδήποτε πραγματικό δείγμα, η εκκεντρότητα ποικίλει από σωματίδια σε σωματίδια έτσι

η ανισοτροπία του συνόλου είναι δύσκολο να προσδιοριστεί. Συνεπώς, οι συνεισφορές από την ανισοτροπία μπορεί να ποικίλουν σημαντικά σε μικρές παραλλαγές στην προετοιμασία του δείγματος. Για αυτόν το λόγο οι αναφερόμενες τιμές ανισοτροπίας στα σύνολα νανοσωματιδίων μαγνητίτη κυμαίνονται από 10 έως 41 kJ / m³. [42]

Αυτός ο βαθμός αβεβαιότητας δεν θα ήταν τόσο κρίσιμος, αλλά επιδρά εκθετικά στον χρόνο χαλάρωσης Néel στην ενέργεια της ανισοτροπίας. Όπως φαίνεται στο σχήμα 2.3.6.2.1, μια σχετικά μικρή αλλαγή στην ανισοτροπία έχει δραματική επίδραση στο SAR με δεδομένη διάμετρο. Σε αυτό το σχήμα, παρατηρείται η επίδραση της σταθεράς ανισοτροπίας στον χρόνο χαλάρωσης του συστήματος, τονίζοντας τα άκρα ($K = 10 \text{ kJ / m}^3$ και 40 kJ / m^3) καθώς και μια μέση τιμή εύρους 25 kJ / m^3 . Δεδομένο ότι το SAR βελτιστοποιείται όταν $\omega\tau=1$, τότε για τυπικές συχνότητες μαγνητικού πεδίου 100-300 kHz υπολογίζονται οι αντίστοιχοι χρόνοι χαλάρωσης $5 \cdot 10^{-7} < \tau < 2 \cdot 10^{-6} \text{ s}$. Το βέλτιστο SAR αναμένεται όταν ο χρόνος χαλάρωσης περνά μέσα από αυτή την περιοχή, η οποία επισημαίνεται με γκρι χρώμα στο σχήμα 2.3.6.2.1. [17]

2.3.6.4 Αλληλεπίδραση μεταξύ των σωματιδίων

Παραπάνω προτάθηκε ένα μοντέλο για την πρόβλεψη του SAR από την επίδραση πολλών παραμέτρων (μέγεθος, ανισοτροπία, πλάτος πεδίου, συχνότητα και χρόνος χαλάρωσης). Όμως το μοντέλο πρόβλεψης του χρόνου χαλάρωσης απευθύνεται σε ατομικά, μη αλληλεπιδρώντα σωματίδια. Στην πραγματικότητα, οι υψηλές συγκεντρώσεις σωματιδίων που απαιτούνται για την αποτελεσματική υπερθερμία μπορεί να οδηγήσει σε ισχυρά αλληλεπιδρώντα συστήματα, και αυτό μπορεί να έχει δραματική επίδραση στο SAR.

Καθώς αυξάνεται η συγκέντρωση, μειώνεται η απόσταση μεταξύ των σωματιδίων αυξάνοντας τις διπολικές αλληλεπιδράσεις οι οποίες μεταβάλλουν τη μαγνητική απόκριση στο ferrofluid. Αυτή η αλληλεπίδραση επηρεάζει άμεσα το χρόνο χαλάρωσης Néel που είναι ο κυρίαρχος μηχανισμός στην υπερθερμία νανοσωματιδίων. Ωστόσο, υπήρξαν μοντέλα που περιγράφουν ποια είναι η επίδραση αυτών των διπολικών αλληλεπιδράσεων στο χρόνο χαλάρωσης. Ένα πρώιμο μοντέλο από τον Dormann et al. προέβλεψε αύξηση στο χρόνο χαλάρωσης Néel στα δείγματα. Το 1994, οι Møgur και Tronc πρότειναν ένα εναλλακτικό μοντέλο το οποίο προέβλεψε την αντίθετη επίδραση στο χρόνο χαλάρωσης. Ενώ από ότι φαίνεται υπάρχει κάποια συναίνεση σχετικά με το ρόλο των αλληλεπιδράσεων μεταξύ των σωματιδίων στους χρόνους χαλάρωσης, η θεωρητική απόδειξη αυτών των ισχυρισμών δεν είναι εδραιωμένη. Συνεπώς, οι πειραματικές μελέτες που εξετάζουν αυτές τις αλληλεπιδράσεις έχουν ιδιαίτερη σημασία. Μερικές από αυτές που παρουσιάζονται στην πηγή [17], για νανοσωματίδια με διάμετρο στο διάστημα 9 με 27 νανόμετρα μετρήθηκε ο παράγοντας $\omega\tau$ να κυμαίνεται από 0.0001 μέχρι 22. [40,42,43]

2.3.7 Απορρόφηση θερμότητας από τους βιολογικούς ιστούς

Στις προηγούμενες ενότητες εξετάστηκαν οι παράμετροι που επηρεάζουν την χωρικά εκλυόμενη ισχύ ενός ναοσωματιδίου. Έτσι, σε αυτή την ενότητα θα αναλυθεί ο ρόλος της εκλυόμενης ισχύος ως σημειακή πηγή θερμότητας στο εσωτερικό ενός καρκινικού κυττάρου. Η σύνδεση όμως αυτής της ισχύος με τον ανθρώπινο οργανισμό και κατά συνέπεια την απορρόφηση θερμότητας από τους βιολογικούς ιστούς με τελικό αποτέλεσμα τη μεταβολή της θερμοκρασίας τους γίνεται με τη βιοθερμική εξίσωση του Pennes.

$$\nabla \cdot k \nabla T + q_p + q_m - W c_b (T - T_a) = \rho c_p \frac{\partial T}{\partial t} \quad (2.3.7.1)$$

όπου T ($^{\circ}\text{C}$) είναι η τοπική θερμοκρασία ιστού, T_a ($^{\circ}\text{C}$) είναι η αρτηριακή θερμοκρασία, c_b ($\text{J} / \text{kg} / ^{\circ}\text{C}$) είναι η ειδική θερμότητα αίματος, c_p ($\text{J} / \text{kg} / (^{\circ}\text{C} / \text{s})$) είναι ο τοπικός ρυθμός διάχυσης ιστού-αίματος, k ($\text{W} / \text{m} / ^{\circ}\text{C}$) είναι η θερμική αγωγιμότητα του ιστού, ρ (kg / m^3) είναι ο ρυθμός εναπόθεσης ενέργειας και q_m (W/m^3) είναι ένας παράγοντας μεταβολισμού της παραγωγής θερμότητας, ο οποίος είναι συνήθως πολύ μικρός σε σύγκριση με τον εξωτερικό όρο απόθεσης ισχύος q_p . Ο όρος $W c_b (T - T_a)$, ο οποίος εξηγεί τις επιδράσεις της ροής του αίματος, μπορεί να είναι η κυρίαρχη μορφή απομάκρυνσης ενέργειας κατά την διάρκεια της θέρμανσης. Το αίμα καθώς ρέει στο σώμα εισέρχεται και στον όγκο ελέγχου με κάποια θερμοκρασία αρτηρίας T_a . Όταν η θερμοκρασία της αρτηρίας είναι μικρότερη από την θερμοκρασία τοπικά στον όγκο τότε θα ψύχει αυτό το σημείο και έτσι επηρεάζει τη θεραπεία υπερθερμίας.

Οπότε στην περίπτωση της υπερθέρμανσης με ναοσωματίδια ο εξωτερικός όρος απόθεσης ισχύος είναι $q_p = \rho \cdot \text{SAR}$. Συνεπώς εξίσωση μπορεί να γραφεί:

$$\nabla \cdot k \nabla T + \rho \text{SAR} - W c_b (T - T_a) = \rho c_p \frac{\partial T}{\partial t} \quad (2.3.7.2)$$

Η εξίσωση Pennes είναι μια προσεγγιστική εξίσωση και δεν αποτελεί μια φυσικά συνεκτική θεωρητική βάση, παρά το γεγονός αυτό αποτελεί μια απλή μαθηματική εξίσωση που προβλέπει επαρκώς πεδία θερμοκρασίας σε πολλές εφαρμογές. Οι λόγοι για τους οποίους η εξίσωση αυτή έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως στον τομέα της μοντελοποίησης της υπερθερμίας είναι δύο: (1) η μαθηματική απλότητα του, και (2) η ικανότητά του να προβλέπει το πεδίο θερμοκρασίας αρκετά καλά στις εφαρμογές.

Ωστόσο, η εξίσωση του Pennes κάνει κάποιες υποθέσεις που περιορίζουν την εφαρμογή της στους βιολογικούς ιστούς. Για παράδειγμα, η θερμική ισορροπία επιτυγχάνεται μόνο σε τριχοειδή αγγεία, αποσιωπώντας οποιαδήποτε μεταφορά θερμότητας μεταξύ του δέρματος και των μεγαλύτερων αιμοφόρων αγγείων. Η εξ.(2.3.7.2)

προϋποθέτει έναν απεριόριστο ρυθμό διάδοσης της θερμότητας, επειδή βασίζεται στον νόμο του Fourier για τη θερμική αγωγιμότητα. Επιπλέον, αντιπροσωπεύει ομοιογενείς όγκους δειγμάτων (και ροή αίματος). Όμως, οι συνθήκες αυτές σπάνια πληρούνται καθολικά στους ιστούς και έτσι υπάρχει μία υστέρηση θερμικής απόκρισης.[44,45]

2.3.8 Βιολογική εξίσωση της θερμικής δόσης

Για τον όσο πιο ακριβή καθορισμό των αποτελεσμάτων της αύξησης της θερμοκρασίας σε μια συγκεκριμένη περιοχή πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν και ο παράγοντας του χρόνου. Από πειραματικά αποτελέσματα, σε διαφόρους τύπους ιστών, έχει βρεθεί μια εκθετική σχέση μεταξύ της νέκρωσης των ιστών, της θερμοκρασίας και του χρόνου. Η εκθετική σχέση χρόνου και θερμοκρασίας αποδίδεται από τη μαθηματική σχέση του Arrhenius:

$$t_1 = t_2 R^{(T_1 - T_2)} \quad (2.3.8.1)$$

όπου t_1 και t_2 εκφράζουν τη διάρκεια εφαρμογής της θεραπευτικής μεθόδου στις θερμοκρασίες T_1 και T_2 , αντίστοιχα. Ο παράγοντας R μπορεί να θεωρηθεί ως μια σταθερά, η οποία παίρνει την τιμή 0.45 (0.43) πάνω από 43°C και την τιμή 0.25(0.23) κάτω από 43°C. Το γεγονός ότι η καταστροφή ενός παθολογικού ιστού πραγματοποιείται περίπου στους 43C, ώθησε τους επιστήμονες να προσδιορίσουν ποσοτικά την καταστροφή του ιστού από με μια θερμική ποσότητα στους 43°C. Έτσι δημιουργήθηκε μια θερμική ποσότητα που εκφράζεται ως συνάθροιση των λεπτών της ώρας, κατά τη διάρκεια των οποίων η θερμοκρασία του ιστού ανέρχεται στους 43°C (cumulative equivalent minutes, CEM43). Η μαθηματική έκφραση της ποσότητας CEM43, η οποία προκύπτει από την εξίσωση 2.3.8.1, αν το T_1 ισούται με 43°C και θεωρηθεί ότι η θερμοκρασία μεταβάλλεται με το χρόνο, δίνεται από τη σχέση:

$$CEM\ 43 = \sum_{i=1}^n t_i R^{(43 - T_i)} \quad (2.3.8.2)$$

Όταν το CEM43 υπερβαίνει μια συγκεκριμένη κρίσιμη τιμή, θεωρείται ότι ο ιστός έχει καταστραφεί.[44,46,47,23] Αυτή η κρίσιμη τιμή του CEM43 έχει υπολογιστεί για διάφορους ιστούς. Στο παχύ έντερο το ισοδύναμο CEM43 είναι περίπου 60min σύμφωνα με την πηγή.[44]

Κεφάλαιο 3

3. Μοντελοποίηση των θεωρητικών παραμέτρων σε περιβάλλον MATLAB.

Η μεταβολή της θερμοκρασίας των νανოსωματιδίων επηρεάζεται γραμμικά από την απόδοση SAR όπως προκύπτει και από την εξίσωση 2.3.3.4.7. Για αυτόν το λόγο στο κεφάλαιο 3 πραγματοποιείται η προσομοίωση, σε περιβάλλον MATLAB, των μαθηματικών εξισώσεων που παρουσιάστηκαν στο προηγούμενο κεφάλαιο και βρίσκονται συγκεντρωμένες στον πίνακα 2. Παρακάτω θα αναλυθούν τα αποτελέσματα για το πως η διάμετρος, η σταθερά ανισοτροπίας, η συχνότητα, το εναλλασσόμενο μαγνητικό πεδίο και η συγκέντρωση των νανοςωματιδίων επηρεάζουν το SAR. Επίσης για συγκεκριμένη τιμή SAR θα υπολογιστεί η αύξηση της θερμοκρασίας στον καρκινικό ιστό. Οι παράμετροι αυτοί θα υλοποιηθούν για δύο διαφορετικά νανοςωματίδια, το πρώτο δείγμα με σωματίδια μαγνητίτη και το δεύτερο δείγμα με σωματίδια μαγκεμίτη.

Τύπος Εξίσωσης	Αριθμός Εξίσωσης
$V_h = V_p \left(1 + \frac{\delta}{R}\right)^3$	2.3.3.1.1
$\tau_B = \frac{3nV_H}{kT}$	2.3.3.1.2
$\tau_N = \frac{\sqrt{\pi}}{2} \tau_0 \frac{e^\sigma}{\sqrt{\sigma}} = \frac{\sqrt{\pi}}{2} \tau_D \frac{e^\sigma}{\sigma\sqrt{\sigma}}$	2.3.3.2.2
$\sigma = \frac{K_V V_p}{kT}, \tau_D = \tau_0 \sigma$	2.3.3.2.3
$\frac{1}{\tau} = \frac{1}{\tau_B} + \frac{1}{\tau_N}$	2.3.3.3.1

$SAR = \frac{P}{\rho}$	2.3.3.4.1
$P = \pi\mu_0\chi_0 H_0^2 f \frac{2\pi f\tau}{1 + (2\pi f\tau)^2}$	2.3.3.4.2
$\chi_0 = \chi_i \frac{3}{\xi} \left(\coth(\xi) - \frac{1}{\xi} \right)$	2.3.3.4.3
$\xi = \frac{\mu_0 M_d H V_m}{kT}$	2.3.3.4.4
$\chi_i = \frac{\mu_0 \varphi M_d^2 V_m}{3kT}$	2.3.3.4.5
$\varphi = \frac{C}{\rho}$	2.3.3.4.6
$\Delta T = \frac{SAR \Delta t}{c}$	2.3.3.4.7

Πίνακας 2: Οι εξισώσεις που χρησιμοποιήθηκαν στην προσομοίωση.

Αρχικά στους πίνακες 3 και 4 αναγράφονται τα απαραίτητα μεγέθη των δύο δειγμάτων για την προσομοίωση.

Τα μεγέθη	Τιμή	Μονάδες	Περιγραφή
f	100-300	KHz	Συχνότητα
H	10-30	KA/m	Μαγνητικό πεδίο

c	670	$J\ Kg^{-1}\ K^{-1}$	Ειδική θερμοχωρητικότητα του ferrofluid
n	0.00084	$Pa\cdot sec$	Ιξώδες φέροντος μέσου (νερού)
Kb	$1,38\cdot 10^{-23}$	J/K	Σταθερά Boltzmann
T	310	K	Θερμοκρασία περιβάλλοντος
τ_0	10^{-9}	sec	
K	23-41	KJ/m^3	Σταθερά ανισοτροπίας
V_p	$(4/3)\pi R^3$	m^3	Όγκος σωματιδίου
V_h	$V_p(1+\delta/R)^3$	m^3	Υδροδυναμικός όγκος σωματιδίου
δ	2	nm	Εξωτερικό πάχος από το πολυμερές
φ	0.9		Περιεκτικότητα κατ' όγκο νερού σε νανοσωματίδια
Md	446	KA/m	μαγνήτιση
μ_0	$4\pi 10^{-7}$	H/m	Μαγνητική διαπερατότητα του κενού
ρ	5180	Kg/m^3	Πυκνότητα του υλικού

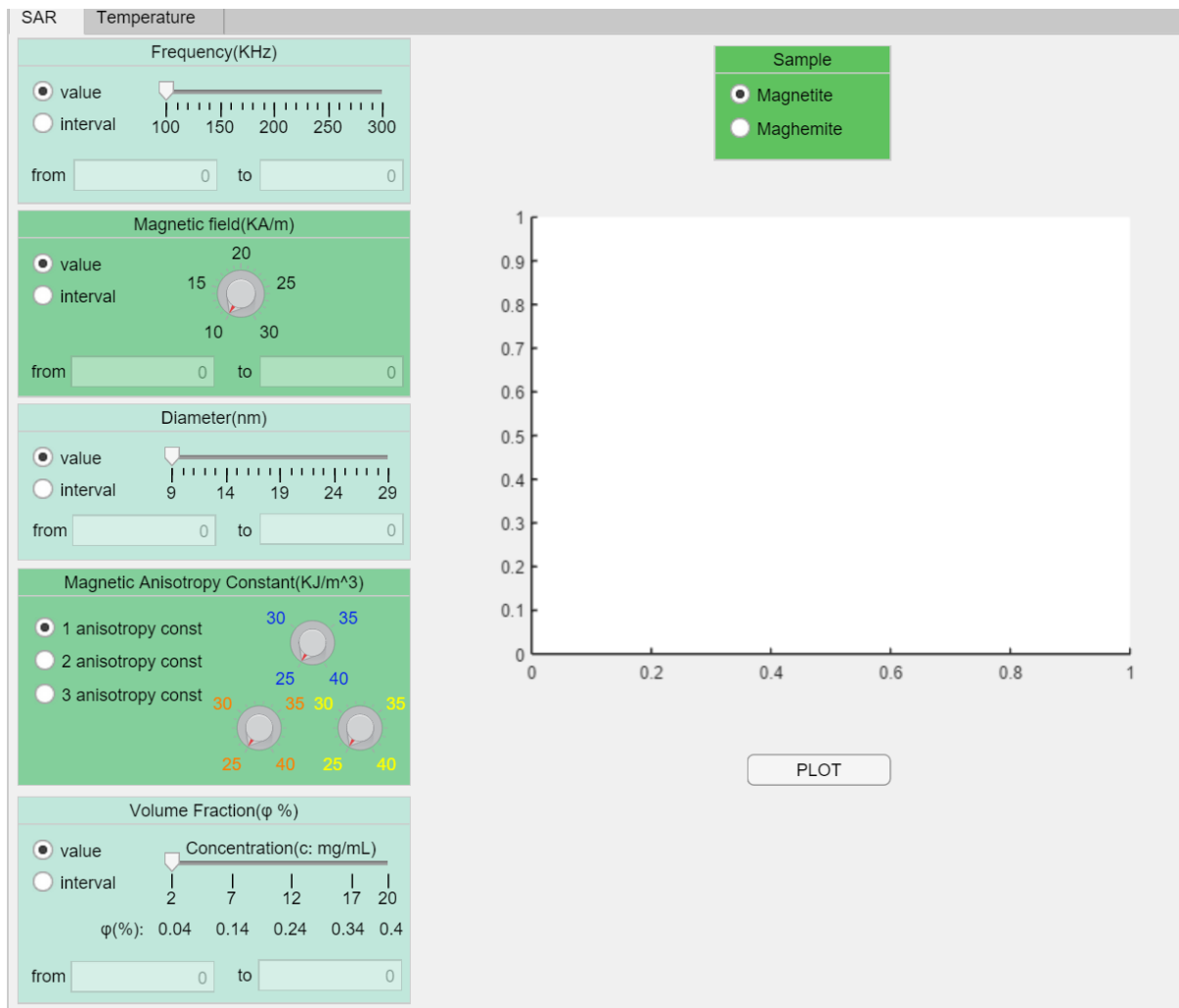
Πίνακας 3: Τα απαραίτητα μεγέθη για δείγμα μαγνητίτη.

Τα μεγέθη	Τιμή	Μονάδες	Περιγραφή
f	100-300	KHz	Συχνότητα
H	10-30	KA/m	Μαγνητικό πεδίο
c	746	$J\ Kg^{-1}\ K^{-1}$	Ειδική θερμοχωρητικότητα του ferrofluid
n	0.00084	$Pa\cdot sec$	Ιξώδες φέροντος μέσου (νερού)
Kb	$1,38\cdot 10^{-23}$	J/K	Σταθερά Boltzmann
T	310	K	Θερμοκρασία περιβάλλοντος
τ_0	10^{-9}	sec	
K	4,6	KJ/m^3	Σταθερά ανισοτροπίας
V_p	$(4/3)\pi R^3$	m^3	Όγκος σωματιδίου

Vh	$V\rho(1+\delta/R)^3$	m^3	Υδροδυναμικός όγκος σωματιδίου
δ	2	nm	Εξωτερικό πάχος από το πολυμερές
φ	0.9		Περιεκτικότητα κατ' όγκο νερού σε νανοσωματίδια
Md	414	KA/m	μαγνήτιση
μ_0	$4\pi 10^{-7}$	H/m	Μαγνητική διαπερατότητα του κενού
ρ	4600	Kg/m ³	Πυκνότητα του υλικού

Πίνακας 4: Τα απαραίτητα μεγέθη για δείγμα μαγκεμίτη.

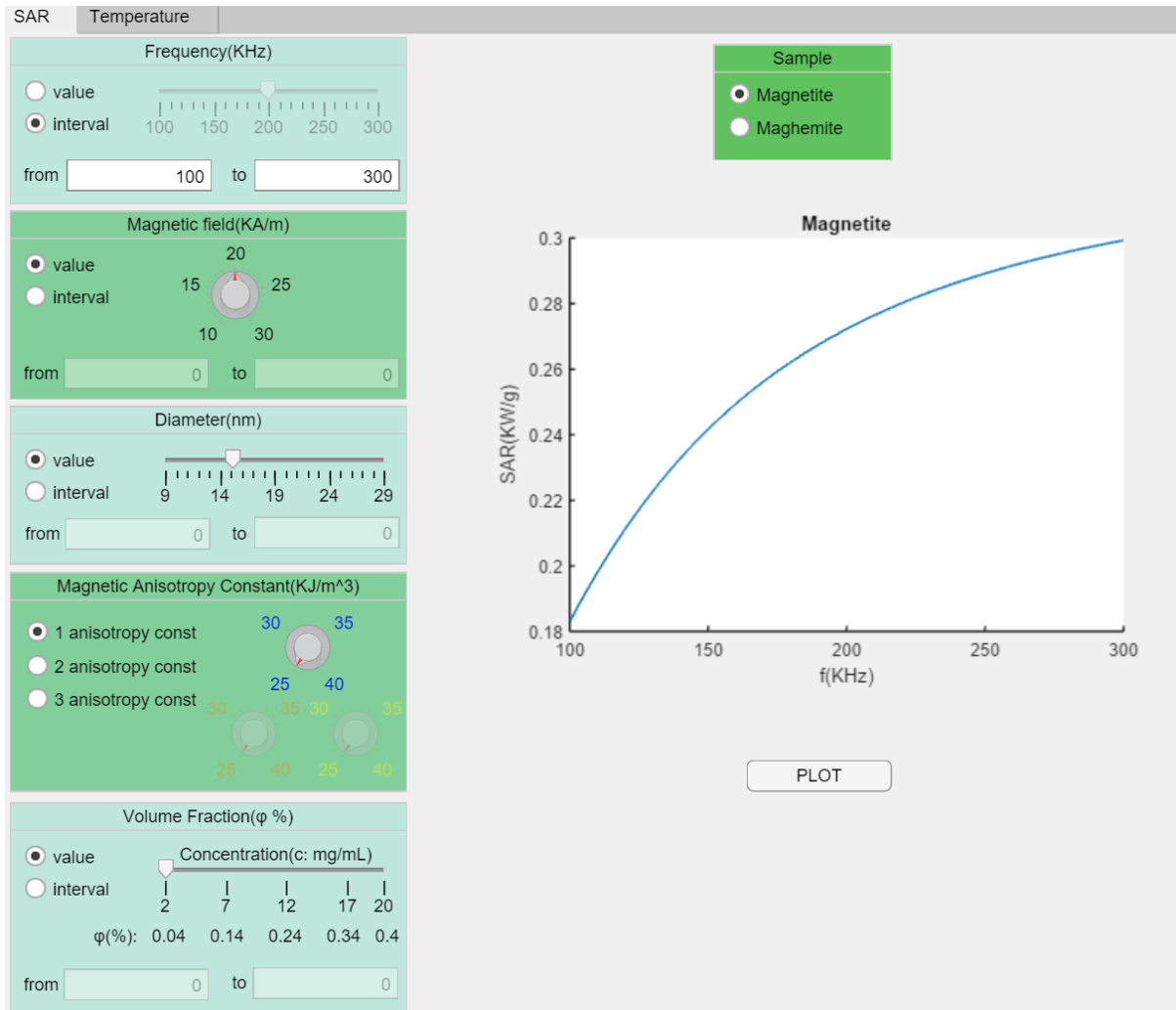
Στην παρακάτω εικόνα 3.1 παρουσιάζεται , η εφαρμογή που αναπτύχθηκε σε περιβάλλον MATLAB , στην οποία μπορεί κάποιος να επιλέξει τα χαρακτηριστικά που θα έχει η προσομοίωση όπως η συχνότητα της γεννήτριας, η ένταση του μαγνητικού πεδίου, αλλά και η διάμετρος των νανοσωματιδίων ,η σταθερά ανισοτροπίας του και η συγκέντρωση των σωματιδίων αυτών. Μέσω αυτής της προσομοίωσης είναι δυνατή η κατανόηση του πως επηρεάζουν οι παραπάνω μεταβλητές την απόδοση SAR των νανοσωματιδίων.



Εικόνα 3.1: Προσομοίωση σε MATLAB

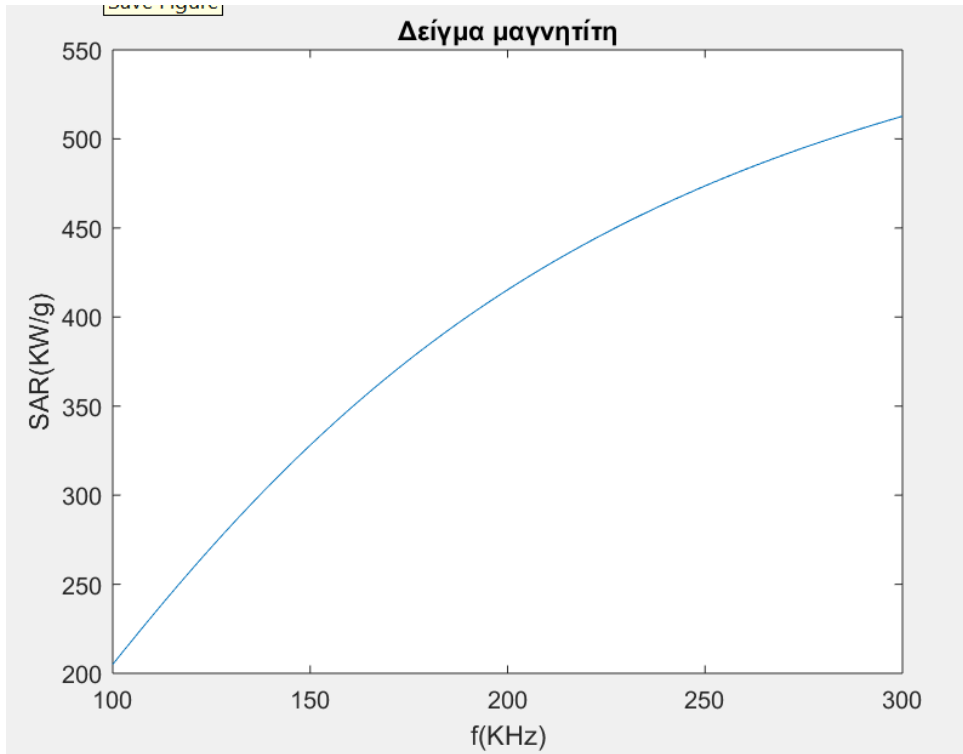
3.1 Επίδραση των παραμέτρων στο SAR

3.1.1 Επίδραση της συχνότητας

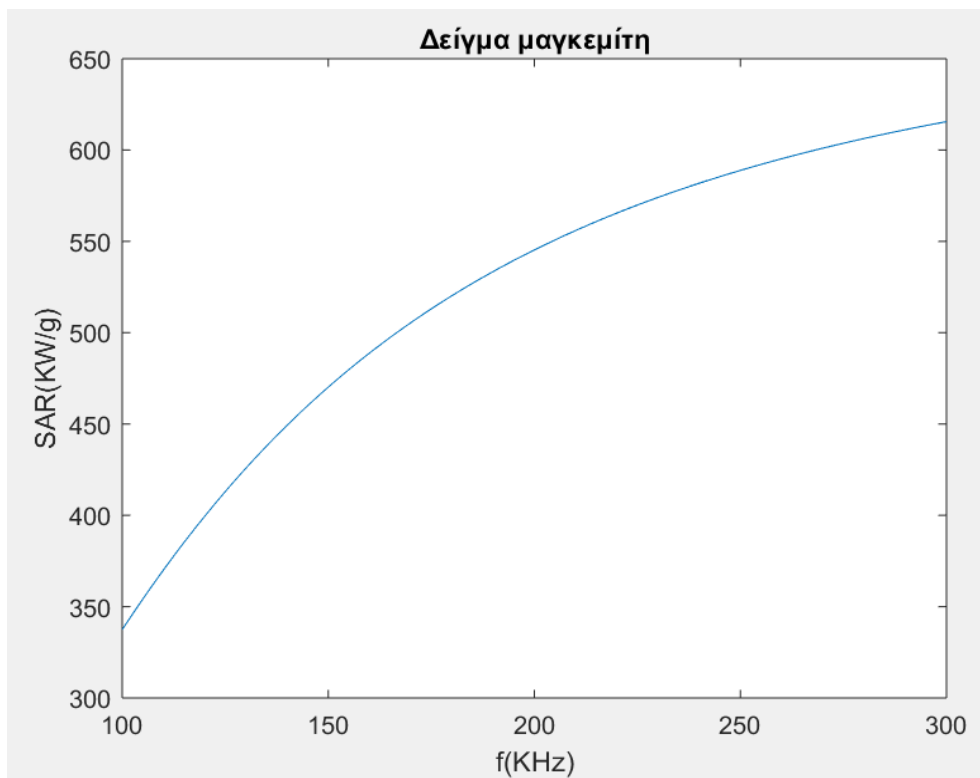


Εικόνα 3.1.1.1: Προσομοίωση μεταβάλλοντας την συχνότητα 100-300KHz

Στην προσομοίωση αυτή επιλέγεται η συχνότητα να κυμαίνεται από 100KHz με 300KHz, το μαγνητικό πεδίο να ισούται με 20KA/m και διάμετρο νανοσωματιδίων 13nm , 24nm για το δείγμα μαγνητίτη και μαγκεμίτη αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα βρίσκονται στα σχήματα 3.1.1.1 και 3.1.1.2.



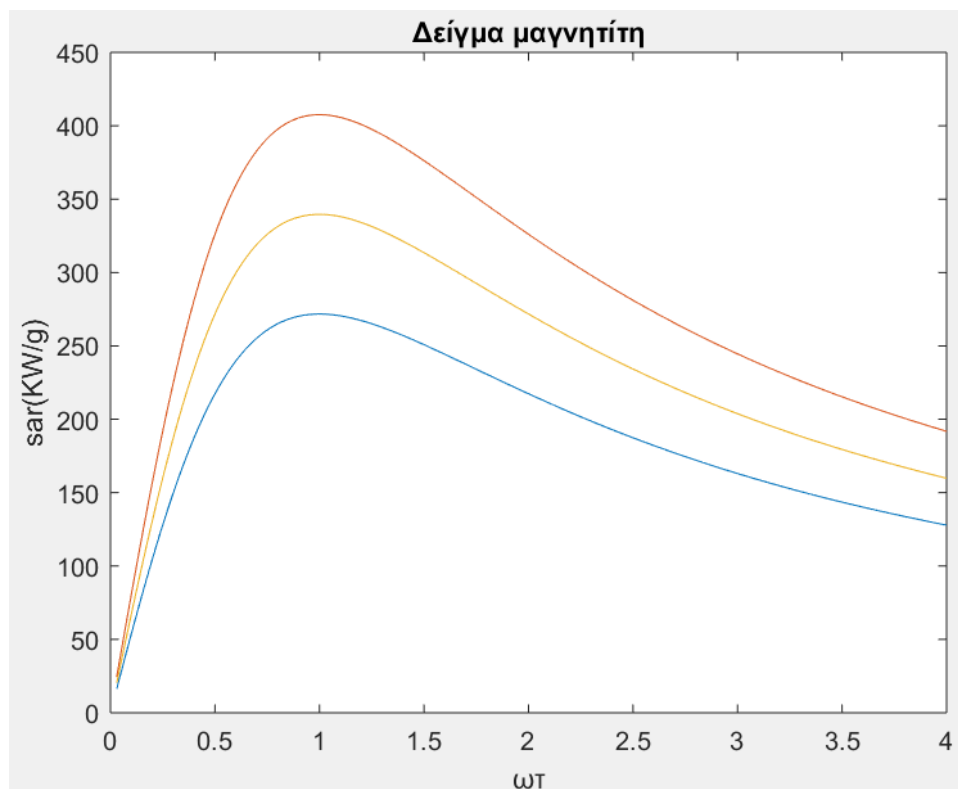
Σχήμα 3.1.1.1 Μεταβολή του SAR σε σχέση με την συχνότητα για δείγμα μαγνητίτη.



Σχήμα 3.1.1.2 Μεταβολή του SAR σε σχέση με την συχνότητα για δείγμα μαγκεμίτη.

Παρατηρώντας τα αποτελέσματα, διαπιστώνεται αύξηση του SAR καθώς μεγαλώνει η τιμή της συχνότητας. Συγκρίνοντας τα δύο δείγματα, αυτό του μαγκεμίτη επιτυγχάνει υψηλότερες τιμές SAR σε σχέση με του μαγνητίτη, με βάση τα προηγούμενα δεδομένα.

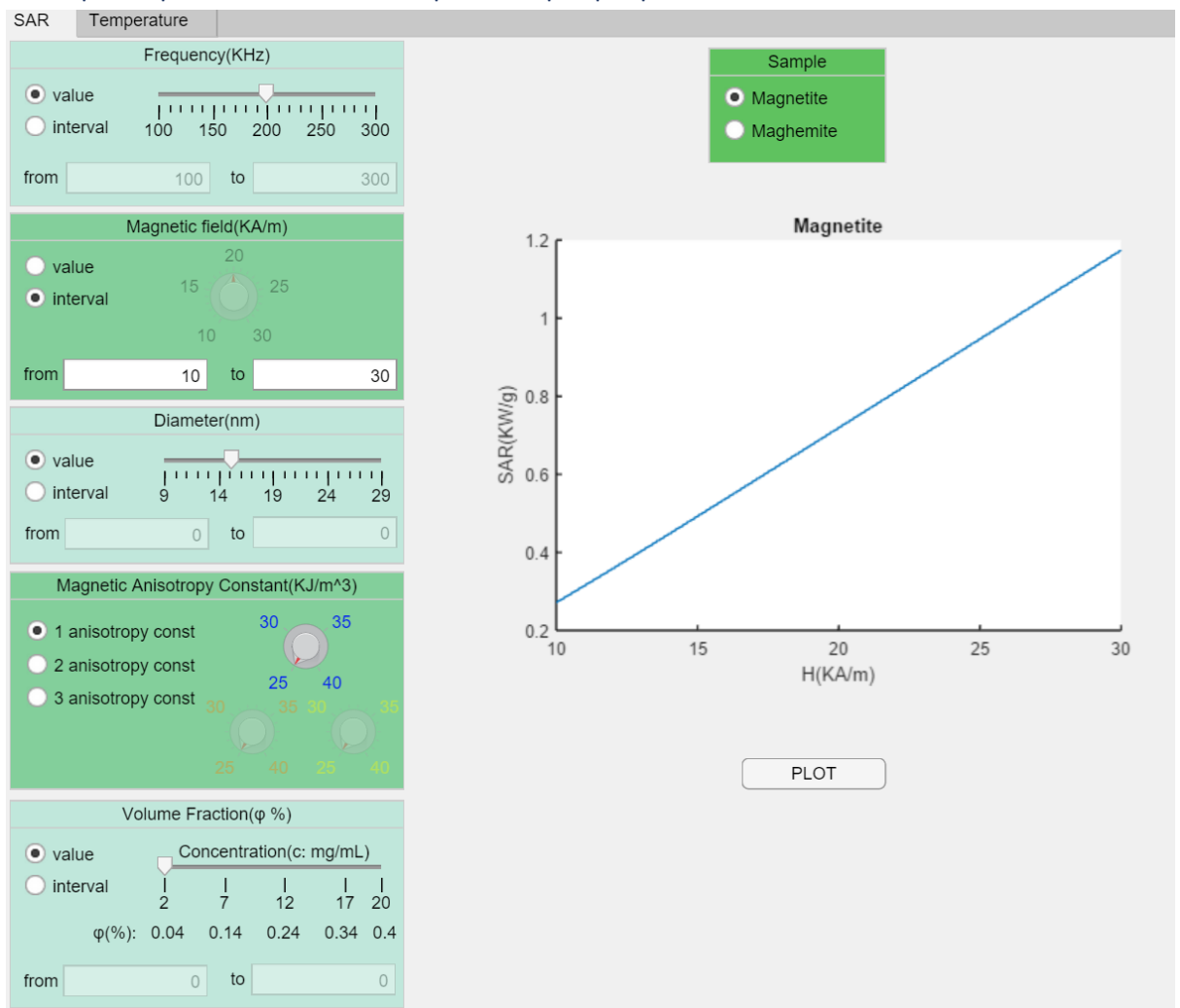
Επιπλέον, για την κατανόηση της συνεισφοράς της συχνότητας χρειάζεται να ληφθεί υπόψη το γινόμενο της συχνότητας επί του χρόνου χαλάρωσης. Όπως έχει αναφερθεί και στο κεφάλαιο 2 για να μεγιστοποιηθεί η τιμή του SAR για συγκεκριμένη συχνότητα πρέπει να ισχύει η ισότητα $\omega\tau=1$. Ο χρόνος χαλάρωσης μπορεί να υπολογιστεί θεωρητικά από την εξίσωση 2.3.3.3.1. Αν επιλεγθεί η τιμή της συχνότητας να ισούται με 117KHz και 147KHz για το δείγμα μαγνητίτη και μαγκεμίτη αντίστοιχα, τότε για το δείγμα του μαγνητίτη ο χρόνος χαλάρωσης που μεγιστοποιεί την απόδοση του SAR είναι ίσος με $8.5 \cdot 10^{-7}$ sec και για το δείγμα μαγκεμίτη με $6.8 \cdot 10^{-7}$ sec. Την επίδραση του γινομένου απεικονίζεται στην εικόνα 2.3.3.4.1 αλλά και μπορεί να προσομοιωθεί στο MATLAB με τα αποτελέσματά στο επόμενο σχήμα 3.1.1.3.



Σχήμα 3.1.1.3 Μεταβολή του SAR σε σχέση με την συχνότητα επί τον χρόνο χαλάρωσης($\omega\tau$) για δείγμα μαγνητίτη.

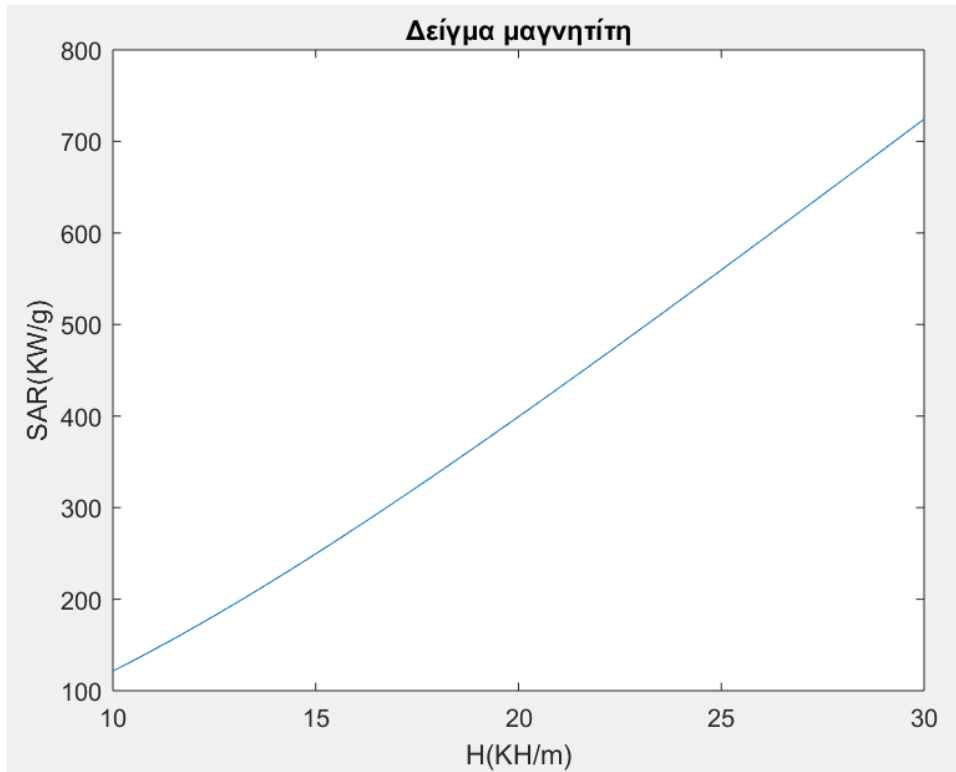
Το μπλε διάγραμμα αντιστοιχεί στη συχνότητα 117KHz το κίτρινο στη 150KHz και το πορτοκαλί στη 200KHz. Οπότε για κάθε συχνότητα υπάρχει μια τιμή στο χρόνο χαλάρωσης ώστε να μεγιστοποιεί την απόδοση του SAR. Αυτή η μεγιστοποίηση συμβάλλει τόσο στη μεγαλύτερη επίτευξη θερμοκρασίας όσο και σε λιγότερο χρόνο, το οποίο επιζητάται στην πειραματική διαδικασία.

3.1.2 Επίδραση του εναλλασσόμενου μαγνητικού πεδίου

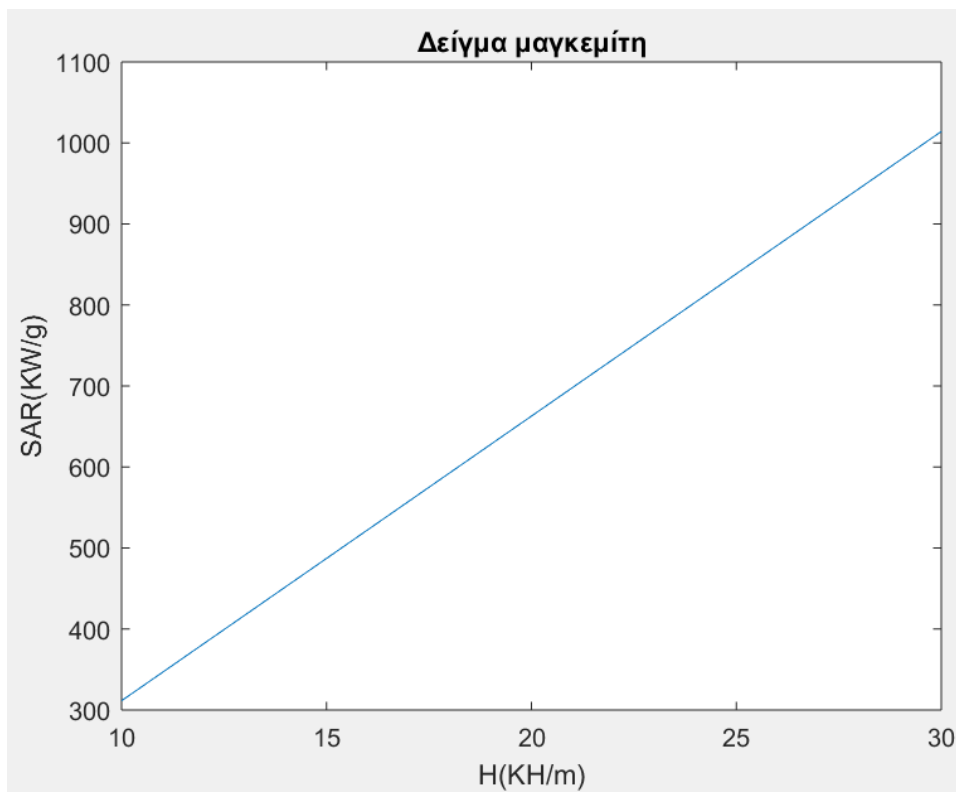


Εικόνα 3.1.2.1: Προσομοίωση μεταβάλλοντας την ένταση του πεδίου 10-30KA/m

Σε αυτήν την προσομοίωση επιλέγεται το μαγνητικό πεδίο να κυμαίνεται από 10KA/m έως 30KA/m , η συχνότητα να ισούται με 200KHz και η διάμετρο των νανοσωματιδίων να είναι 13nm για το δείγμα μαγνητίτη και 24nm για το μαγκεμίτη αντίστοιχα.



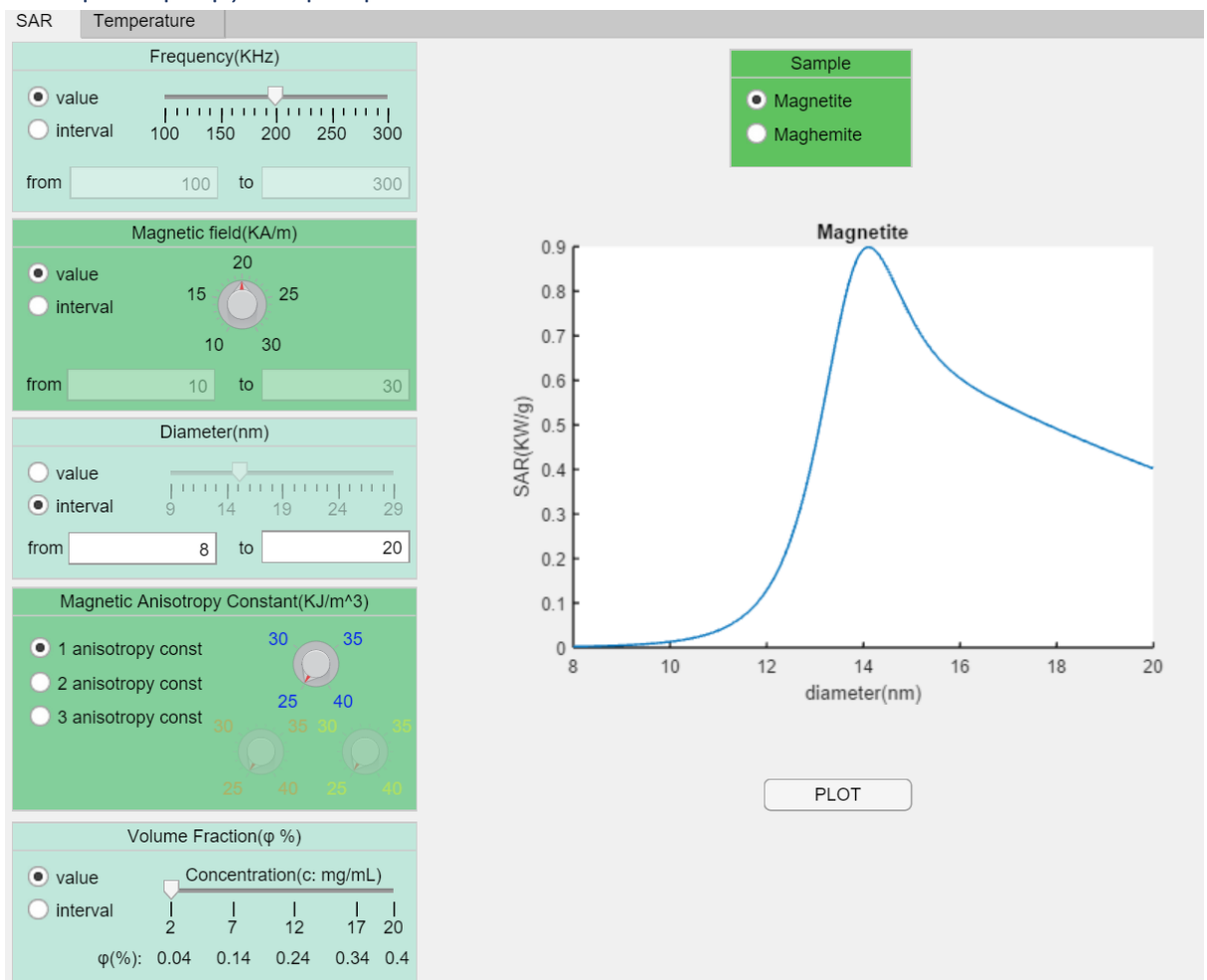
Σχήμα 3.1.2.1 Μεταβολή του SAR σε σχέση με το εναλλασσόμενο μαγνητικό πεδίο για δείγμα μαγνητίτη.



Σχήμα 3.1.2.2 Μεταβολή του SAR σε σχέση με το εναλλασσόμενο μαγνητικό πεδίο για δείγμα μαγκεμίτη.

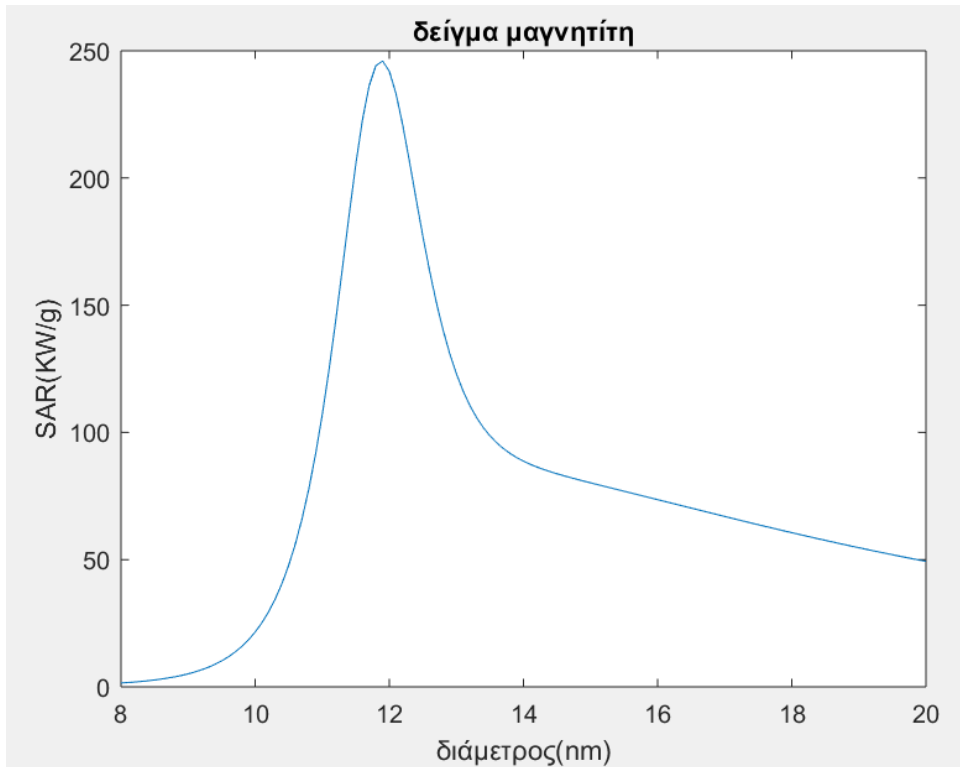
Παρατηρώντας τα αποτελέσματα διαπιστώνεται αύξηση του SAR καθώς αυξάνεται η τιμή του μαγνητικού πεδίου με γραμμικό τρόπο όπως ήταν αναμενόμενο με βάση τον τύπο 2.3.3.4.2. Συγκρίνοντας τα δύο δείγματα, αυτό του μαγνημίτη επιτυγχάνει υψηλότερες τιμές SAR σε σχέση με του μαγνητίτη. Το γεγονός αυτό θέτει τον μαγνημίτη σε πλεονεκτική θέση έναντι του άλλου δείγματος.

3.1.3 Επίδραση της διαμέτρου

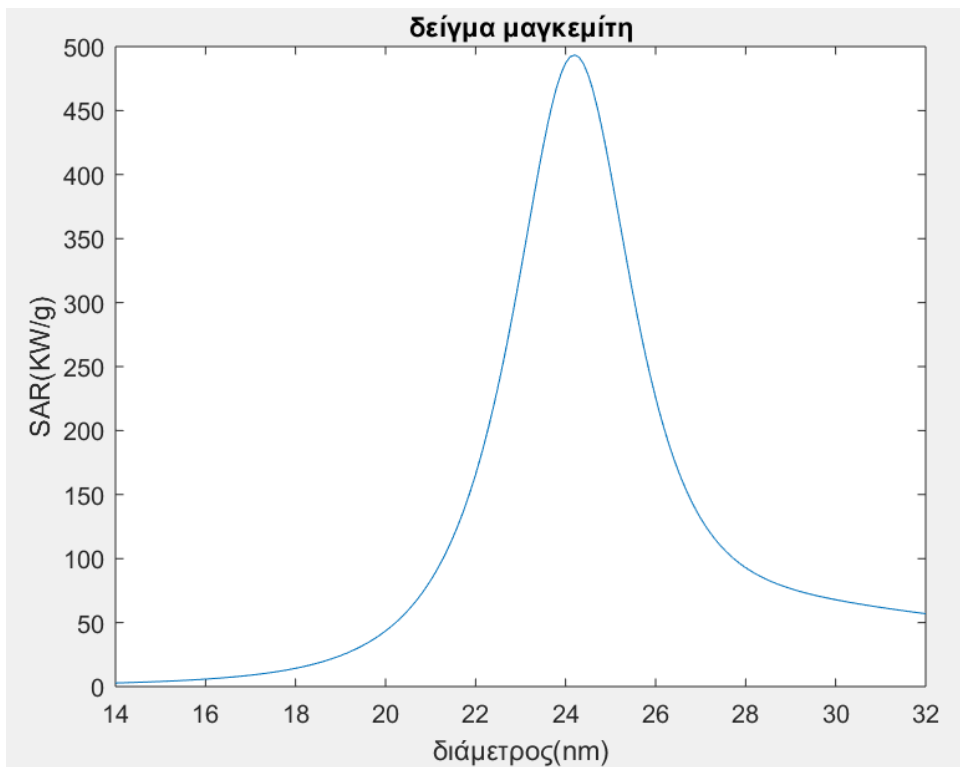


Εικόνα 3.1.3.1: Προσομοίωση μεταβάλλοντας την διάμετρο των νανοσωματιδίων 8-20nm

Πέρα όμως από τις παραμέτρους του εξωτερικού πεδίου σημαντικό ρόλο στην εκλυόμενη ισχύ έχουν και τα φυσικά χαρακτηριστικά των σωματιδίων και συγκεκριμένα η διάμετρος τους. Για την προσομοίωση επιλέγεται η τιμή της συχνότητας ίση με 200KHz και του μαγνητικού πεδίου με 15KH/m ενώ η διάμετρος των σωματιδίων μεταβάλλεται από 8nm σε 20 nm για το δείγμα μαγνητίτη και από 14nm σε 32 nm για το δείγμα μαγνημίτη.



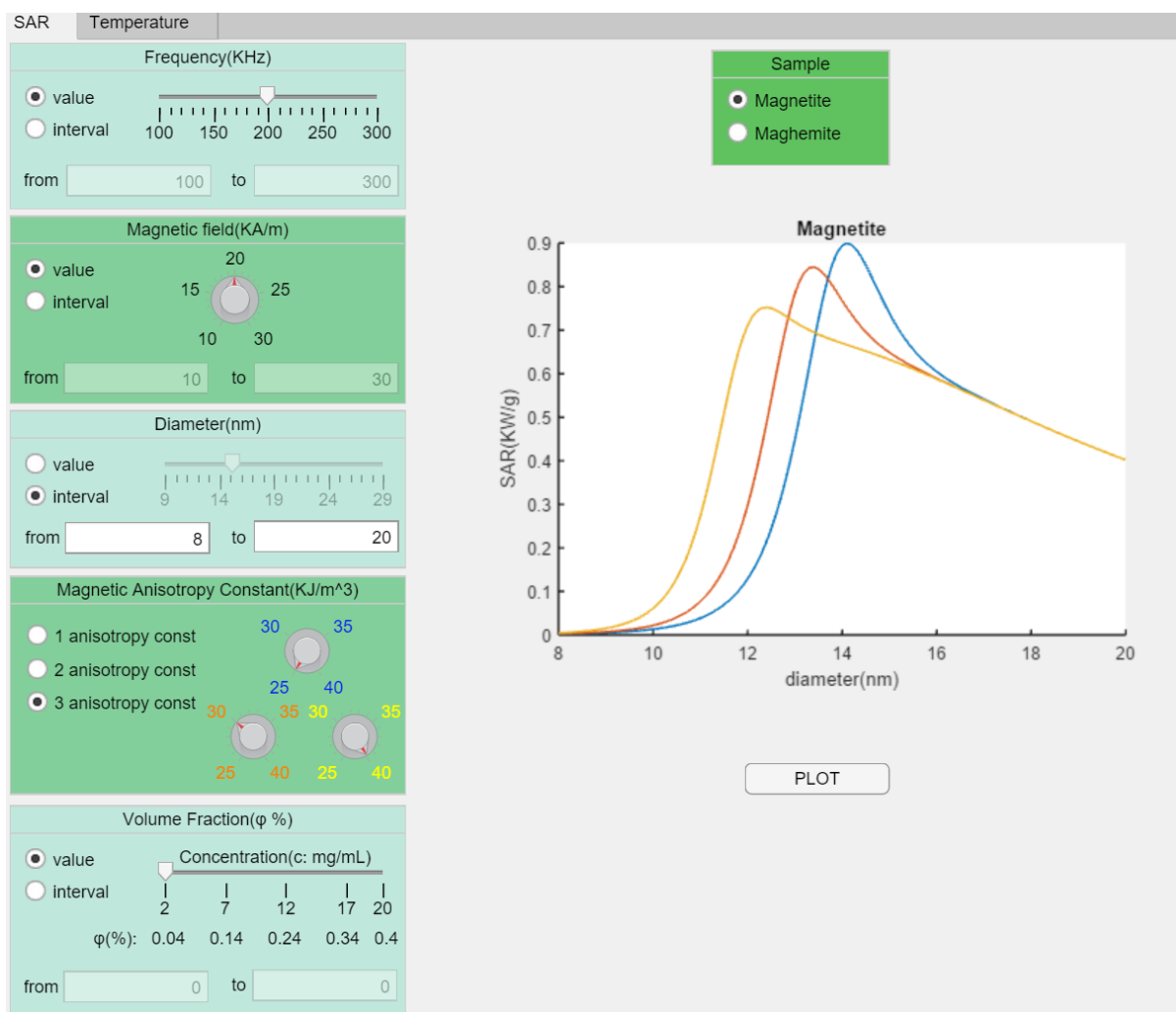
Σχήμα 3.1.3.1 Μεταβολή του SAR σε σχέση με το μέγεθος των νανοσωματιδίων για δείγμα μαγνητίτη.



Σχήμα 3.1.3.2 Μεταβολή του SAR σε σχέση με το μέγεθος των νανοσωματιδίων για δείγμα μαγκεμίτη.

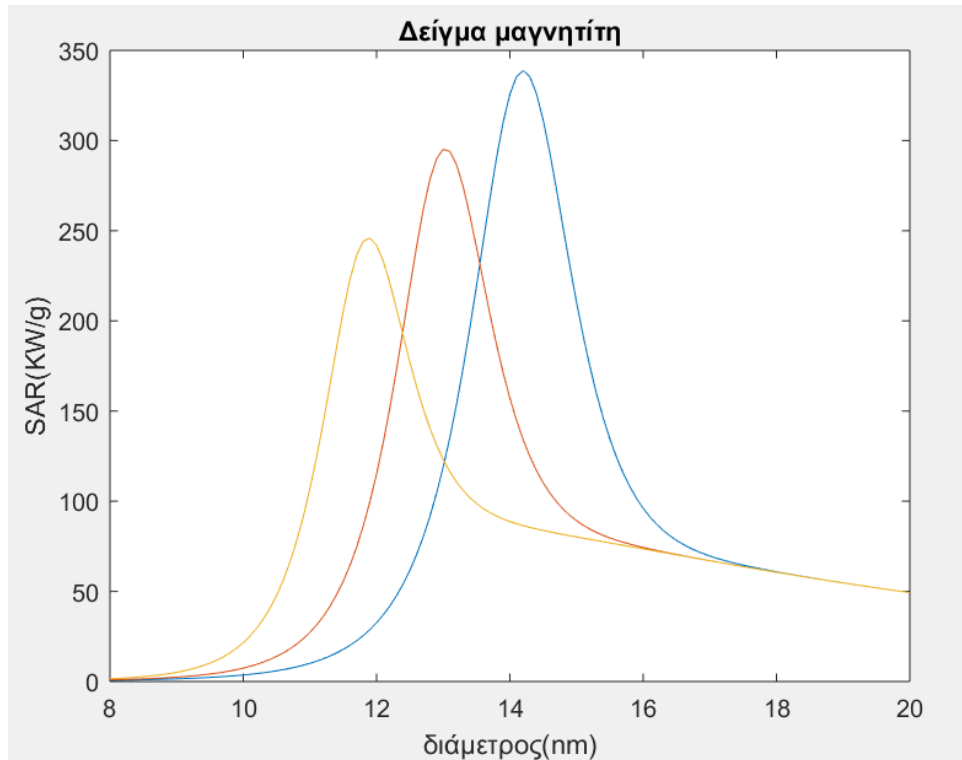
Από τα παραπάνω αποτελέσματα παρατηρείται ότι μια τιμή της διαμέτρου μεγιστοποιεί το SAR. Έτσι, για το πρώτο δείγμα η διάμετρος των νανοσωματιδίων που επιλέγεται είναι ίση με 12nm, ενώ για το δεύτερο δείγμα είναι ίση με 24nm. Παρατηρώντας από τα αποτελέσματα στο δείγμα μαγνητίτη για διάμετρο 12 nm το SAR ισούται με 250KW/g ενώ για 14nm είναι ίσο με 80KW/g δηλαδή η τιμή υπο τριπλασιάστηκε. Οπότε η απόδοση του SAR επηρεάζεται αρκετά από την διάμετρο και μπορεί να αποτελέσει καθοριστικό ρόλο στην αποτελεσματική θέρμανση των νανοσωματιδίων.

3.1.4 Επίδραση της σταθεράς ανισοτροπίας



Εικόνα 3.1.4.1: Προσομοίωση με σταθερά ανισοτροπίας 25KJ/m³, 30KJ/m³ και 40KJ/m³

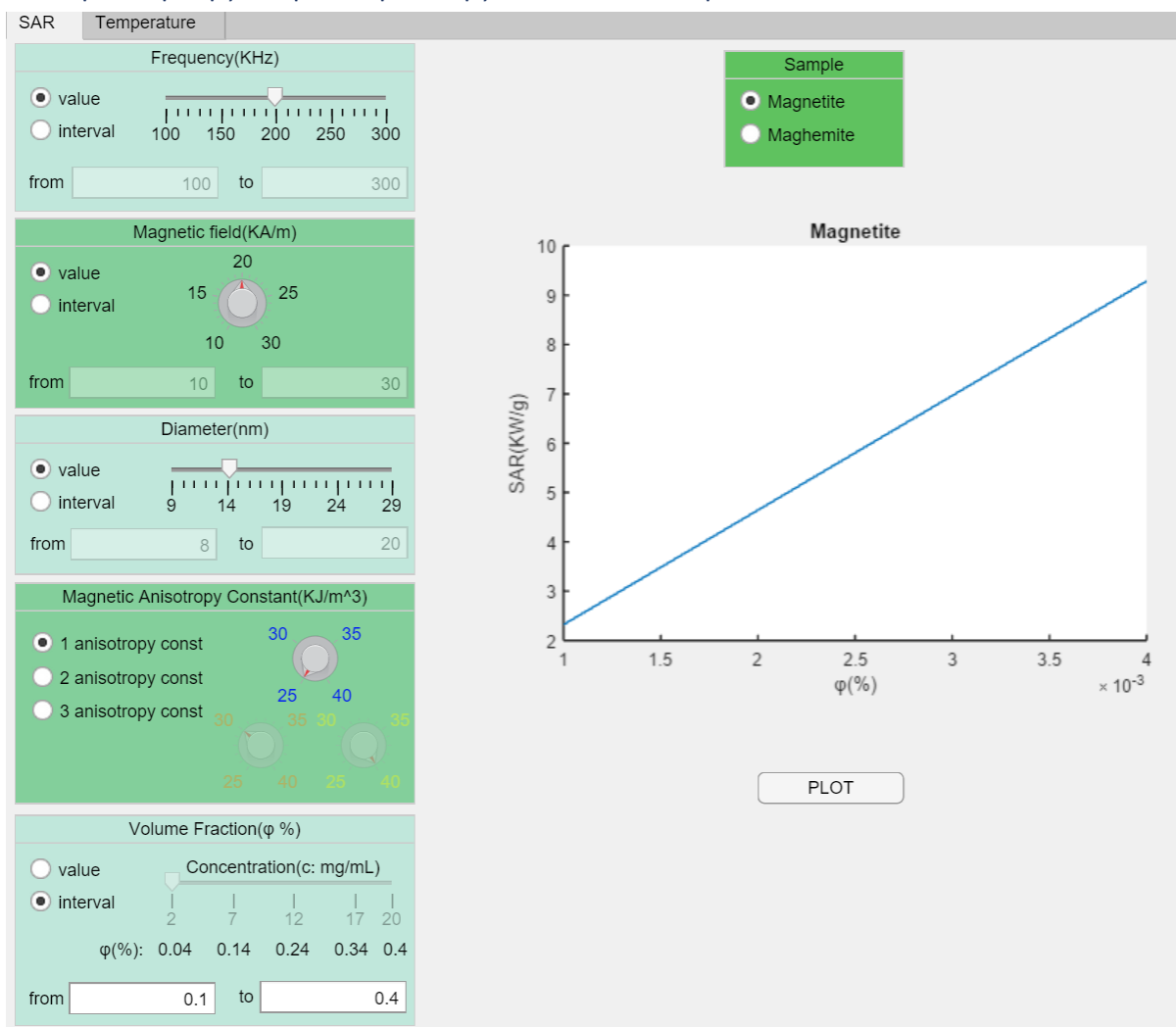
Το γεγονός ότι η σταθερά ανισοτροπίας στον μαγνητίτη μπορεί να κυμαίνεται από 23 με 41 KJ/m³ επηρεάζει αρκετά την κατάλληλη διάμετρο των νανοσωματιδίων ώστε να επιτευχθεί η μέγιστη απορρόφηση ισχύος. Οπότε μεταβάλλοντας την σταθερά ανισοτροπίας εξάγονται το παρακάτω σχήμα 3.1.4.1 .



Σχήμα 3.1.4.1 Μεταβολή του SAR σε σχέση με τη σταθερά ανισotropίας των νανοσωματιδίων για δείγμα μαγνητίτη.

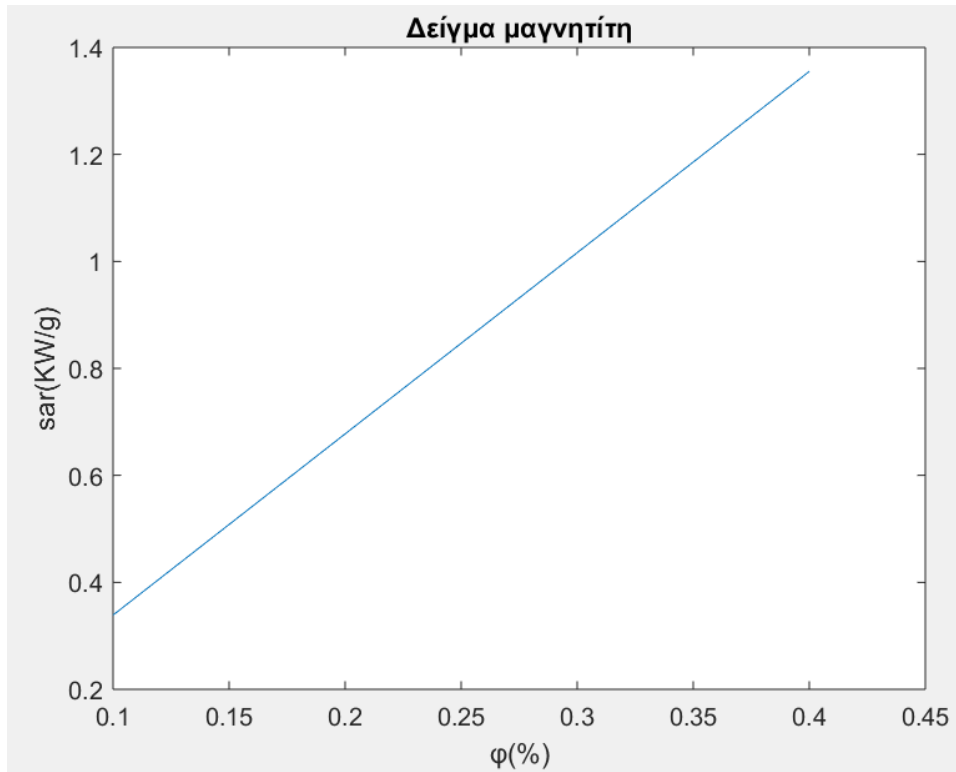
Για $K=23 \text{ KJ/m}^3$ αντιστοιχεί στο κίτρινο διάγραμμα για $K=30 \text{ KJ/m}^3$ στο πορτοκαλί και για $K=41 \text{ KJ/m}^3$ στο μπλε. Επομένως, από το διάγραμμα είναι φανερό ότι για το πρώτο δείγμα για $K=23 \text{ KJ/m}^3$ η διάμετρος των 14nm πετυχαίνει την καλύτερη απορρόφηση ισχύος.

3.1.5 Επίδραση της συγκέντρωσης των νανοσωματιδίων

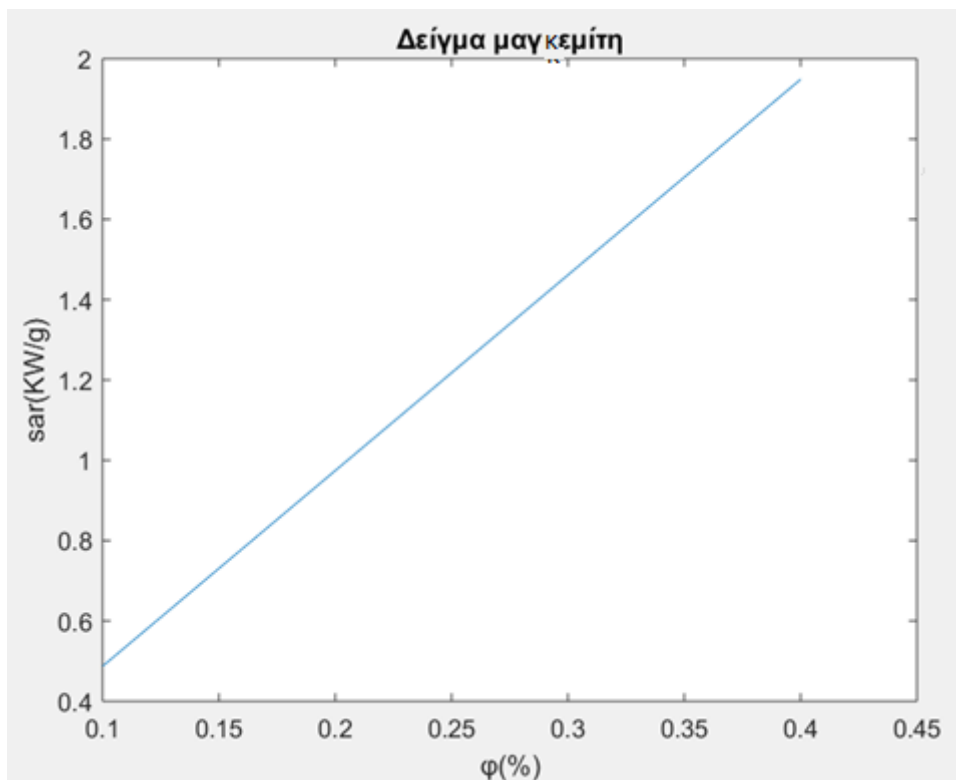


Εικόνα 3.1.5.1: Προσομοίωση μεταβάλλοντας την συγκέντρωση των νανοσωματιδίων 0.1-0.4%

Σύμφωνα με την εξίσωση 2.3.3.4.2 η παραγόμενη ισχύς επηρεάζεται από τη συγκέντρωση των νανοσωματιδίων όπως μεταβάλλεται μια εξίσου σημαντική παράμετρος που είναι η πυκνότητα της ενέργειας απορρόφησης. Στα επόμενα διαγράμματα προβάλλεται η γραμμική σχέση των δύο αυτών παραμέτρων όταν η περιεκτικότητα κατ' όγκο νερού σε νανοσωματίδια(ϕ) μεταβάλλεται από 0.1% σε 0.4% .



Σχήμα 3.1.5.1 Μεταβολή του SAR σε σχέση με την συγκέντρωση των νανοσωματιδίων για δείγμα μαγνητίτη

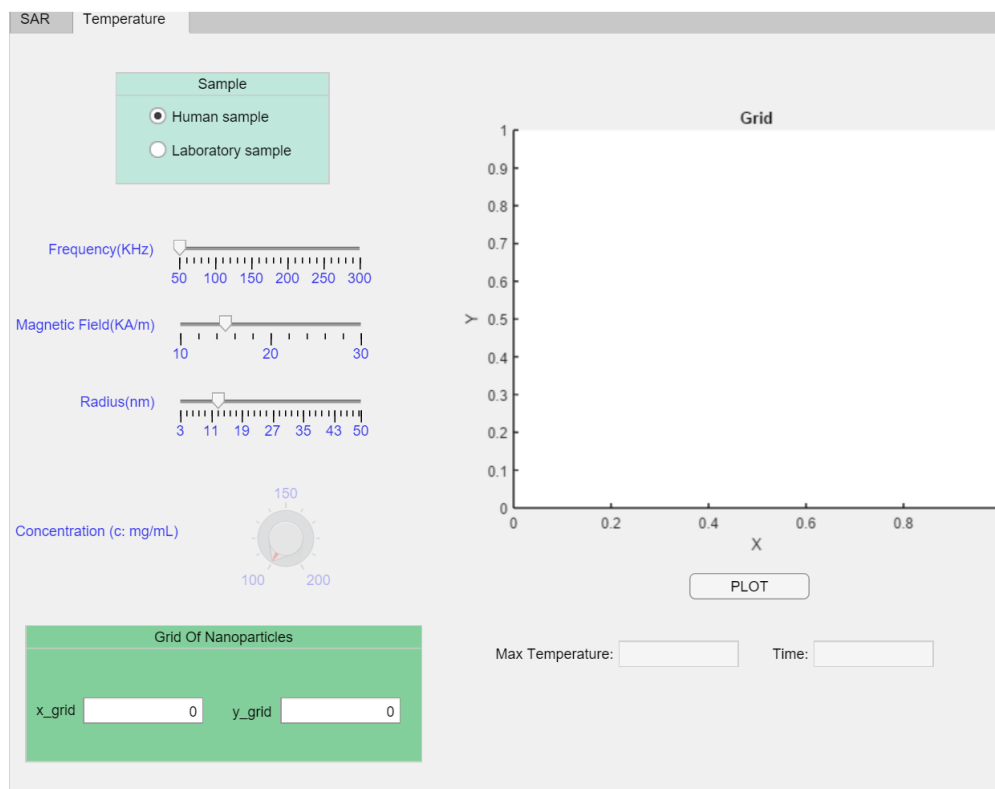


Σχήμα 3.1.5.2 Μεταβολή του SAR σε σχέση με την συγκέντρωση των νανοσωματιδίων για δείγμα μαγκεμίτη

Όπως φαίνεται από τα διαγράμματα με βάση την εξίσωση 2.3.3.4.2 το SAR αυξάνεται γραμμικά με την αύξηση της συγκέντρωσης. Ωστόσο, η προσέγγιση αυτή είναι η ιδανική. Αυτό οφείλεται στο ότι στα πραγματικά δείγματα η επίδραση που θα έχει η συγκέντρωση στην απόδοση SAR δεν είναι γνωστή μιας και επηρεάζεται απρόβλεπτα ο χρόνος χαλάρωσης.

3.2 Προσομοίωση της θέρμανσης του καρκινικού ιστού

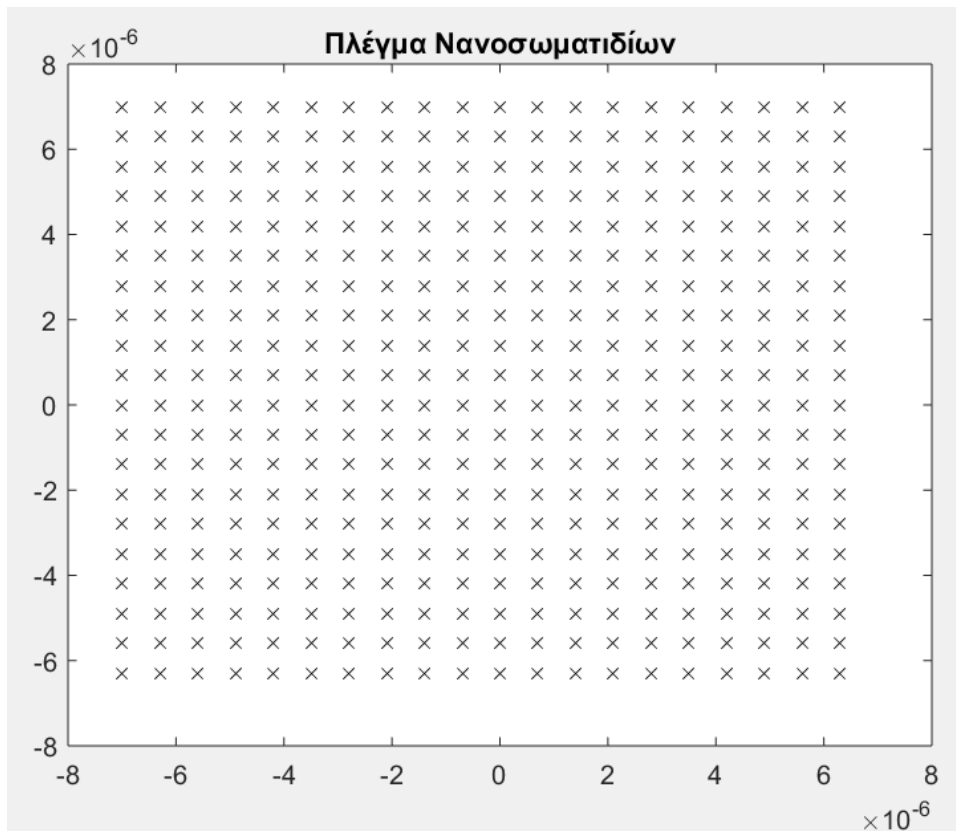
Η προσομοίωση της εικόνας 3.2.1 έχει αναπτυχθεί σε περιβάλλον MATLAB για την απεικόνιση της θερμότητας των νανοσωματιδίων με συγκεκριμένες παραμέτρους που μπορεί να οριστούν από την εφαρμογή όπως η συχνότητα, η ένταση του μαγνητικού πεδίου, η διάμετρος των σωματιδίων και το πλέγμα αυτών. Επίσης υπάρχει η δυνατότητα επιλογής αν το δείγμα βρίσκεται σε καρκινικό ιστό ή απλά σε ένα υδατικό περιβάλλον.



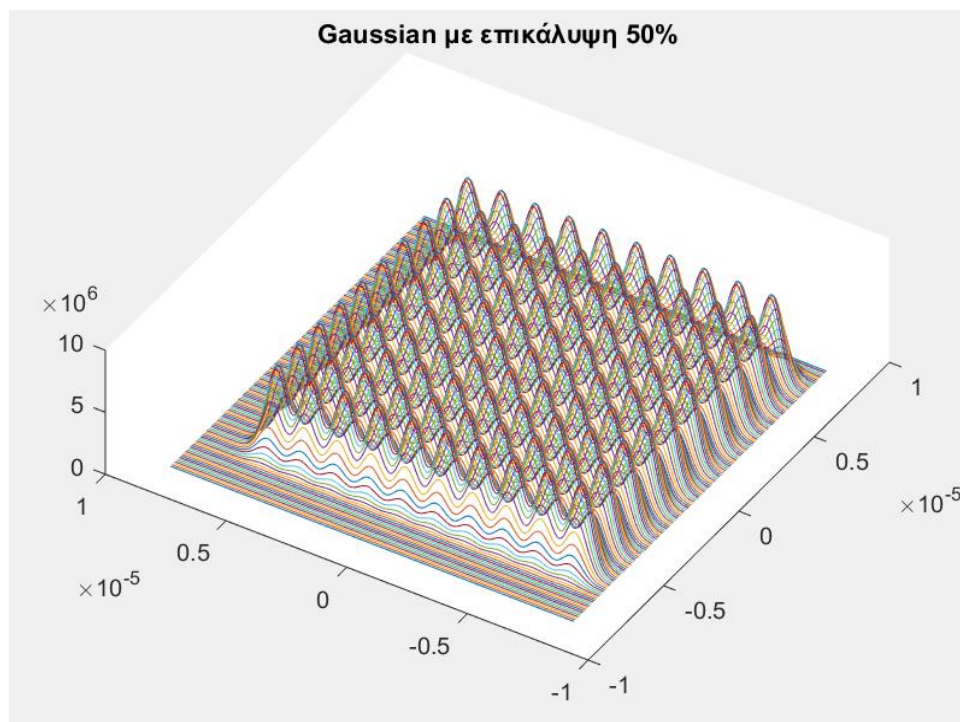
Εικόνα 3.2.1: Προσομοίωση σε MATLAB της θερμοκρασίας των νανοσωματιδίων

Στην προηγούμενη ενότητα εξετάστηκαν οι παράμετροι που επηρεάζουν την χωρικά εκλυόμενη ισχύ ενός νανοσωματιδίου. Έτσι σε αυτή την προσομοίωση θα αναλυθεί ο ρόλος της εκλυόμενης ισχύος ως σημειακή πηγή θερμότητας στο εσωτερικό ενός καρκινικού κυττάρου. Η σύνδεση όμως αυτής της ισχύος με τον ανθρώπινο οργανισμό γίνεται με τη βιοθερμική εξίσωση του Pennes. Στο παράδειγμα που θα παρουσιαστεί χρησιμοποιείται ένα πλέγμα 20 επί 20 νανοσωματιδίων(εικόνα 3.2.1) σε απόσταση της τάξεως των μm (step b1). Στο κάθε ένα από τα νανοσωματίδια γίνεται η υπόθεση ότι αποτελεί τη σημειακή πηγή της εκλυόμενης ισχύος που υπολογίστηκε από την εξίσωση (2.3.3.4.1). Για την καλύτερη

προσομοίωση της εξάπλωσης της θερμοκρασίας δημιουργείται μια Gaussian στο κάθε σωματίδιο με διασπορά τέτοια ώστε να υπάρχει περίπου επικάλυψη 50% με την επόμενη Gaussian δηλαδή με το διπλανό σωματίδιο(εικόνα 3.2.2) .



Εικόνα 3.2.1 Πλέγμα 20 επί 20 νανοσωματιδίων



Εικόνα 3.2.2 Gaussian κατανομές με 50% επικάλυψη για την δημιουργία του δείγματος.

Στην συνέχεια όπως έχει αναφερθεί και στο κεφάλαιο 2 ο παράγοντας ρSAR πολλαπλασιάζεται με τις Gaussian που αποτελεί την είσοδο q_p της εξίσωσης Pennes(step b2). Έπειτα μια απαραίτητη μεταβλητή για τον υπολογισμό της τελικής θερμοκρασίας είναι ο χρόνος της δοσολογίας. Ο χρόνος αυτός υπολογίζεται από τον παράγοντα CEM43 (εξίσωση 2.3.8.2) έτσι ώστε να μην ξεπερνά τα 60 λεπτά(step b3). Τέλος κάνοντας χρήση της συνάρτησης του MATLAB bioheatExact που αντιπροσωπεύει την συνάρτηση του Pennes(2.3.7.1) υπολογίζεται η τελική θερμοκρασία(step b4).

$$\nabla \cdot k \nabla T + \rho SAR - W c_b (T - T_a) = \rho c_p \frac{\partial T}{\partial t} \quad (2.3.7.1)$$

$$CEM\ 43 = \sum_{i=1}^n t_i R^{(43-T_i)} \quad (2.3.8.2)$$

Παράμετροι της εξίσωσης Pennes	Περιγραφή της μεταβλητής	Συμβολισμός στον κώδικα	Τιμή
ρ	πυκνότητα καρκινικού ιστού	medium.density	1100 Kg/m ³
c	ειδική θερμοχωρητικότητα καρκινικού ιστού	medium.specific_heat	4186 J/(kg*K)
k	θερμική αγωγιμότητα υγιούς ιστού	medium.thermal_conductivity	0.55 W/(m*K)
ρb	πυκνότητα αίματος	medium.blood_density	1060 Kg/m ³
$c b$	ειδική θερμοχωρητικότητα αίματος	medium.blood_specific_heat	4200 J/(kg*K)
ωb	ρυθμός παροχής αίματος	medium.blood_perfusion_rate	0.01 1/s
T_a	φυσιολογική θερμοκρασία του οργανισμού	medium.blood_ambient_temperature	37 °C
q_m	Παράγοντας μεταβολισμού της παραγωγής θερμότητας	qm	0
q_p	εκλυόμενη ισχύς νανοσωματιδίων	source.Q	x

Πίνακας 5: Παράμετροι που χρησιμοποιούνται στον κώδικα

Τα βήματα step b1- step b4 φαίνονται στο παρακάτω κώδικα και χρησιμοποιήθηκαν οι μεταβλητές του πίνακα 5:

```

%% step b1
% Grid creation
x_step=70*dx/x_grid;
y_step=70*dy/y_grid;

p=0;
for k=1:1:4
for i=1:1:x_grid
for j=1:1:y_grid
    if(k==1)
        x=(i-1)*x_step;
        y=y_step+(j-1)*y_step;
    elseif(k==2)
        x=-x_step-(i-1)*x_step;
        y=y_step+(j-1)*y_step;
    elseif(k==3)
        x=(i-1)*x_step;
        y=-(j-1)*y_step;
    else
        x=-x_step-(i-1)*x_step;
        y=-(j-1)*y_step;
    end
        p=p+1;
        x_int(p)=x;
        y_int(p)=y;
    end;
end;
end;
neurons_no=length(x_int);

figure(1)
plot(x_int,y_int,'kx','Linewidth',1)
title('Πλέγμα Νανοσωματιδίων')

% create the computational grid
kgrid = kWaveGrid(Nx, dx, Ny, dy);
figure(2)
plot(kgrid.x,kgrid.y,'kx','Linewidth',1)

%% step b2
%Gaussian
for i=1:1:neurons_no
width = 4*dx;
source.Q =source.Q+sar .* exp( -((kgrid.x-x_int(i)) ./ width).^2 - ((kgrid.y-y_int(i)) ./ width).^2 );
end

```



```

figure(3)
plot3(kgrid.y,kgrid.x,source.Q)
title('Gaussian με επικάλυψη 50%')

%% step b3

% calculate perfusion coefficient from the medium parameters
P = medium.blood_density .* medium.blood_perfusion_rate .* ...
    medium.blood_specific_heat ./ (medium.density .* medium.specific_heat);

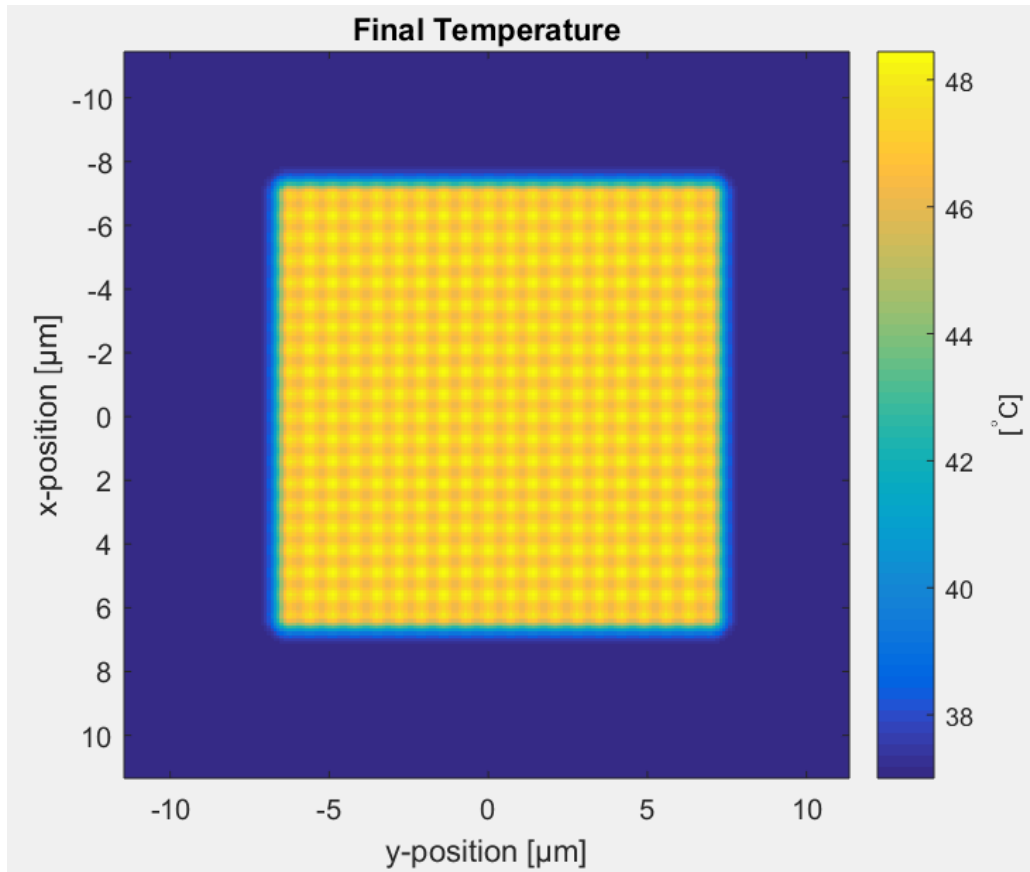
% calculate diffusivity from the medium parameters
D = medium.thermal_conductivity / (medium.density * medium.specific_heat);

% calculate normalised heat source
S = source.Q ./ (medium.density .* medium.specific_heat);
% compute Green's function solution using bioheatExact
t2=0;
dt=0;
i=0;
Nt=1;
while(t2<3600) % calculate CEM43
dt=dt+1;
dT=max(max(bioheatExact(source.T0 .* ones(Nx, Ny), S, ...
    [D, P, medium.blood_ambient_temperature],10000*kgrid.dx, Nt * dt)));
if((dT)<=43)
    R=0.5;
else
    R=0.25;
end
t2=t2+i*R^(43-(dT)); %CEM43
i=i+1; %time
end

%% step b4
% =====
% SIMULATION USING BIOHEATEXACT
% =====
Nt=j; %final time
t=t2;
dt=1;
T_exact = bioheatExact(source.T0 .* ones(Nx, Ny), S, ...
    [D, P, medium.blood_ambient_temperature],10000*kgrid.dx, Nt * dt);
sa=max(max(T_exact)); %max Temperature

```

Τα αποτελέσματα από την προσομοίωσης για συχνότητα $f=200\text{kHz}$ και $H=15\text{KH/m}$ σε δείγματα μαγκεμίτη διαμέτρου 24nm με συγκεντρώσεις $20,15$ και 10mg/mL φαίνονται στα σχήματα 3.2.3, 3.2.4, 3.2.5:



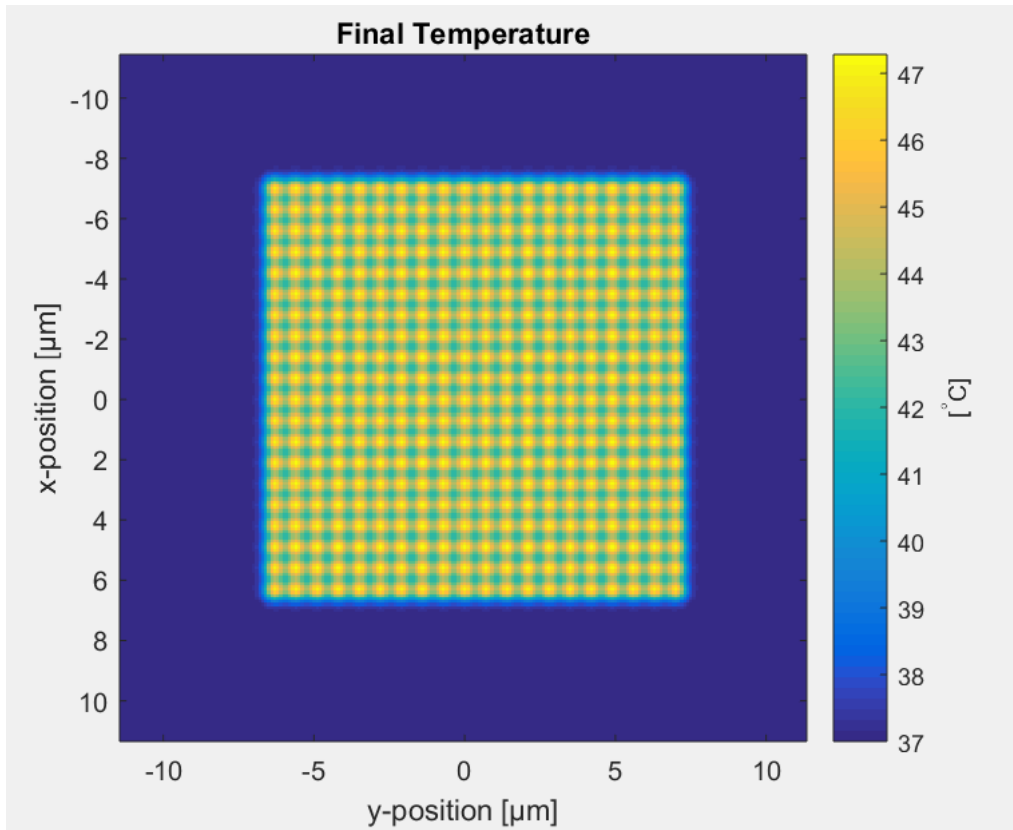
Σχήμα 3.2.3 Τελική θερμοκρασία για $f=200\text{kHz}$ και $H=15\text{kHz/m}$ με συγκέντρωση $C=20\text{mg/mL}$

max Temperature (°C)

 48.4421

Time(sec)

 6



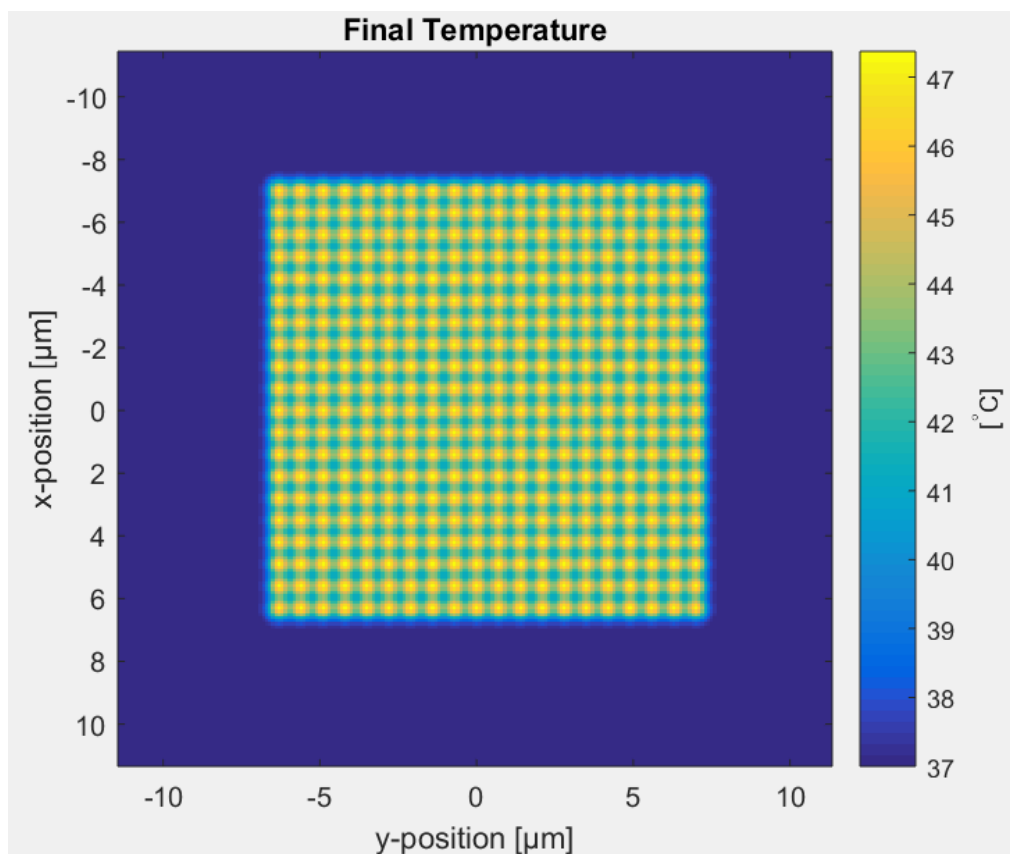
Σχήμα 3.2.4 Τελική θερμοκρασία για $f=200\text{kHz}$ και $H=15\text{kHz/m}$ με συγκέντρωση $C=15\text{mg/mL}$

max Temperature (°C)

 47.3421

Time(sec)

 8



Σχήμα 3.2.5 Τελική θερμοκρασία για $f=200\text{KHz}$ και $H=15\text{KH/m}$ με συγκέντρωση $C=10\text{mg/mL}$

max Temperature (°C)

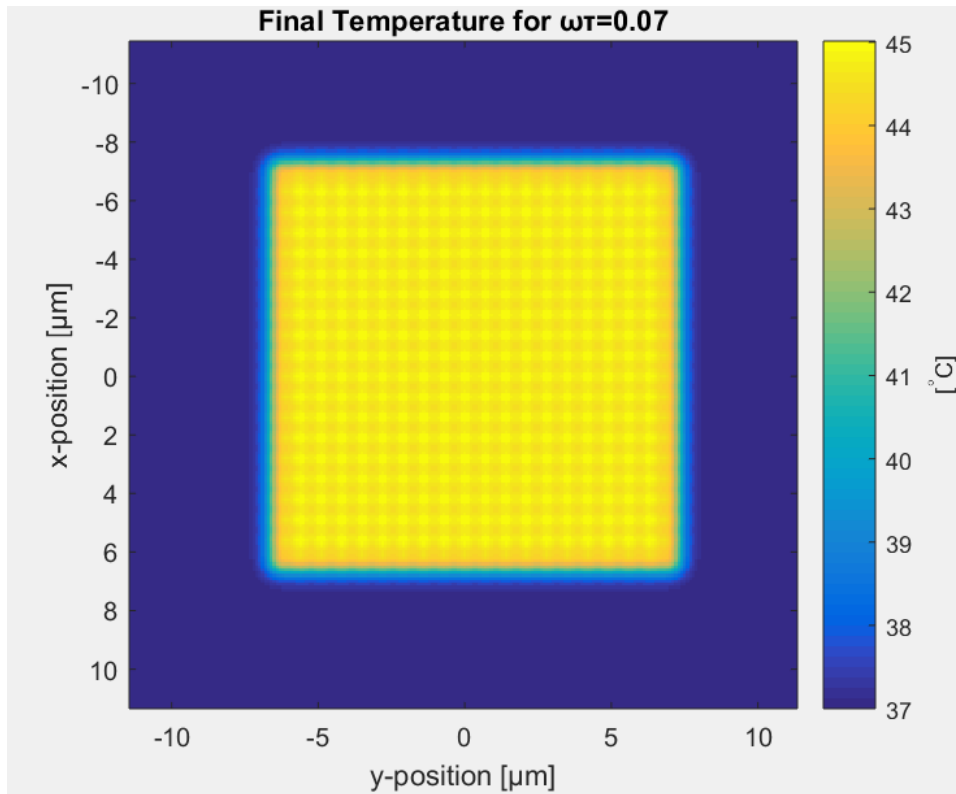
47.2421

Time(sec)

13

Από τα οποία αποτελέσματα παρατηρείται η αύξηση της θερμοκρασίας μέχρι τους 48 °C στην περιοχή που είχε οριστεί ως καρκινικός ιστός για χρόνο έκθεσης των 6 δευτερολέπτων για συγκέντρωση 20mg/mL. Επίσης για τις μικρότερες συγκεντρώσεις 15mg/mL και 10mg/mL τόσο ο χρόνος όσο και η θερμοκρασία ήταν μικρότερες. Συγκεκριμένα, για τα 15mg/mL ήταν 47.3°C σε χρόνο 8 δευτερολέπτων ενώ για συγκέντρωση 10mg/mL ήταν 47.2°C σε χρόνο 13 δευτερολέπτων. Όμως, σε ένα πραγματικό πείραμα η επίδραση της συγκέντρωσης στον χρόνο χαλάρωσης δεν είναι υπολογίσιμη. Τα παραπάνω αποτελέσματα ισχύουν με την προϋπόθεση ότι το γινόμενο ωt ισούται με 1 η οποία αποτελεί

την μέγιστη απόδοση του συστήματός. Οπότε για να υπάρχει μια πιο σφαιρική επίβλεψη των αποτελεσμάτων, ώστε να αντιστοιχούν πιο κοντά σε πραγματικά αποτελέσματα, το ωt θα πάρει τις τιμές 0,07 και 4,2 που υπολογίστηκαν στην πηγή [10]. Έτσι με βάση τα σχήματα 3.2.3, 3.2.6, 3.2.7 ορίζεται ένα νέο διάστημα για τις τιμές του χρόνου σε [6,45] δευτερόλεπτα και για τις μέγιστες θερμοκρασίες σε [45,48] °C .



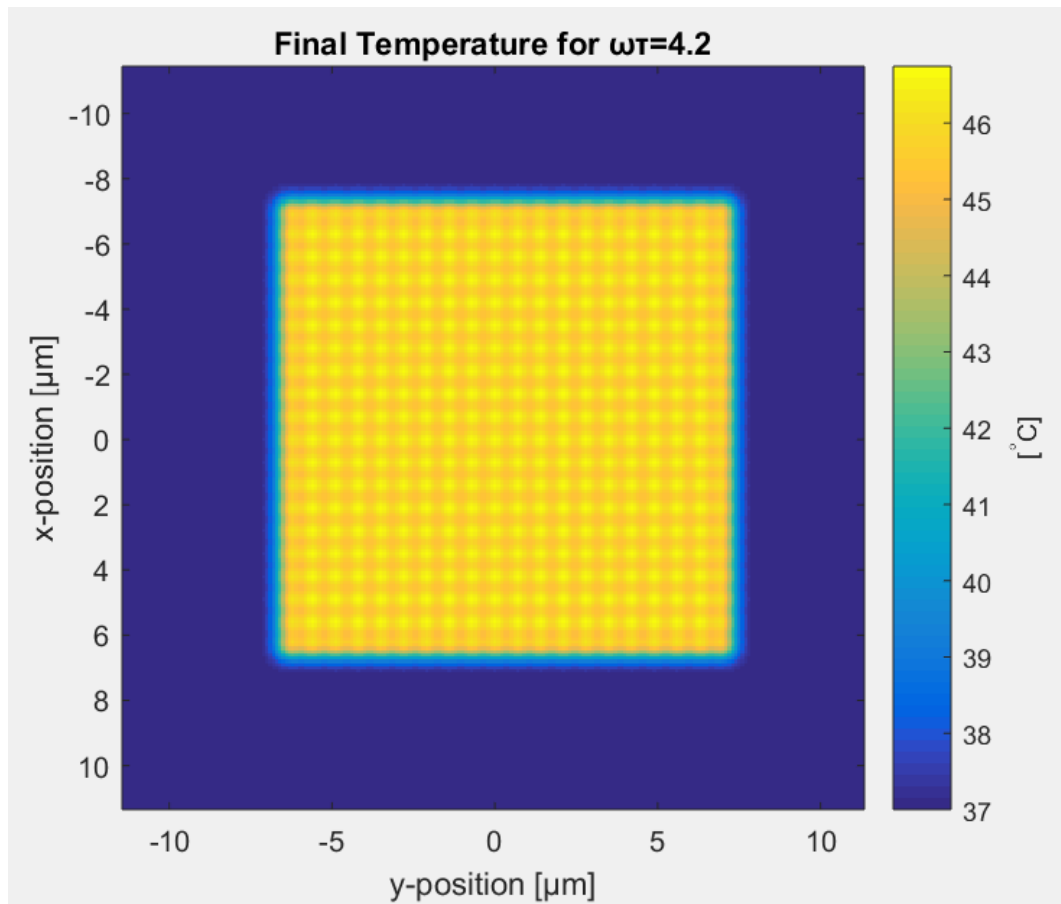
Σχήμα 3.2.6 Τελική θερμοκρασία για $f=200\text{KHz}$, $H=15\text{KH/m}$, με συγκέντρωση $C=20\text{mg/mL}$ και $\omega t=0.07$

max Temperature(°C)

 45.0139

Time(sec)

 49



Σχήμα 3.2.7 Τελική θερμοκρασία για $f=200\text{KHz}$, $H=15\text{KH/m}$ με συγκέντρωση $C=20\text{mg/mL}$ και $\omega\tau=4.2$

max Temperature($^{\circ}\text{C}$)

 46.7428

Time(sec)

 14

Κεφάλαιο 4

4. Πειραματικό μέρος

4.1 Εισαγωγή

Έχοντας ερευνήσει σε θεωρητικό επίπεδο τη θέρμανση των νανοσωματιδίων δεν αρκεί ώστε να αποδειχθεί η αποτελεσματικότητά τους. Για αυτόν τον λόγο σε αυτό το πειραματικό μέρος καταγράφηκε η θέρμανση νανοσωματιδίων με την χρήση γεννήτριας μαγνητικού πεδίου σταθερής συχνότητας. Επίσης, η θερμοκρασία μετρήθηκε με την βοήθεια θερμικής κάμερας. Τα αποτελέσματα του πειράματος θα συγκριθούν και με αυτά της προσομοίωσης ώστε επαληθευτεί ή όχι η λειτουργικότητα της προσομοίωσης.

4.2 Πειραματική διαδικασία

Για την πειραματική διαδικασία χρειάζονται τα νανοσωματίδια φερριτών, μια γεννήτρια μαγνητικού πεδίου και μια θερμική κάμερα. Τα σωματίδια αυτά τοποθετούνται σε δείγματα στο κέντρο του πηνίου της γεννήτριας και αυτή ρυθμίζεται στα 190V λειτουργίας. Ο χρόνος έκθεσης των σωματιδίων σε μαγνητικό πεδίο διήρκεσε είκοσι τέσσερα λεπτά από τα οποία λήφθηκαν οι εικόνες για τον έλεγχο της θερμοκρασίας. Ωστόσο, η γεννήτρια έχει συγκεκριμένο χρόνο λειτουργίας, για να αποφευχθεί η υπερθέρμανση της, για αυτό τον λόγο τα αποτελέσματα θα παρουσιαστούν ανά κύκλο λειτουργίας της γεννήτριας.

Τα δείγματα που χρησιμοποιήθηκαν αποτελούνται από νανοσωματίδια φερριτών (εικόνας 4.2.1) με διάμετρο 60 nm και διαφορετικές συγκεντρώσεις. Επιλέγονται τρία δείγματα με συγκεντρώσεις 100 mg/mL, 150mg/mL και 200 mg/mL. Συγκεκριμένα περιέχουν 150mg φερριτών και 150μL, 112,5μL και 75μL, όγκου διαλύτη αιθανόλης με ελαϊκό οξύ αντίστοιχα. Επίσης, το ιξώδες του δείγματος είναι στα 4cP όσο το ιξώδες του αίματος.

Για να υπολογιστεί η αναλογία της αιθανόλης προς το ελαϊκό οξύ ώστε το δείγμα να έχει ιξώδες 4cP ακολουθήθηκε η εξής διαδικασία: Η αιθανόλη έχει ιξώδες 0.98cP ενώ το ελαϊκό οξύ 25,6 cP και μέσω της εξίσωσης 4.2.1 υπολογίζεται ότι η αιθανόλη πρέπει να είναι επταπλάσια στο δείγμα από ότι το ελαϊκό οξύ.

$$n = \frac{n1 * L1 + n2 * L2}{L1 + L2}$$

Εξίσωση 4.2.1

Όπου $L1$ ο όγκος, $n1$ το ιξώδες του ελαϊκού οξέος, $L2$ ο όγκος και $n2$ το ιξώδες της αιθανόλης.

Στο πίνακα 6 αναγράφονται τα χαρακτηριστικά του δείγματος που χρησιμοποιήθηκε στο πείραμα.

Τα μεγέθη	Τιμή	Μονάδες	Περιγραφή
a	60	nm	Διάμετρος
w	150	mg	Βάρος δείγματος
l	75-150	μL	Όγκος διαλύτη
c	746	$\text{J Kg}^{-1} \text{K}^{-1}$	Ειδική θερμοχωρητικότητα του ferrofluid
n	0.004	$\text{Pa} \cdot \text{sec}$	Ιξώδες φέροντος μέσου
Kb	$1,38 \cdot 10^{-23}$	J/K	Σταθερά Boltzmann
T	300	K	Θερμοκρασία περιβάλλοντος
τ_0	10^{-9}	sec	
K	4.6	KJ/m^3	Σταθερά ανισοτροπίας
V_p	$(4/3)\pi R^3$	m^3	Όγκος σωματιδίου
V_h	$V_p(1+\delta/R)^3$	m^3	Υδροδυναμικός όγκος σωματιδίου
δ	2	nm	Εξωτερικό πάχος από το πολυμερές
φ	0.02 -0.04		Περιεκτικότητα κατ' όγκο νερού σε νανοσωματίδια
Md	416	$\text{K} \cdot \text{A/m}$	μαγνήτιση
μ_0	$4\pi \cdot 10^{-7}$	H/m	Μαγνητική διαπερατότητα του κενού
ρ	4600	Kg/m^3	Πυκνότητα του υλικού

Πίνακας 6: Χαρακτηριστικά του δείγματος φερρίτη που χρησιμοποιήθηκε για το πείραμα



Εικόνα 4.2.1: δείγμα νανοσωματιδίων σε υδάτινο περιβάλλον



Εικόνα 4.2.2: Το πηνίο της γεννήτριας

Η γεννήτρια του μαγνητικού πεδίου παράγει συχνότητα 50KHz και ένταση μαγνητικού πεδίου 10KA/m.

Τα μεγέθη	Τιμή	Μονάδες	Περιγραφή
f	50	KHz	Συχνότητα
H	15	KA/m	Μαγνητικό πεδίο

Πίνακας 7: Χαρακτηριστικά της γεννήτριας που χρησιμοποιήθηκε για το πείραμα



Εικόνα 4.2.3: Γεννήτρια μαγνητικού πεδίου

4.3 Πειραματικά αποτελέσματα

Κατά την πειρατική διαδικασία, η οποία διήρκησε 24 λεπτά, παρατηρήθηκε κάθε 1 με 1,5 λεπτό η θερμοκρασία των δειγμάτων μειωνόταν απρόσμενα για 30 δευτερόλεπτα και μετά αυξανόταν πάλι. Αυτή η συμπεριφορά αποδίδεται σε σφάλμα της γεννήτριας μιας και στο διάστημα αυτό η θερμοκρασίας του πηνίου μειωνόταν. Το γεγονός αυτό εμποδίζει την διαδικασία ώστε να αναλυθεί η θερμοκρασία τους σε μεγάλο χρονικό διάστημα. Για αυτό τον λόγο τα αποτελέσματα χωρίζονται ανά κύκλο λειτουργίας και μπορεί να υπολογιστεί η διαφορά της θερμοκρασίας για το κάθε επίπεδο. Παρακάτω παρουσιάζονται τα πειραματικά αποτελέσματα από την θερμική κάμερα.

Κύκλος λειτουργίας	Θερμοκρασία(°C)			Διαφορά θερμοκρασίας(°C)		
	100mg/mL	150gm/mL	200mg/mL	100mg/mL	150gm/mL	200mg/mL

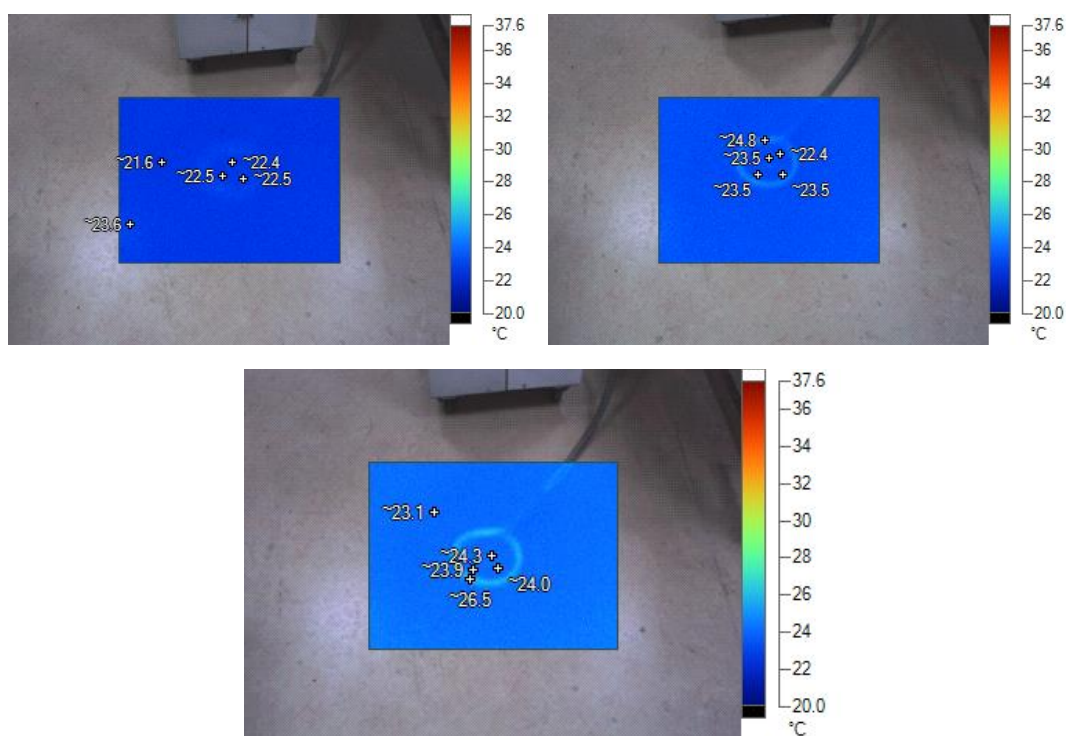
1	22	22	22			
	22.5	22.5	22.5	0.5	0.5	0.5

	23.5	23.5	23.5	1	1	1
	23.9	24.3	24	0.4	0.8	0.5
2	23.6	23.6	23.4			
	24	24.4	24.1	0.4	0.8	0.7
	24.5	24.5	24.8	0.5	0.1	0.7
3	23.3	23.4	23.6			
	24	24.4	24.1	0.7	1	0.5
	24.9	24.8	24.9	0.9	0.4	0.8
4	23.8	23.5	23.5			
	24.5	24.6	24.6	0.7	1.1	1.1
	25	25.2	25.2	0.5	0.7	0.7
5	24.3	24.1	24.1			
	24.9	24.6	24.6	0.6	0.5	0.5
	25.2	25.3	25.3	0.3	0.7	0.7
6	23.8	23.6	23.8			
	24.5	24.4	24.6	0.7	0.8	0.8
7	23.4	23.4	23.6			
	24.3	24.1	24.5	0.9	0.7	0.9
	25	25	25.2	0.7	0.9	0.7
8	24.1	23.8	24.1			
	24.9	24.6	25	0.8	0.8	0.9
	25.8	25.6	25.8	0.9	1	0.8
9	24.3	24.1	24.5			
	25	25	25.1	0.7	0.9	0.6
	25.6	25.3	25.8	0.6	0.3	0.7
10	24.8	24.3	24.6			
	25	25	25.3	0.2	0.7	0.7
	25.6	25.4	25.8	0.6	0.4	0.5
11	24.9	24.6	25			
	25.3	25.4	25.4	0.4	0.8	0.4
	25.6	25.6	25.9	0.3	0.2	0.5
12	24.6	24.5	24.5			
	25	25	25.3	0.4	0.5	0.8
	25.3	25.4	25.9	0.3	0.4	0.6
	26.1	26.1	26.3	0.8	0.7	0.4
13	25	24.9	24.9			
	25.3	25.3	25.3	0.3	0.4	0.4
	25.6	25.3	25.8	0.3	0	0.5

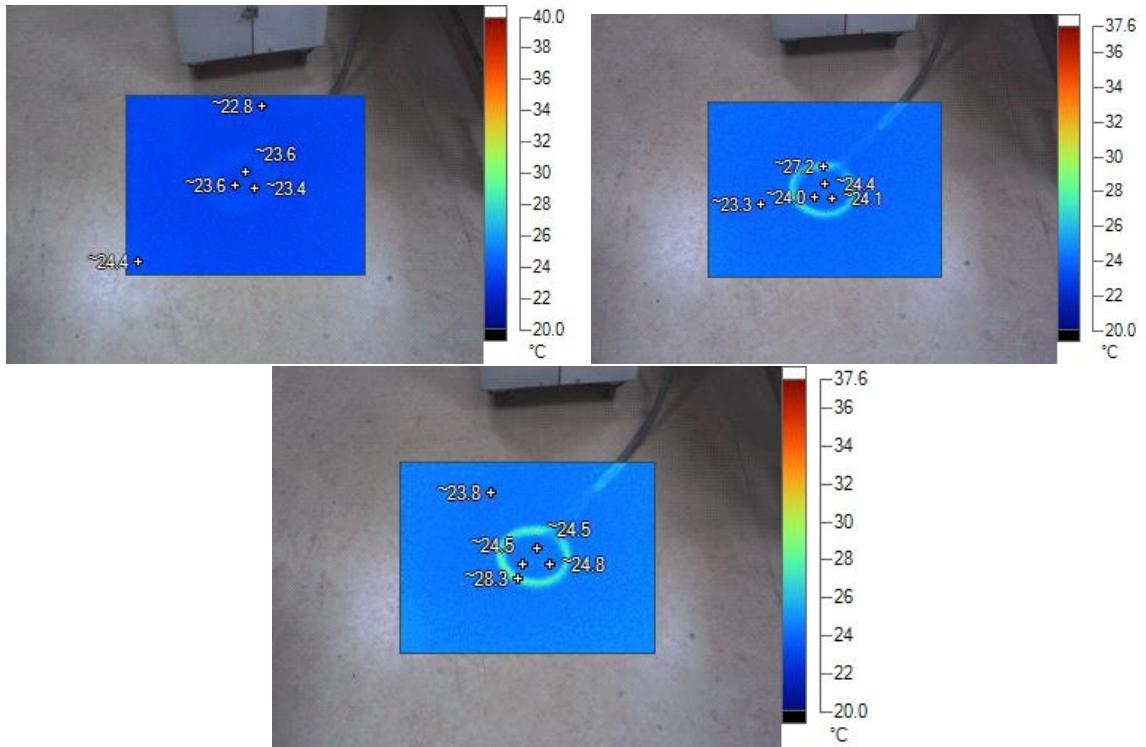
	26.1	26.3	26.5	0.5	1	0.7
14	24.9	25.0	25.2			
	25.3	25.5	25.6	0.4	0.5	0.4
	25.8	26.1	26	0.5	0.6	0.4
15	24.4	24.9	24.4			
	25	25.2	25.2	0.6	0.3	0.8
	25.5	25.5	25.5	0.5	0.3	0.3
	25.6	26	26.1	0.1	0.5	0.6

Πίνακας 8: Αποτελέσματα μετρήσεων που λήφθηκαν από την θερμική κάμερα

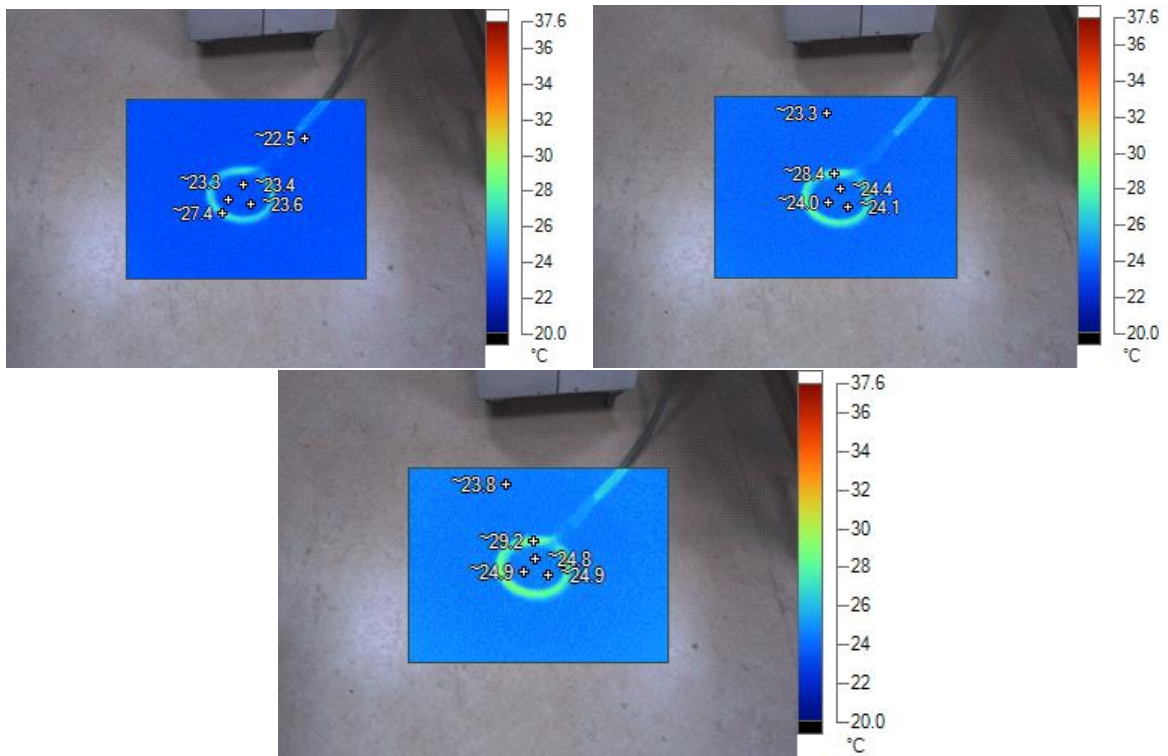
Οι περισσότεροι κύκλοι είχαν διάρκεια 1 λεπτό ενώ μερικοί είχαν 1 λεπτό και 30 δευτερόλεπτα. Επίσης οι μετρήσεις λήφθηκαν ανά 30 δευτερόλεπτα. Από τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στον πίνακα 8 η μεταβολή στην θερμοκρασία δεν είναι πάντα σταθερή για αυτόν το λόγο υπολογίστηκε η μέση μεταβολή της θερμοκρασίας για το κάθε δείγμα 100mg/mL, 150mg/mL και 200mg/mL είναι 0.54 °C, 0.6 °C και 0.65 °C αντίστοιχα. Το σφάλμα των μετρήσεων είναι ± 0.1 °C οπότε το σφάλμα για την μέση μεταβολή είναι ± 0.2 °C. Παρακάτω βρίσκονται οι εικόνες από την θερμική κάμερα από τα οποία το δεξί δείγμα είναι με 200mg/mL, το μεσαίο με 150mg/mL και το αριστερά με 100mg/mL συγκέντρωση.



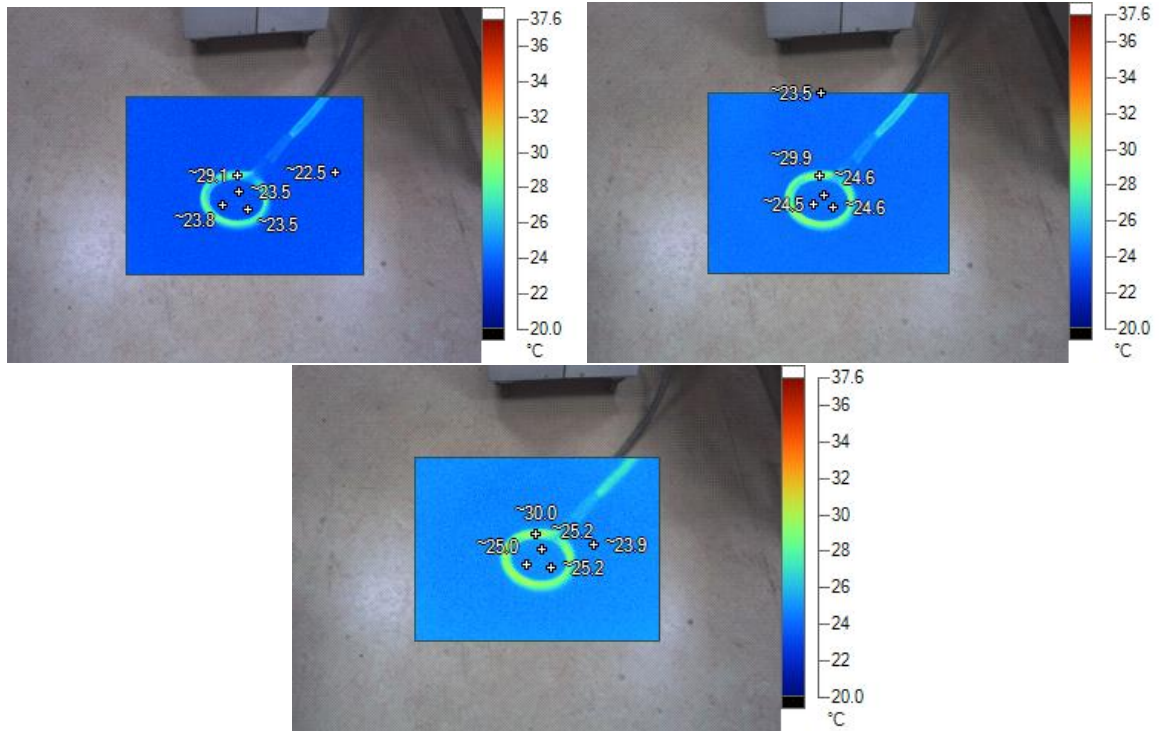
Εικόνα 4.3.1 Απεικόνιση της θερμότητας των σωματιδίων στον 1^ο κύκλο.



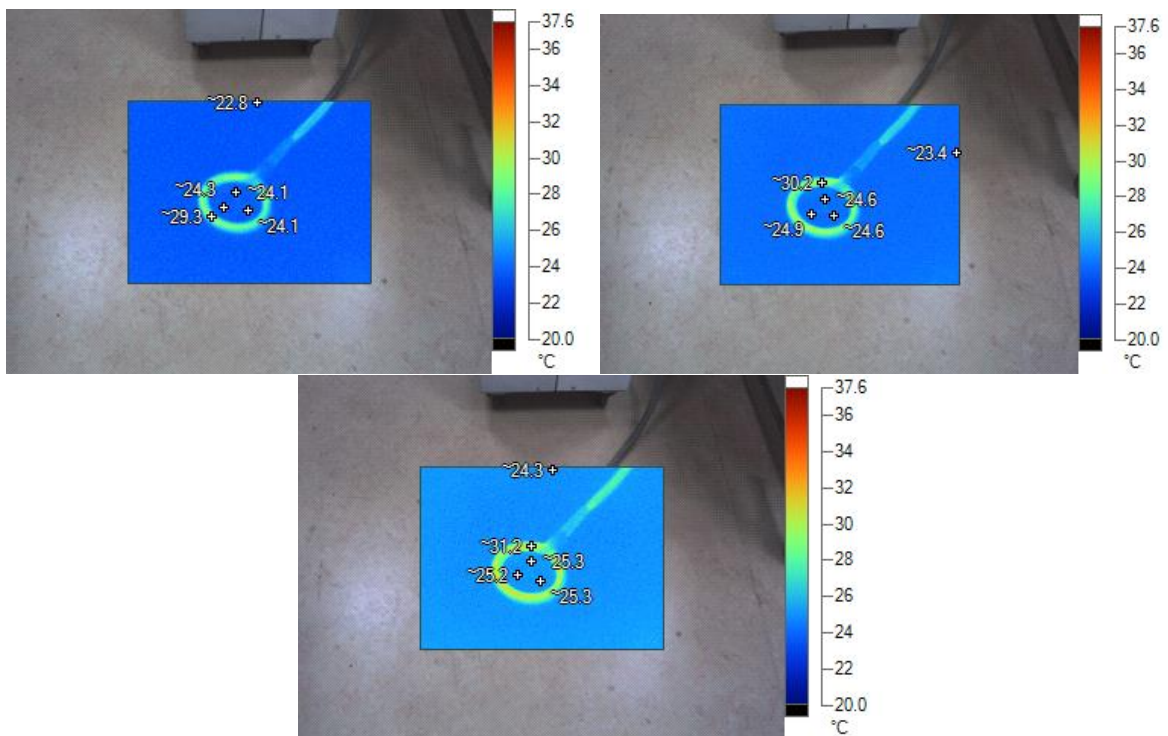
Εικόνα 4.3.2 Απεικόνιση της θερμότητας των σωματιδίων στον 2^ο κύκλο.



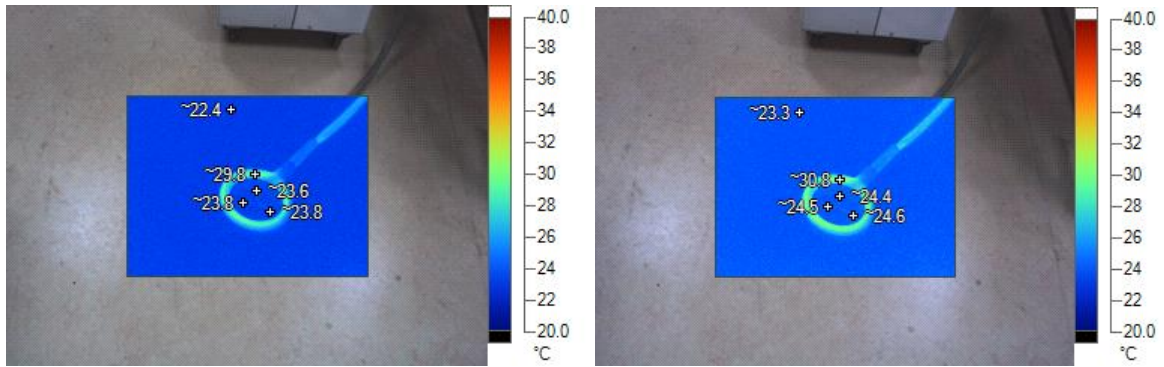
Εικόνα 4.3. Απεικόνιση της θερμότητας των σωματιδίων στον 3^ο κύκλο.



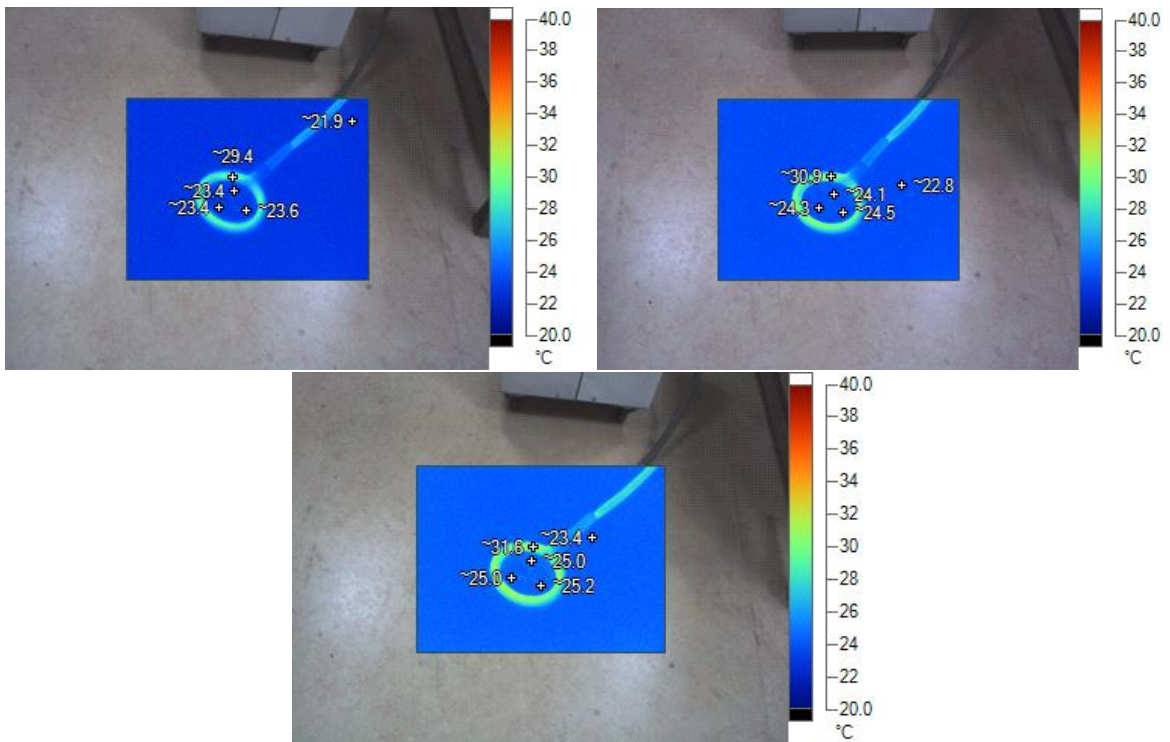
Εικόνα 4.4. Απεικόνιση της θερμότητας των σωματιδίων στον 4^ο κύκλο.



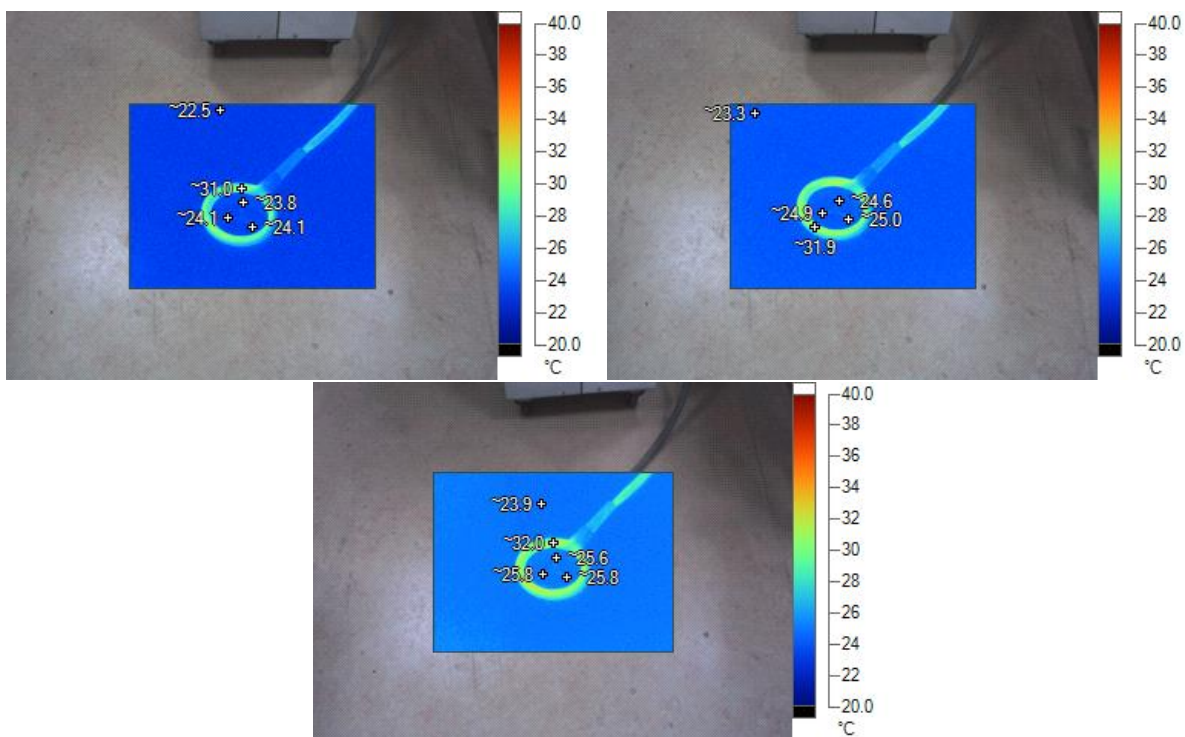
Εικόνα 4.5. Απεικόνιση της θερμότητας των σωματιδίων στον 5^ο κύκλο.



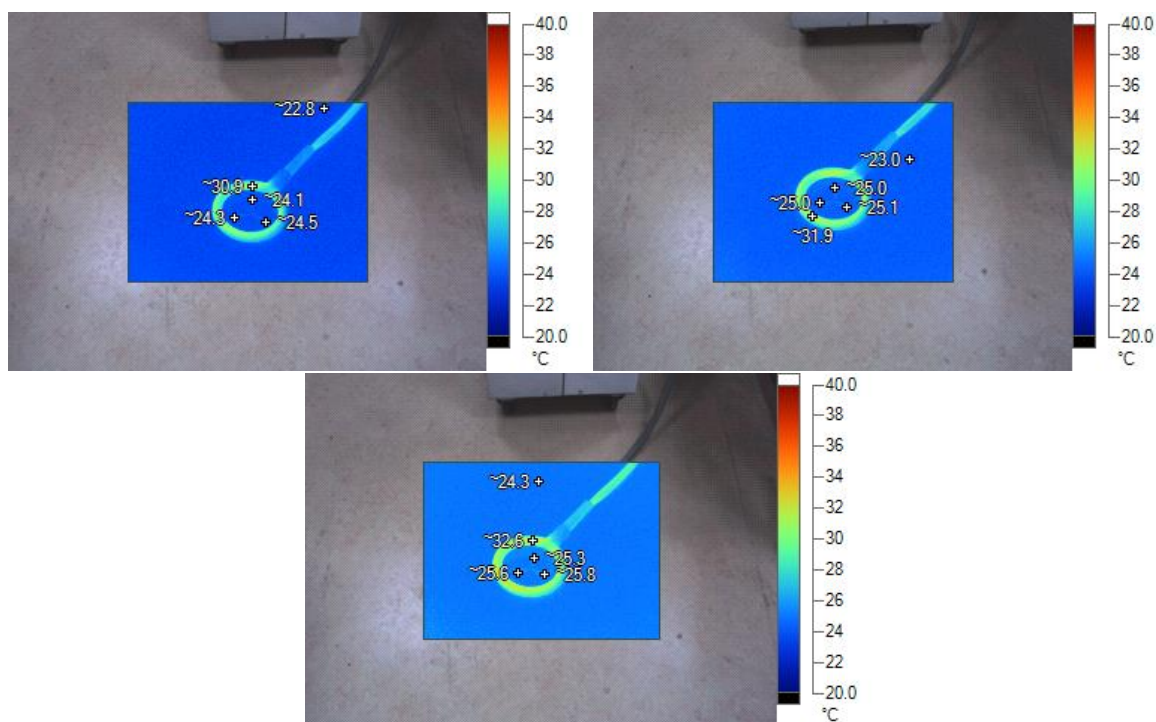
Εικόνα 4.6. Απεικόνιση της θερμότητας των σωματιδίων στον 6^ο κύκλο.



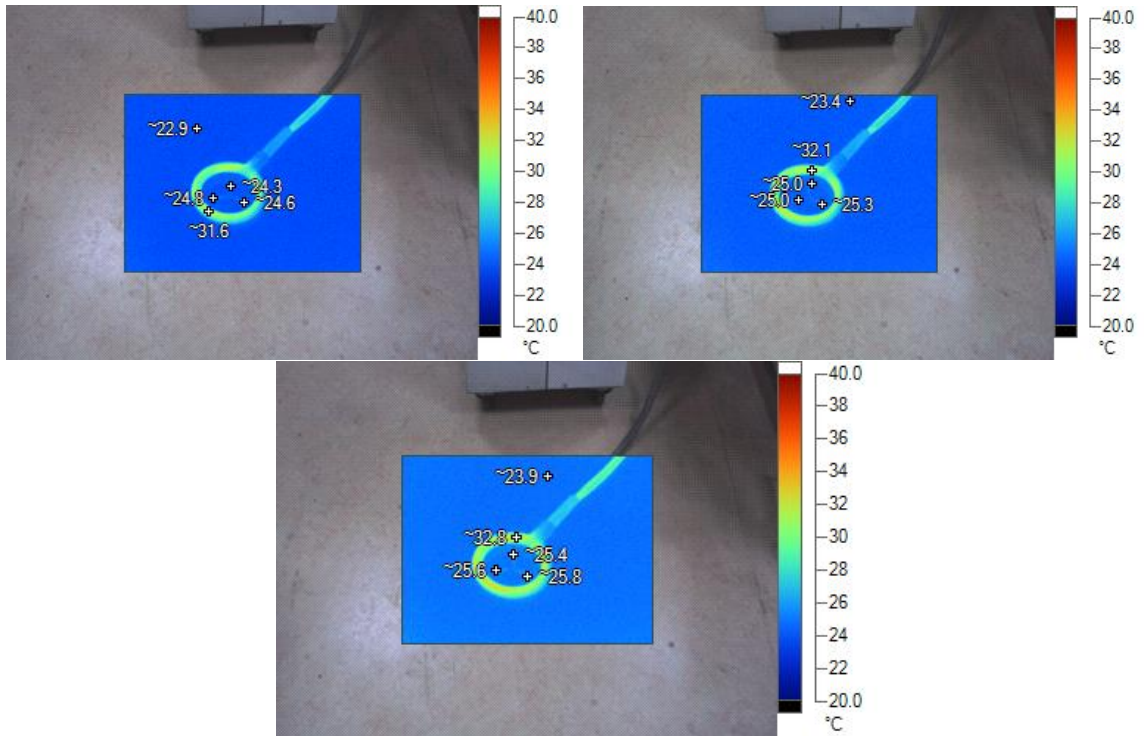
Εικόνα 4.7. Απεικόνιση της θερμότητας των σωματιδίων στον 7^ο κύκλο



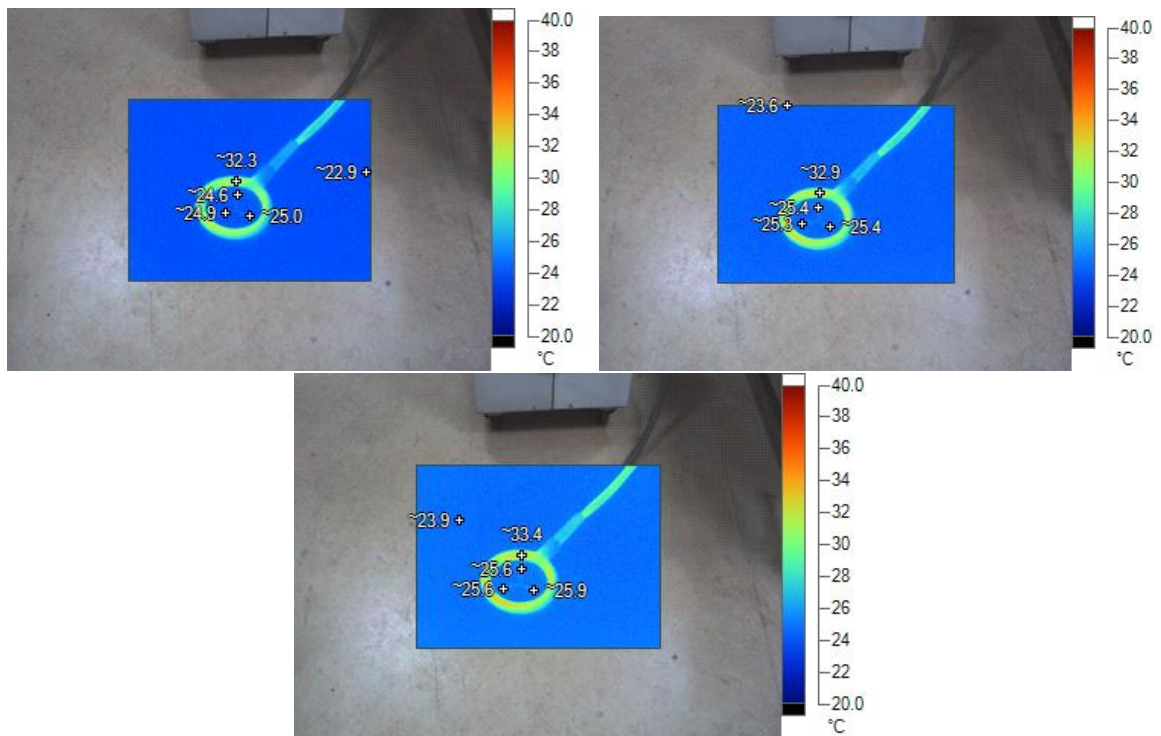
Εικόνα 4.8. Απεικόνιση της θερμότητας των σωματιδίων στον 8^ο κύκλο



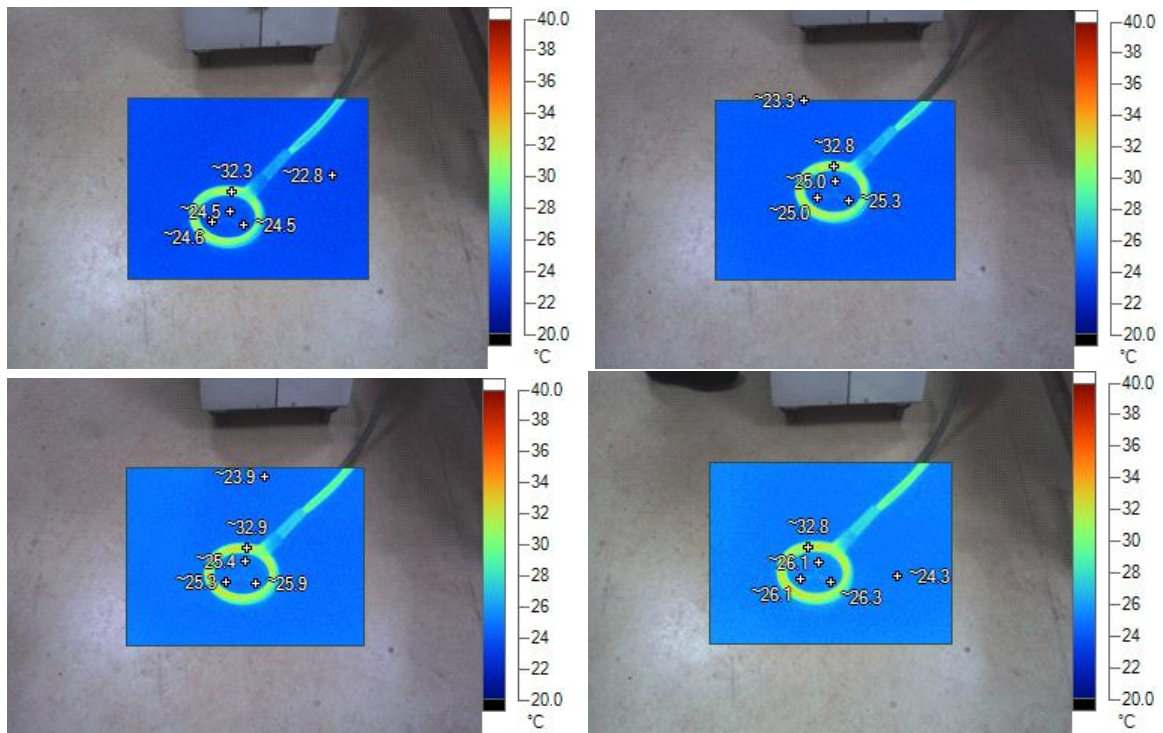
Εικόνα 4.9. Απεικόνιση της θερμότητας των σωματιδίων στον 9^ο κύκλο



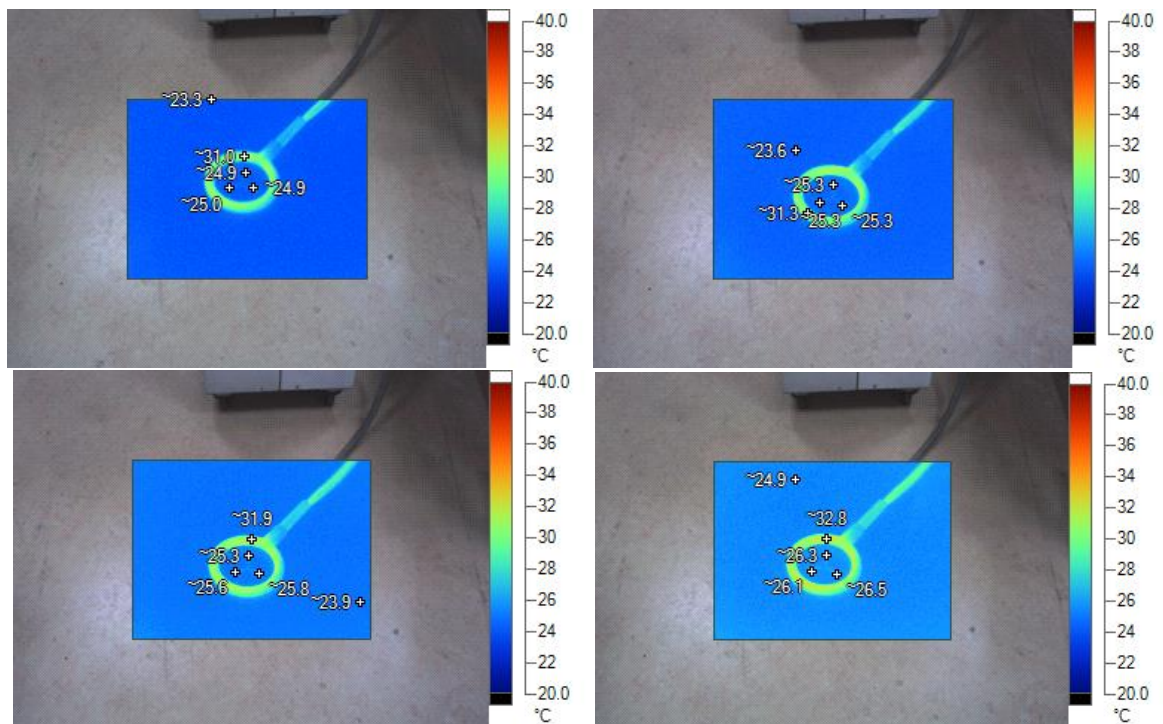
Εικόνα 4.10. Απεικόνιση της θερμότητας των σωματιδίων στον 10^ο κύκλο



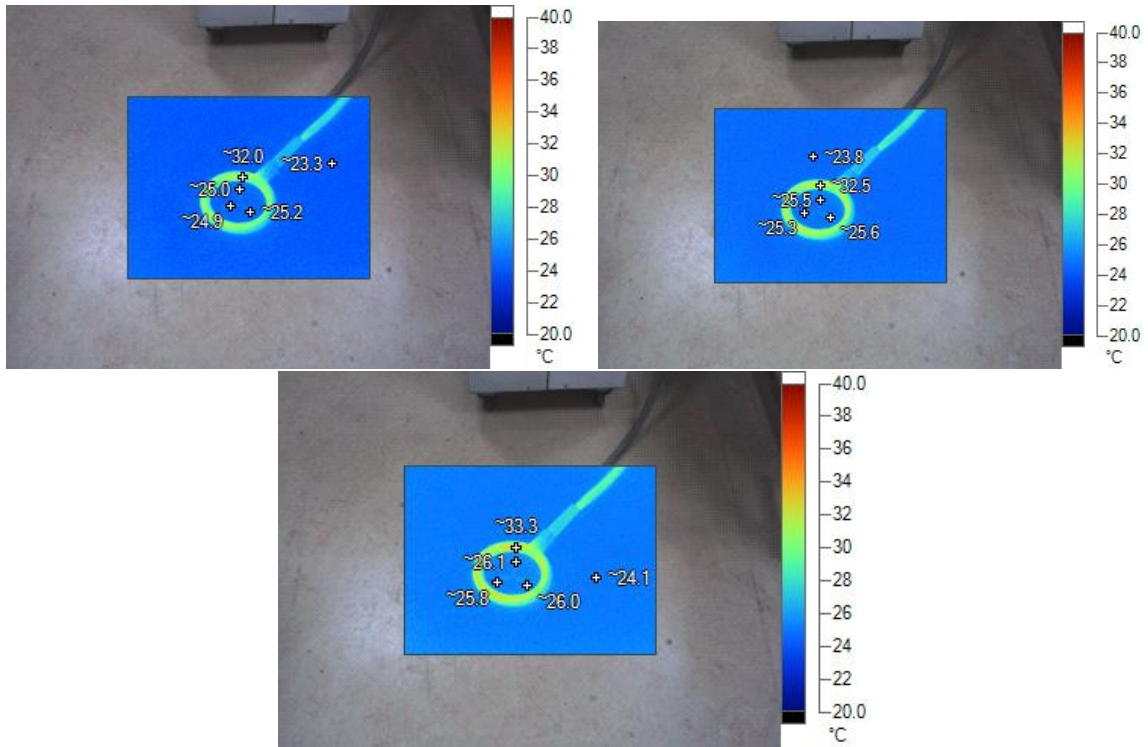
Εικόνα 4.11. Απεικόνιση της θερμότητας των σωματιδίων στον 11^ο κύκλο



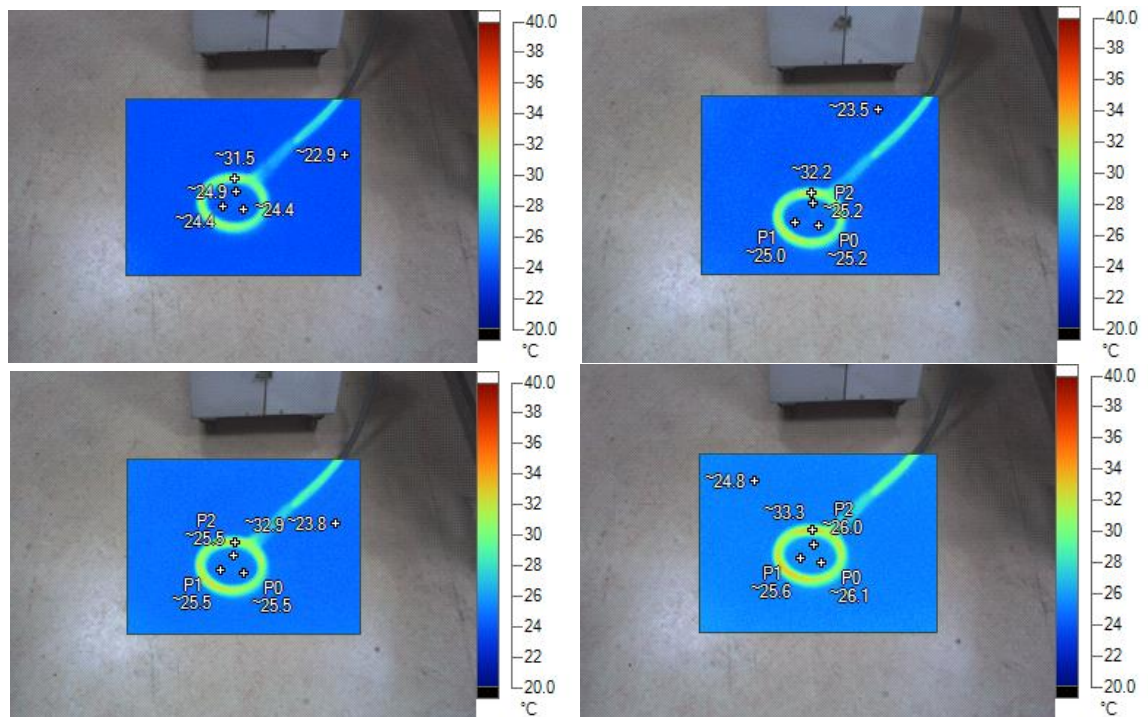
Εικόνα 4.12. Απεικόνιση της θερμότητας των σωματιδίων στον 12^ο κύκλο



Εικόνα 4.13. Απεικόνιση της θερμότητας των σωματιδίων στον 13^ο κύκλο



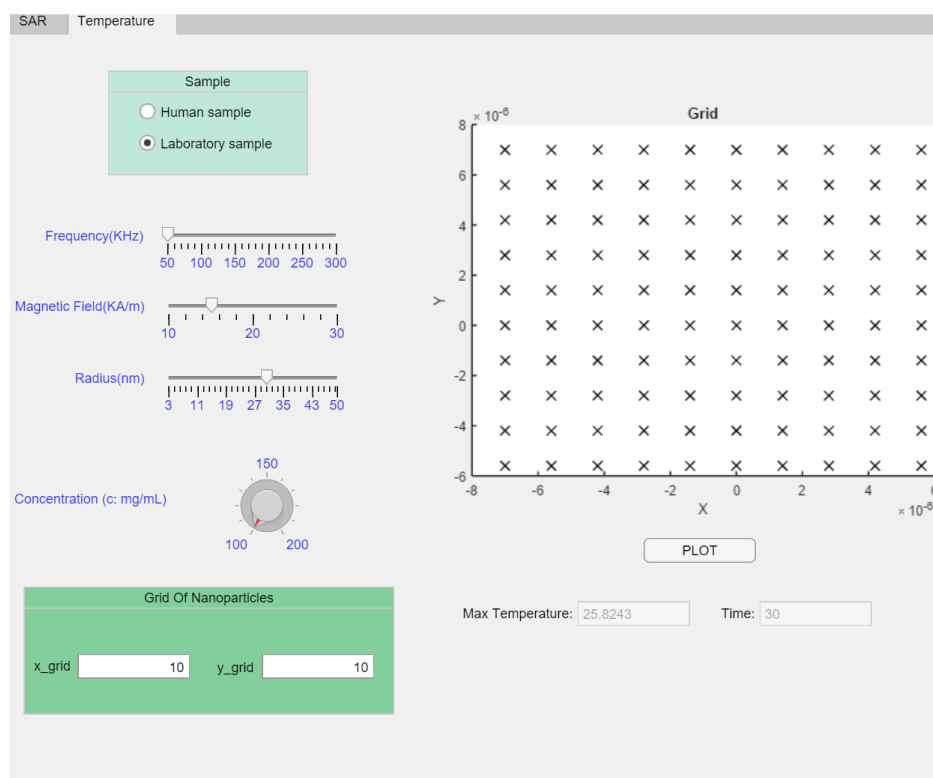
Εικόνα 4.14. Απεικόνιση της θερμότητας των σωματιδίων στον 14^ο κύκλο



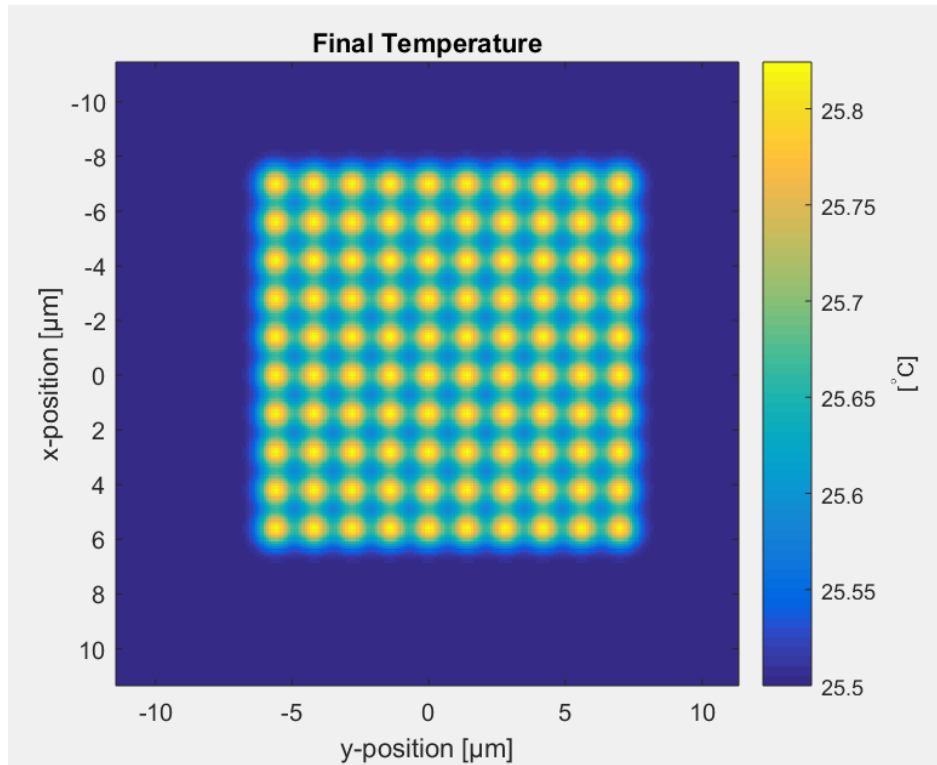
Εικόνα 4.15. Απεικόνιση της θερμότητας των σωματιδίων στον 15^ο κύκλο

Κατά την διάρκεια του πειράματος στα πρώτα λεπτά δεν υπάρχει κάποιο αποτέλεσμα στην εικόνα στην θερμική κάμερα μιας και το δείγμα είχε την θερμοκρασία του δωματίου

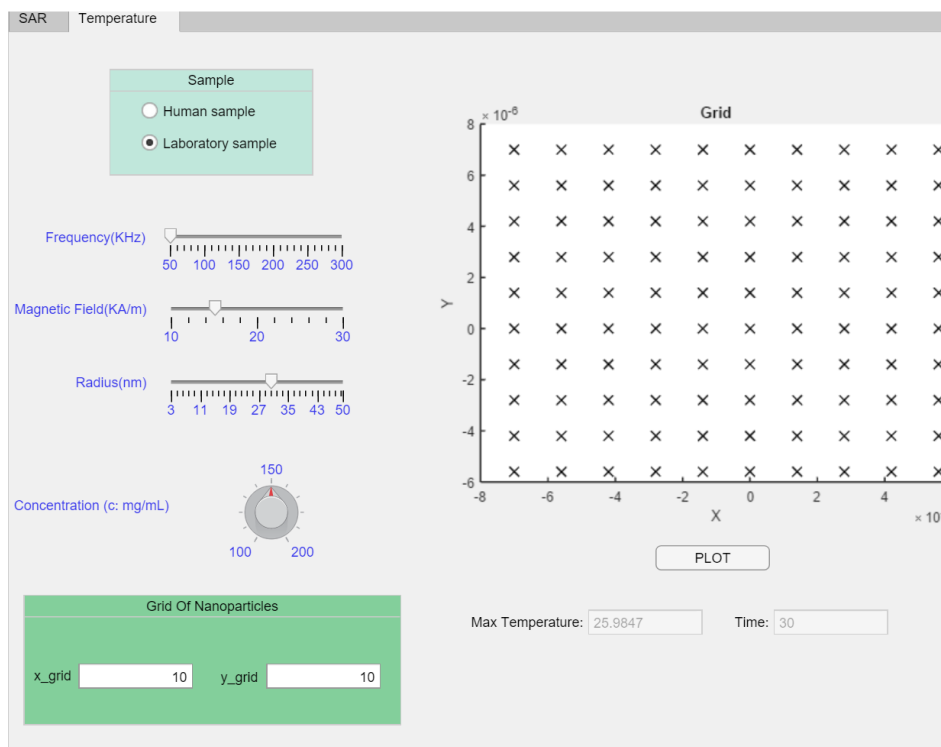
22°C. Μετά από λίγα λεπτά αποτυπώθηκαν τα πρώτα αποτελέσματα όταν πλέον το δείγμα ήταν στους 22,5°C. Μετά από αρκετές επαναλήψεις η θερμοκρασία έφτασε σε μια μέγιστη τιμή περίπου στους 26,2°C. Στον 13^ο κύκλο τα τελικά αποτελέσματα ήταν 26.1°C, 26.3°C και 26.5°C για τις συγκεντρώσεις 100mg/mL, 150mg/mL και 200mg/mL. Ενώ στο τελευταίο κύκλο λειτουργίας πετυχαίνεται μέγιστη τιμή θερμοκρασίας 25.6°C, 26°C και 26.1°C για τις συγκεντρώσεις 100mg/mL, 150mg/mL και 200mg/mL. Επίσης, τα αποτελέσματα αυτά είναι αναμενόμενα με βάση την χαμηλή συχνότητα της γεννήτριας και την μεγάλη διάμετρο των σωματιδίων. Προσθέτοντας στην προσομοίωση τα χαρακτηριστικά των νανοσωματιδίων για τις τρεις αυτές συγκεντρώσεις αλλά και τις τιμές της γεννήτριας μπορεί να γίνει η σύγκριση ανάμεσά τους. Έτσι στις εικόνες 4.3.4, 4.3.5 και 4.3.6 προβάλλεται η προσομοίωση.



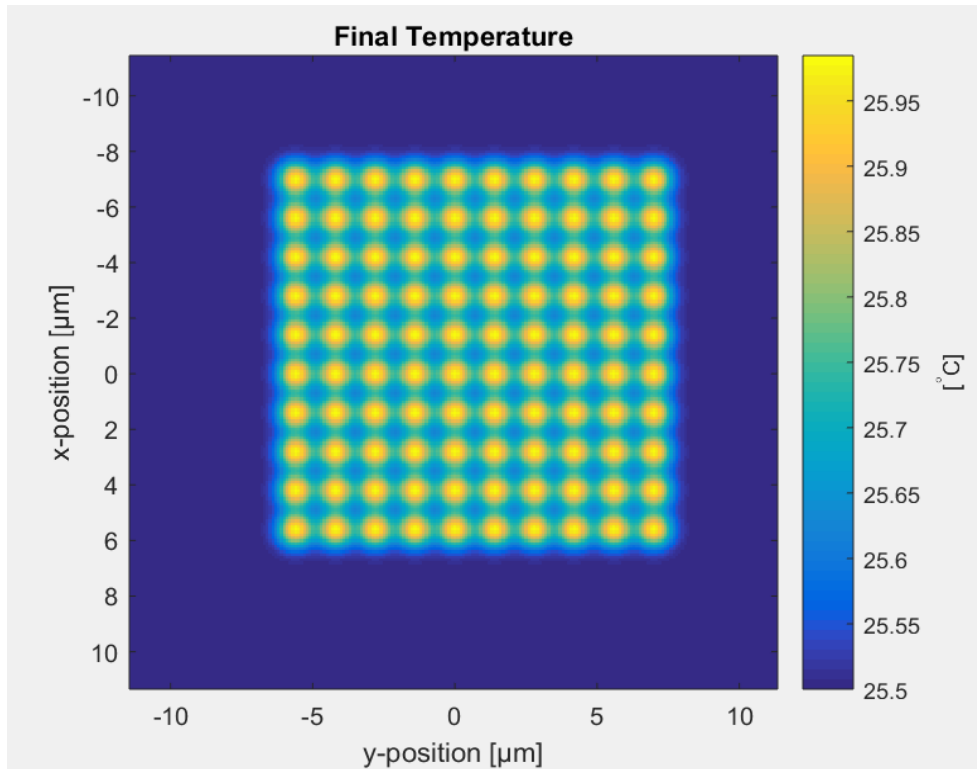
Εικόνα 4.3.4 (α): Χαρακτηριστικά προσομοίωση για $f=50\text{KHz}$, $H=15\text{KA/m}$ και ακτίνα $=30\text{nm}$ για την συγκέντρωση 100mg/mL .



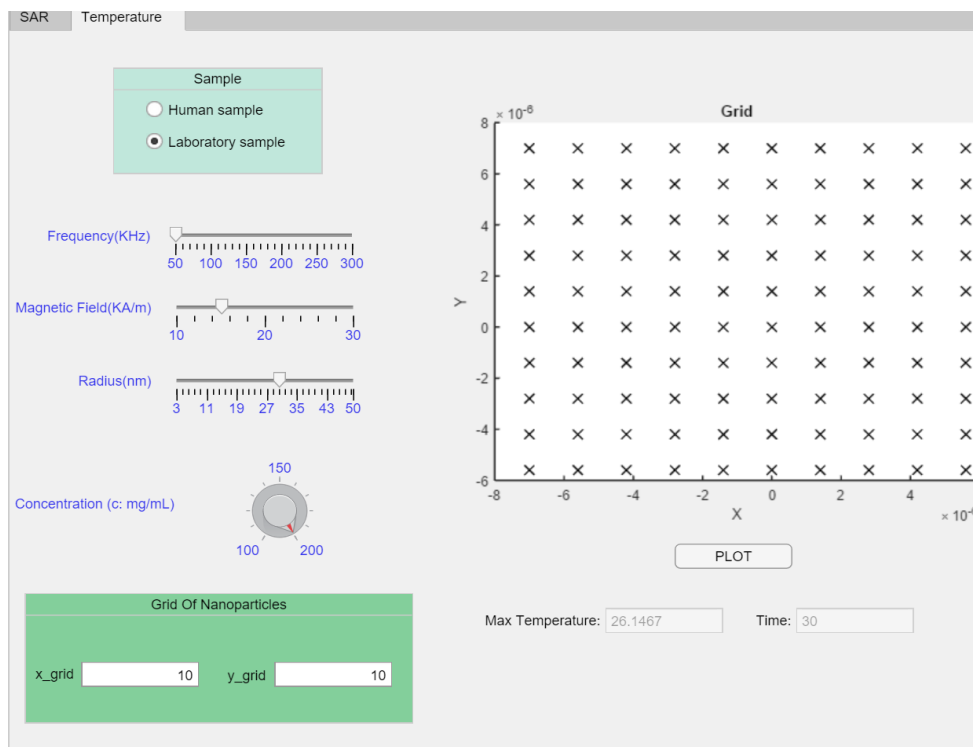
Εικόνα 4.3.4 (β): Προσομοίωση για $f=50\text{KHz}$, $H=15\text{KA/m}$ και ακτίνα $=30\text{nm}$ για την συγκέντρωση 100mg/mL .



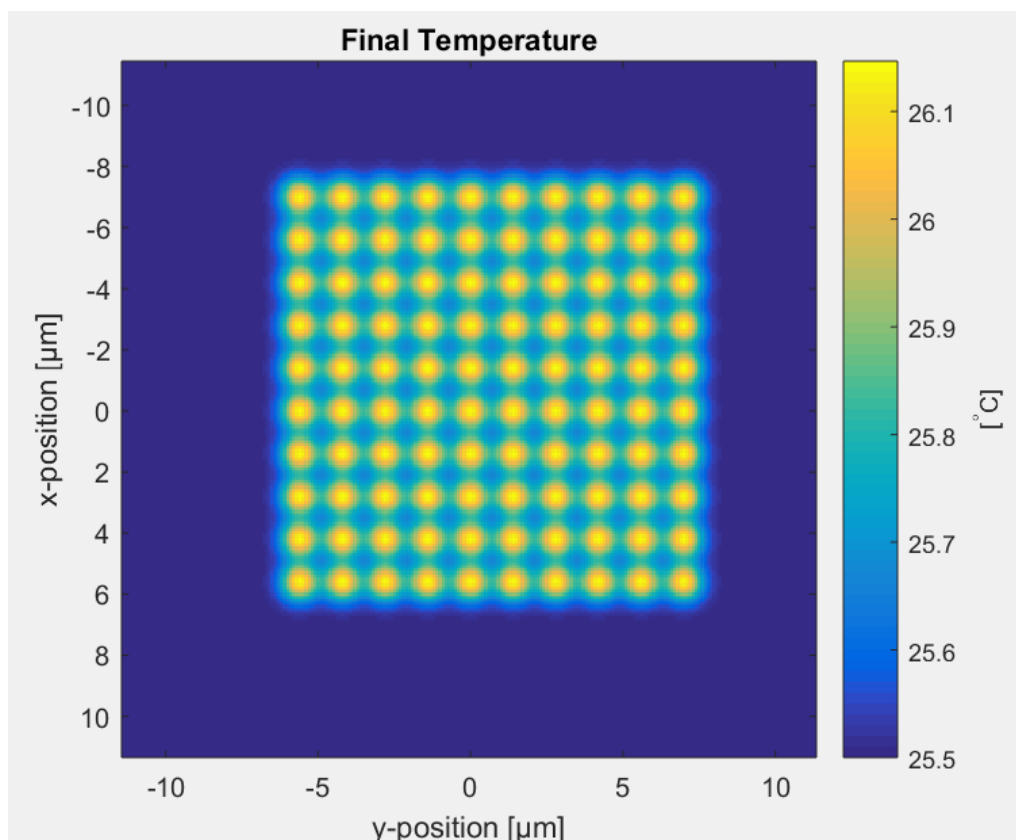
Εικόνα 4.3.5 (α): Χαρακτηριστικά προσομοίωση για $f=50\text{KHz}$, $H=15\text{KA/m}$ και ακτίνα $=30\text{nm}$ για την συγκέντρωση 150mg/mL .



Εικόνα 4.3.5 (β): Προσομοίωση για $f=50\text{kHz}$, $H=15\text{KA/m}$ και ακτίνα $=30\text{nm}$ για την συγκέντρωση 150mg/mL .



Εικόνα 4.3.6 (α): Χαρακτηριστικά προσομοίωση για $f=50\text{kHz}$, $H=15\text{KA/m}$ και ακτίνα $=30\text{nm}$ για την συγκέντρωση 200mg/mL .



Εικόνα 4.3.6 (β): Προσομοίωση για $f=50\text{kHz}$, $H=15\text{KA/m}$ και ακτίνα $=30\text{nm}$ για την συγκέντρωση 200mg/mL .

Συγκρίνοντας τα δύο αποτελέσματα για τον τελευταίο κύκλο οι θερμοκρασίες των δειγμάτων είναι αρκετά κοντά. Συγκεκριμένα στα 100mg/mL είναι μόλις στους 0.2°C διαφορά , στα 150mg/mL στους 0.02°C διαφορά και στα 200mg/mL στους 0.04°C διαφορά, όπως φαίνεται και στον πίνακα 8. Επίσης στον πίνακα 9 βρίσκονται τα αποτελέσματα της προσομοίωσης συγκρίνοντας τα με αυτά του 13^{ου} κύκλου. Σε αυτή την περίπτωση η διαφορά είναι εξίσου μικρή και περίπου ίση με 0.1°C . Επιπλέον, στον πίνακα 10 παρατηρείται η διαφορά της θερμοκρασίας με βάση την προσομοίωση η οποία διαφέρει λίγο σε σχέση με τα πειραματικά αποτελέσματα αλλά βρίσκονται εντός του σφάλματος. Η διαφορά αυτή είναι αναμενόμενη ωστόσο δεν μπορεί να προβλεφθεί με μεγαλύτερη ακρίβεια λόγω της απρόβλεπτης επίδρασης που έχει η συγκέντρωση στον χρόνο χαλάρωσης. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι το μοντέλο του χρόνου χαλάρωσης, που χρησιμοποιείται στη προσομοίωση, ισχύει για ατομικά μη αλληλεπιδρώντα σωματίδια, ωστόσο δεν υπάρχει μοντέλο να προβλέπει με μεγαλύτερη ακρίβεια τον χρόνο αυτό.

Συγκέντρωση(mg/mL)	Τελική Θερμοκρασία 15 ^{ου} κύκλου(°C) (Πειραματικό)	Τελική Θερμοκρασίας(°C) (Προσομοίωση)
100	25.6±0.1	25.86
150	26±0.1	25.98
200	26.1±0.1	26.14

Πίνακας 8: Τελική θερμοκρασίας στα δείγματα από τα πειραματικά αποτελέσματα και την προσομοίωση στον 15^ο κύκλο.

Συγκέντρωση(mg/mL)	Τελική Θερμοκρασία 13 ^{ου} κύκλου(°C) (Πειραματικό)	Τελική Θερμοκρασίας(°C) (Προσομοίωση)
100	26.1±0.1	26
150	26.3±0.1	26.26
200	26.5±0.1	26.6

Πίνακας 9: Διαφορά της θερμοκρασίας στα δείγματα από τα πειραματικά αποτελέσματα και την προσομοίωση στον 13^ο κύκλο.

Συγκέντρωση(mg/mL)	Διαφορά Θερμοκρασίας (Πειραματικό)	Διαφορά Θερμοκρασίας (Προσομοίωση)
100	0.54±0.2	0.32
150	0.6±0.2	0.48
200	0.65±0.2	0.61

Πίνακας 10: Διαφορά της θερμοκρασίας στα δείγματα από τα πειραματικά αποτελέσματα και την προσομοίωση.

Συμπεράσματα και μελλοντικοί στόχοι

Στόχος της εργασίας ήταν η μελέτη του φαινομένου της μαγνητικής υπερθερμίας και ο καθορισμός των χαρακτηριστικών που θα έχουν τα μαγνητικά νανοσωματίδια αλλά και η γεννήτρια του μαγνητικού πεδίου. Στα πλαίσια της διπλωματικής αναπτύχθηκε μια εφαρμογή σε περιβάλλον MATLAB ώστε να γίνει η πρόβλεψη στην αύξηση της θερμοκρασίας και πόσο χρόνο απαιτεί αυτή η διαδικασία. Τα πειραματικά αποτελέσματα από τα πραγματικά νανοσωματίδια ήταν ενθαρρυντικά και αρκετά κοντά στην προσομοίωση μέσω MATLAB. Το γεγονός αυτό καθιστά την προσομοίωση αξιόπιστη. Οπότε μια καλή επιλογή για την υπερθερμία νανοσωματιδίων θα μπορούσε να ήταν σωματίδια μαγκεμίτη με διάμετρο 24nm ,σε συγκέντρωση 20mg/mL και γεννήτρια με συχνότητα $f=200\text{kHz}$ και ένταση πεδίου $H=15\text{KA/m}$. Στο παράδειγμα αυτό η θέρμανση των σωματιδίων φτάνει περίπου στους 48°C σε χρόνο των έξι δευτερολέπτων.

Όσον αφορά την μελλοντική έρευνα, είναι φανερό ότι η υπερθερμία των νανοσωματιδίων μπορεί να συμβάλει για την καλύτερη και πιο εύκολη αντιμετώπιση του καρκίνου του παχέος εντέρου. Αλλά χρειάζονται περισσότερα πειράματα με τα κατάλληλα υλικά και μηχανήματα. Όπως και η ανάγκη τα πειράματα να πραγματοποιηθούν σε πραγματικούς ιστούς και συνθήκες. Το συγκεκριμένο έργο στοχεύει στην συμβολή ενός ολοκληρωμένου καινοτόμου συστήματος το οποίο θα ενσωματώνει τη διάγνωση και τη θεραπεία προκαρκινικών κυττάρων κατά τη διάρκεια της κολonosκόπησης.

Βιβλιογραφία

- [1] Evelien Dekker, Pieter J Tanis, Jasper L A Vleugels, Pashtoon M Kasi, Michael B Wallace: Colorectal cancer, 19–25 October 2019
- [2] Jayne D, Pigazzi A, Marshall H, et al. Effect of robotic-assisted vs conventional laparoscopic surgery on risk of conversion to open laparotomy among patients undergoing resection for rectal cancer: the ROLARR randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 318: 1569–80.
- [3] Taylor FG, Quirke P, Heald RJ, et al. Preoperative high-resolution magnetic resonance imaging can identify good prognosis stage I, II, and III rectal cancer best managed by surgery alone: a prospective, multicenter, European study. *Ann Surg* 2011; 253: 711–19.
- [4] Du D, Su Z, Wang D, Liu W, Wei Z. Optimal interval to surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Colorectal Cancer* 2018; 17: 13–24.
- [5] Σκανδάλη Βασιλική: ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ: Καθ. Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ: 2019
- [6] Wong T, Colombo G, Sonvico F. (2011) Pectin Matrix as Oral Drug Delivery Vehicle for Colon Cancer Treatment, *AAPS PharmSciTech*, 12(1): 201-214
- [7] Breugom AJ, Swets M, Bosset J-F, et al. Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo)radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2015; 16: 200–17.
- [8] Ανέστης Χαραλαμπόπουλος: ΡΙΖΙΚΕΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ ΚΑΙ ΟΡΘΟΥ: Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών:2013
- [9] Z.X. Li, M. Kawashita, N. Araki, M. Mitsumori, M. Hiraoka, M. Doi, Magnetite nanoparticles with high heating efficiencies for application in the hyperthermia of cancer, *Mater. Sci. Eng. C – Mater. Biol. Appl.* 30 (2010) 990–996.
- [10] Jiles, David,. Introduction to magnetism and magnetic materials. Boca Raton. ISBN 978-1-4822-3887-7. 909323904.
- [11] Wangsness, Roald K.; Cloud, Michael J. (1986). Electromagnetic Fields. Wiley. ISBN 978-0-471-81186-2.
- [12] Du Trémolet de Lacheisserie, Étienne; Damien Gignoux; Michel Schlenker (2005). Magnetism: Fundamentals. Springer. pp. 3–6.
- [13] Griffiths, David J. (1998). Introduction to Electrodynamics Free registration required. Prentice Hall.
- [14] Campbell, I. A.; Fert, A.; Jaoul, O. (1970). «The spontaneous resistivity anisotropy in Ni-based alloys». *J. Phys.*
- [15] Parker, Richard H.; Yu, Chenghui; Zhong, Weicheng; Estey, Brian; Müller, Holger (2018-04-13). "Measurement of the fine-structure constant as a test of the Standard Model". *Science*. 360 (6385): 191–195

- [16] Purcell, Edward. p278. *Electricity and Magnetism*, 3rd edition, Cambridge University Press, 2013. 839pp
- [17] L. Neel, *Theorie du Trainage Magnetique des Ferromagnetiques en Grains Fins avec Applications aux Terres Cuites*, *Ann. Geophys.* 5 (1949) 99–136.
- [18] W.F. Brown, *Thermal fluctuations of a single-domain particle*, *Phys. Rev.* 130(1963) 1677–1686.
- [19] Jackson, Roland (21 July 2014). «John Tyndall and the Early History of Diamagnetism». *Annals of Science*: 4. doi:10.1080/00033790.2014.929743. Ανακτήθηκε στις 28 October 2014
- [20] G. L. Miessler and D. A. Tarr “*Inorganic Chemistry*” 3rd Ed, Pearson/Prentice Hall publisher, ISBN 0-13-035471-6.
- [21] Kokila Manchanda” *Magnetic Susceptibilities of Paramagnetic and Diamagnetic Materials*” Dec 20, 2006.
- [22] Matthias B.Jungfleisch, WeiZhang, AxelHoffmann “ *Perspectives of antiferromagnetic spintronics*” Volume 382, Issue 13, 5 April 2018, Pages 865-871
- [23] Andrew J. Giustini, Alicia A. Petryk, [...], and P. Jack Hoopes: *MAGNETIC NANOPARTICLE HYPERTHERMIA IN CANCER TREATMENT: Nano Life*.2010 March-June;1(01n02)
- [24] M.A. Gonzalez-Fernandez, T.E. Torres, M. Andres-Verges, R. Costo, P. de la Presa, C.J. Serna, M.R. Morales, C. Marquina, M.R. Ibarra, G.F. Goya, *Magnetic nanoparticles for power absorption: optimizing size, shape and magnetic properties*, *J. Solid State Chem.* 182 (2009) 2779–2784.
- [25] P. Crespo, R. Litran, T.C. Rojas, M. Multigner, J.M. de la Fuente, J.C. Sanchez-Lopez, M.A. Garcia, A. Hernando, S. Penades, A. Fernandez, *Permanent magnetism, magnetic anisotropy, and hysteresis of thiol-capped gold nanoparticles*, *Phys. Rev. Lett.* 93 (2004).
- [26] A. Brezovich, *Low frequency hyperthermia: capacitive and ferromagnetic thermoseed methods*, in: P.R. Palival, F.W. Hetzel (Eds.), *Medical Physics Monograph*, American Institute of Physics, New York, 1988, pp. 82–111.
- [27] R. Hergt, W. Andra, C.G. d'Ambly, I. Hilger, W.A. Kaiser, U. Richter, H.G. Schmidt, *Physical limits of hyperthermia using magnetite fine particles*, *IEEE Trans. Magn.* 34 (1998) 3745–3754.
- [28] E.C. Stoner, E.P. Wohlfarth, *A mechanism of magnetic hysteresis in hetero-geneous alloys*, *Philos. Trans. R. Soc. London A240* (1947) 559–642.
- [29] J.L. Dormann, L. Bessais, D. Fiorani, *A dynamic study of small interacting particles - superparamagnetic model and spin-glass laws*, *J. Phys. C – Solid State Phys.* 21 (1988) 2015–2034.
- [30] S. Morup, E. Tronc, *Superparamagnetic relaxation of weakly interacting particles*, *Phys. Rev. Lett.* 72 (1994) 3278–3281.
- [31] R. Massart, *Preparation of aqueous magnetic liquids in alkaline and acidic media*, *IEEE Trans. Magn.* 17 (1981) 1247–1248

- [32] R. Hergt, S. Dutz, R. Mueller, M. Zeisberger, Magnetic particle hyperthermia: nanoparticle magnetism and materials development for cancer therapy, *J. Phys. – Condens. Matter* 18 (2006) S2919–S2934.
- [33] E. A. Périgo , G. Hemery , O. Sandre , D. Ortega , E. Garaio, F. Plazaola , F. J. Teran: Fundamentals and advances in magnetic hyperthermia: Article in *Applied Physics Reviews* · November 2015
- [34] Christophe A. Monnier, Federica Crippa, Christoph Geers, Evelyne Knapp, Barbara Rothen-Rutishauser, Mathias Bonmarin, Marco Lattuada, and Alke Petri-Fink: Lock-In Thermography as an Analytical Tool for Magnetic Nanoparticles: Measuring Heating Power and Magnetic Fields : *The Journal of Physical Chemistry C* 2017 121 (48), 27164-27175
- [36] E. Kneller, Theory of the magnetization curve of small crystals, in: H.P.J. Wijn (Ed.), *Encyclopedia of Physics*, Springer-Verlag, New York, 1966, pp. 438–544.
- [37] Alison E. Deatsch, Benjamin A. Evans: Heating efficiency in magnetic nanoparticle hyperthermia: Department of Physics, Elon University, Elon, NC 27244, USA:2013
- [38] Magnetic multi-granule nanoclusters: A model system that exhibits universal size effect of magnetic coercivity , Ji Sung Lee, Jin Myung Cha, Ha Young Yoon, Jin-Kyu Lee & Young Keun Kim, *Scientific Reports*, 5:12135, DOI:10.1038/srep12135
- [39] Labianca R. Nordlinger B. Beretta G.D. Mosconi S. Mandalà M. Cervantes A. Arnold D. (2013) Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Annals of Oncology* 24 (6): vi64–vi72
- [40] Μπακογλίδη Κωνσταντίνου: Επίδραση δομικών και μαγνητικών χαρακτηριστικών στη θερμική απόκριση μαγνητικών νανοσωματιδίων:ΑΠΘ Τμήμα Φυσικής:2011
- [41] C.S.S.R. Kumar, F. Mohammad, Magnetic nanomaterials for hyperthermiabased therapy and controlled drug delivery, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 63 (2011) 789–808.
- [42] Ronald E Rosensweig: Heating Magnetic Fluid with Alternating Magnetic Field: Exxon Research and Engineering Co. (ret.), 34 Gloucester Rd., Summit, NJ 07901, USA
- [43] Anirudh Sharma,Sanem Özayral,Julia S. Caserto,Rosemarie ten Cate,Nicole M. Anders,James D. Barnett,Sri Kamal Kandala,Elizabeth Henderson,Jacqueline Stewart,Eleni Liapi,Michelle A. Rudek,Nicolaas A.P. Franken,Arlene L. Oei,Preethi Korangath,Fred Bunz &Robert Ivkov :Increased uptake of doxorubicin by cells undergoing heat stress does not explain its synergistic cytotoxicity with hyperthermia: *International Journal of Hyperthermia* Volume 36, 2019
- [44] Eneko Garaio, Olivier Sandre, Juan-Mari Collantes Jose Angel Garcia, Stéphane Mornet and Fernando Plazaola: Specific absorption rate dependence on temperature in magnetic field hyperthermia measured by dynamic hysteresis losses (acmagnetometry): Article (PDF Available) in *Nanotechnology* 26(1):015704 · January 2015
- [45] Huang-Wen Huang, Tzyy-Leng Horng: Bioheat Transfer and Thermal Heating for Tumor Treatment: in *Heat Transfer and Fluid Flow in Biological Processes*, 2015
- [46] Marwan Moussa, S. Nahum Goldberg, [...], and Muneeb Ahmed: Effect of thermal dose on heat shock protein expression after radiofrequency ablation with and without adjuvant nanoparticle chemotherapies:*Int JHyperthermia*. 2016 Dec; 32(8):829-841

[47] Γεωργίου Ζορμπά: Σχεδιασμός Θεραπείας για την καρκινοθεραπεία με ραδιοσυχνотικό θερμοκαυτηριασμό:ΑΠΘ Σχολή Θετικών επιστημών τμήμα φυσικής: Νοέμβριος,2014

[48] P. Tartaj, M.D. Morales, S. Veintemillas-Verdaguer, T. Gonzalez-Carreno, C. J. Serna, The preparation of magnetic nanoparticles for applications in biomedicine, J. Phys. D – Appl. Phys. 36 (2003) R182–R197.

Βιβλιογραφία Εικόνων

(1)<https://el.wikipedia.org/wiki/%CE%A3%CE%B9%CE%B4%CE%B7%CF%81%CE%BF%CE%BC%CE%B1%CE%B3%CE%BD%CE%B7%CF%84%CE%B9%CF%83%CE%BC%CF%8C%CF%82>

(2) <https://gre.topbrainscience.com/3267629-tip-1-what-is-the-rule-of-the-left-and-right-hand-in-physics>

(3)<https://eclass.emt.ihu.gr/modules/document/file.php/ED104/%CE%A0%CE%91%CE%A1%CE%91%CE%94%CE%95%CE%99%CE%93%CE%9C%CE%91%CE%A4%CE%91%206%CE%BF%CF%85%20%CE%9A%CE%B5%CF%86%CE%B1%CE%BB%CE%B1%CE%AF%CE%BF%CF%85.pdf>

(4) http://www.irm.umn.edu/hg2m/hg2m_b/~hshg2m_b.html

(5)https://www.wikiwand.com/el/%CE%98%CE%B5%CF%81%CE%BC%CE%BF%CE%BA%CF%81%CE%B1%CF%83%CE%AF%CE%B1_%CE%9A%CE%B9%CF%81%CE%AF

(6) <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128141564000094>

(7) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3859910/>

(8) http://www.irm.umn.edu/hg2m/hg2m_d/hg2m_d.html

(9) https://www.researchgate.net/figure/Neel-Relaxation-and-Brownian-Relaxation_fig9_289717227

(10) <http://ikee.lib.auth.gr/record/309458/files/Babouras-BSc-Oct2019.pdf>

(11) <http://ikee.lib.auth.gr/record/126702/files/GRI-2011-6807.pdf>

(12) <https://www.intechopen.com/books/hyperthermia/diffusion-of-magnetic-nanoparticles-within-a-biological-tissue-during-magnetic-fluid-hyperthermia>

(13) <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304885313007981>

(14) <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/21691401.2014.982802>