

ΔΙΑΤΑΞΗ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΧΩΡΙΚΗΣ ΚΑΤΑΝΟΜΗΣ ΥΠΕΡ-ΠΑΡΑΜΑΓΝΗΤΙΚΩΝ ΝΑΝΟΣΩΜΑΤΙΔΙΩΝ

Νίκος Διακίδης¹, Κλειώ Βόσου¹, Ευάγγελος Χριστοφόρου¹

¹Εργαστήριο Μεταλλογνωσίας, Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο, Ζωγράφου, 15780, Αθήνα, Ελλάδα

e-mail: ndiakidis@gmail.com

Περίληψη

Η προτεινόμενη μέθοδος, η οποία έχει αποτυπωθεί και ως ευρεσιτεχνία, αφορά σε διάταξη και μεθοδολογία μέτρησης της χωρικής κατανομής υπερπαραμαγνητικών νανοσωματιδίων (ΥΠΜΝ) σε κλειστές επιφάνειες και όγκους. Η διάταξη είναι σε θέση και να θερμάνει επιλεκτικά τα ΥΠΜΝ με την μέθοδο της επαγωγικής θέρμανσης.

Λέξεις-Κλειδιά: μαγνητόμετρα, κατανεμημένα υπερ-παραμαγνητικά νανοσωματίδια

Abstract

The proposed method, also depicted as patent, refers to a new device able to measure the spatial distribution of super-paramagnetic nanoparticles (SPAN) in closed surfaces and volumes. The device can selectively over-heat SPANs using inductive heating methods

Keywords: magnetometers, distributed super-paramagnetic nano-particles

1. Εισαγωγή

Οι σημαντικότερες απεικονιστικές τεχνικές χωρικής κατανομής υπερ-παραμαγνητικών νανοσωματιδίων (ΥΠΜΝ) είναι τρεις: η μέθοδος της αξονικής τομογραφίας, η μέθοδος της μαγνητικής τομογραφίας και η μέθοδος μαγνητικής ανάγνωσης.

Η αξονική τομογραφία στηρίζεται στην τεχνική των ακτίνων X. Η πρόσπτωση ακτίνων X σκεδάζεται ή/και απορροφάται από αυτό, ανάλογα της πυκνότητάς του και της σύστασής του, με αποτέλεσμα να είναι δυνατή η (μέχρι ενός βαθμού) μη καταστροφική απεικόνιση των συστατικών της περιοχής που υπόκειται τις ακτίνες X [1].

Η ευαισθησία της μεθόδου είναι βασισμένη στη δυνατότητα διείσδυσης των ηλεκτρομαγνητικών κυμάτων υψηλής συχνότητας από ραδιενεργές πηγές (το μήκος κύματος της εκπεμπόμενης ακτινοβολίας μπορεί να κατέβει στην τάξη της ατομικής ακτίνας ή της παραμέτρου κρυσταλλικού πλέγματος, δηλ. κάποιων Angstrom) ακόμη και στα μεταλλικά υλικά. Όσο μικρότερο το μήκος κύματος τόσο μεγαλύτερο το βάθος διείσδυσης των ακτίνων X στο προς δοκιμή υλικό.

Ο περιορισμός της ευαισθησίας της ραδιογραφίας ακτίνων X είναι η διάθλαση των ηλεκτρομαγνητικών κυμάτων. Η καλύτερη ανάλυση που αναφέρθηκε ποτέ ήταν της τάξης του 1 μm, ενώ η καλύτερη δυνατή ευκρίνεια αξονικού τομογράφου ιατρικής απεικόνισης είναι της τάξης των 10-100 μm.

Έτσι, παρόλο που αυτή η μέθοδος απεικόνισης είναι ευρέως εφαρμόσιμη, πάσχει από την αναλυτική της ικανότητα, η οποία σε καμία περίπτωση δεν μπορεί να ξεπεράσει το μικρονικό επίπεδο.

Υψηλότερη δυνατή ευκρίνεια εξασφαλίζεται με τη χρήση πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR). Ο πυρηνικός μαγνητικός συντονισμός (NMR) είναι η ιδιότητα του

μαγνητικού πυρήνα, σύμφωνα με την οποία η μαγνητική ροπή και οι εφαρμοζόμενοι ηλεκτρομαγνητικοί παλμοί (EM) προκαλούν την απορρόφηση της ενέργειας από τον πυρήνα και την συνεπακόλουθη ακτινοβολία της ενέργειας. Η ενέργεια που ακτινοβολείται πίσω είναι σε μια συγκεκριμένη συχνότητα συντονισμού η οποία βασίζεται στη δύναμη του μαγνητικού πεδίου ή στη φυσική μαγνητική ροπή του πυρήνα. Όλα τα σταθερά ισότοπα τα οποία περιέχουν μονό αριθμό πρωτονίων και/ή νετρονίων έχουν μια φυσική μαγνητική ροπή, με άλλα λόγια ένα μη μηδενικό spin, ενώ όλα τα νουκλίδια με ίσους αριθμούς πρωτονίων νετρονίων έχουν και τα δύο στροβιλισμό 0. Ο περισσότερο κοινά μελετώμενος πυρήνας είναι ^1H , ενώ άλλοι πυρήνες από ισότοπα πολλών άλλων στοιχείων έχουν επίσης μελετηθεί από υψηλού πεδίου φασματοσκοπία NMR. Αν ένα δείγμα είναι τοποθετημένο σε ανομοιομορφο μαγνητικό πεδίο τότε οι συχνότητες συντονισμού του πυρήνα του δείγματος βασίζονται στο πού είναι τοποθετημένο αυτό το πεδίο [2]. Η ιατρική εφαρμογή του πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού είναι ευρέως γνωστή ως απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI) χρησιμοποιώντας κυρίως το πρωτόνιο NMR [3].

Η μέθοδος όμως αποδεικνύεται υπερβολικά ευαίσθητη για τη χαρτογράφηση της κατανομής στο χώρο και της πυκνότητας των μαγνητικών συμπλεγμάτων: στην πραγματικότητα, μετρήσεις MRI γύρω από ανεξάρτητα νανο-σωματίδια μαγνητική επιδεικνύουν μια μαύρη εικόνα που περιβάλλει τα νανο-σωματίδια, με αυτή την εικόνα να είναι αρκετά μεγαλύτερη από το μέγεθος των νανο-σωματιδίων, χωρίς να αντιστοιχεί στο κέντρο του σωματιδίου κατ' ανάγκη.

Έτσι, ενώ η αξονική τομογραφία αποδεικνύεται ως μη ευαίσθητη για την απεικόνιση της κατανομής των ΥΠΜΝ στο χώρο, η μαγνητική τομογραφία αποδεικνύεται ως υπερβολικά ευαίσθητη με αποτέλεσμα να μην είναι σε θέση να απεικονίσει μαγνητική μάζα τόσο «μεγάλη» όση είναι αυτή των ΥΠΜΝ.

Η απουσία μιας διαγνωστικής μεθόδου απεικόνισης της χωρικής κατανομής των καρκινικών κυττάρων σε συνδυασμό με την δυνατότητα εξόντωσης των καρκινικών κυττάρων αποτέλεσε το κίνητρο της παρούσας εφεύρεσης.

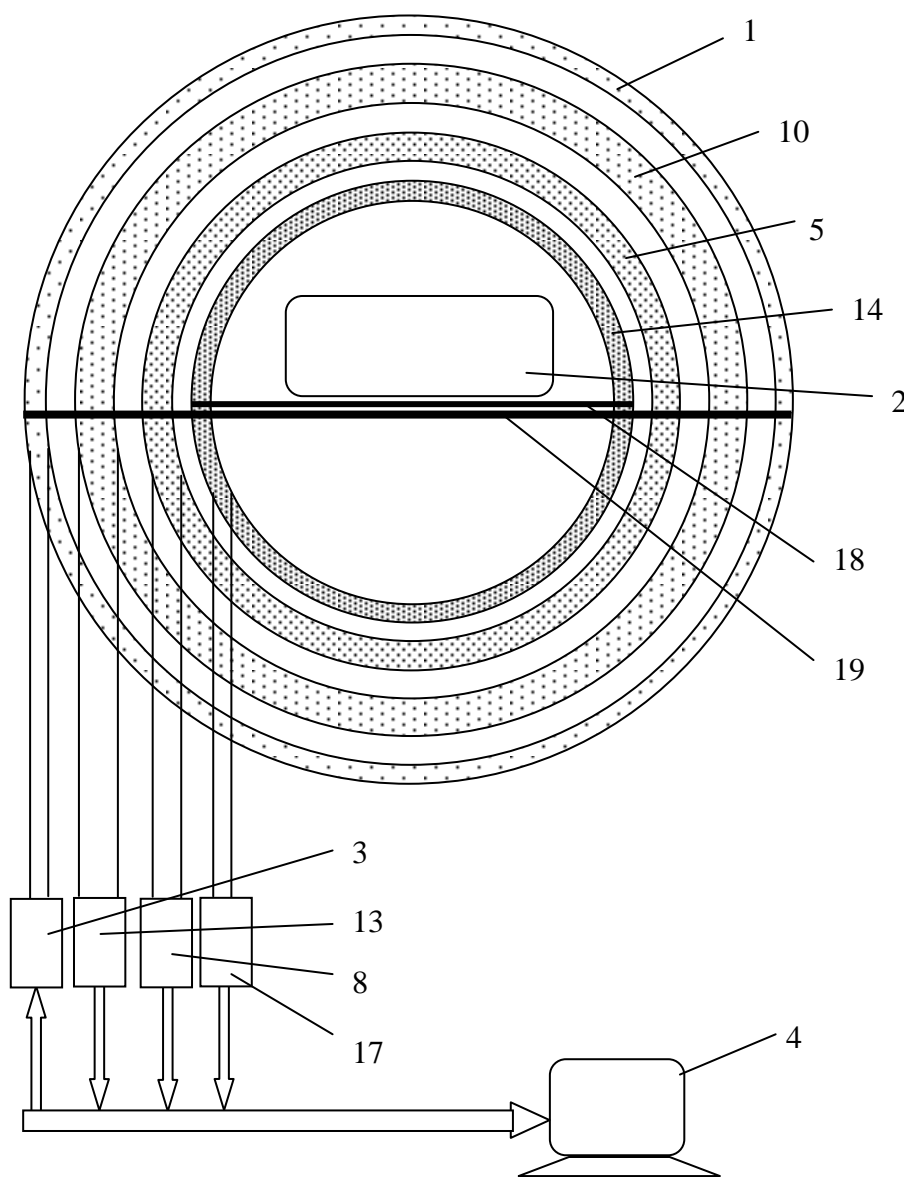
2. Η προτεινόμενη διάταξη

Η προτεινόμενη διάταξη η οποία είναι ικανή να μετρήσει την χωρική κατανομή Υπερ-ΠαραΜαγνητικών Νανοςωματιδίων (ΥΠΜΝ) τα οποία ευρίσκονται προ-τοποθετημένα σε όγκο V, καθώς επίσης και να τα θερμάνει, αποτυπώνεται στο Σχήμα 1 και αποτελείται από:

Υπεραγωγίμο σωληνοειδές πηνίο κυκλικής διατομής (1), αποκαλούμενο σωληνοειδές πηνίο, το οποίο περικλείει τον όγκο V (2) που προαναφέρθηκε, τροφοδοτείται με εναλλασσόμενο ρεύμα $I(t)$ με τροφοδοτικό ισχύος (3) το οποίο ελέγχεται από ηλεκτρονικό υπολογιστή (4), δημιουργώντας εναλλασσόμενο πεδίο $H(t)$ στον άξονα του πηνίου, ήτοι κάθετα στην κυκλική διατομή του πηνίου,

Διάταξη Αξονικής Μαγνητομετρίας (ΔΑΜ) (5) η οποία ευρίσκεται εντός του σωληνοειδούς πηνίου (1) που περικλείει τον όγκο V (2) στον οποίο είναι προ-τοποθετημένα τα ΥΠΜΝ και η επιφάνειά της είναι παράλληλη με την επιφάνεια του σωληνοειδούς πηνίου (1), και όπως αναλυτικά αποτυπώνεται στο Σχήμα 2, αποτελείται από υπεραγωγίμο σύρμα (6) το οποίο διαμορφώνεται σε ανοικτό κύκλο, τα δύο άκρα του οποίου συγκολλούνται με υπεραγωγίμες συγκολλήσεις (7) με τα δύο υπεραγωγίμα άκρα αισθητήρα μαγνητικού πεδίου τύπου SQUID (ήτοι υπεραγωγίμης κβαντικής διάταξης παρεμβολής – Superconducting QUantum Interference Device – SQUID [4]) με ευαισθησία 0.1 fTHz^{-1} (8), σε τρόπο ώστε να διαμορφώσουν κυκλικό κλειστό

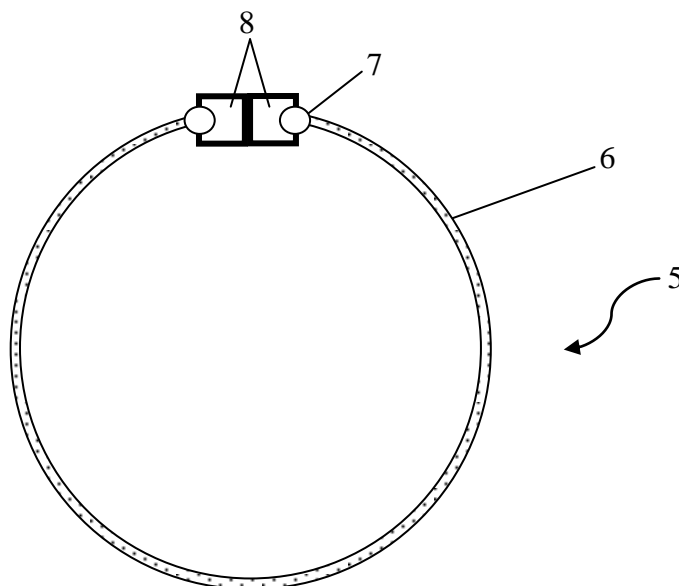
υπεραγώγιμο ηλεκτρικό κύκλωμα μέτρησης του αριθμού των μαγνητόνων του Bohr που διέρχονται κάθετα από το εσωτερικό του, όπου οι μετρήσεις του αριθμού των μαγνητόνων του Bohr με την μετρητική διάταξη (9) που διέρχονται κάθετα από το εσωτερικό της ΔΑΜ (5) αποθηκεύονται στον ηλεκτρονικό υπολογιστή (4),



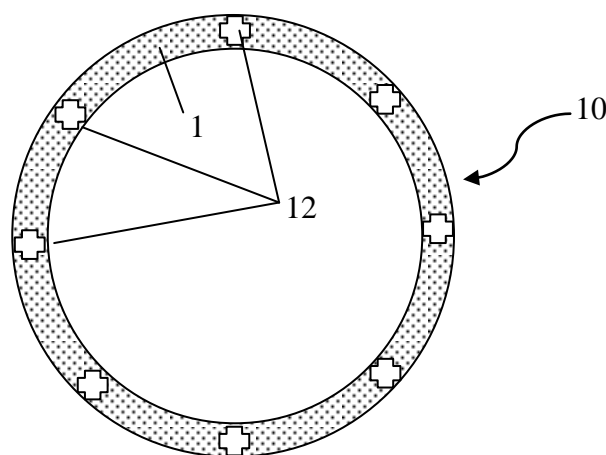
Σχήμα 1. Η προτεινόμενη διάταξη μέτρησης χωρικής κατανομής

Διάταξη ΠΕΡΙΣΤΡΟΦΙΚΗΣ ΜΑΓΝΗΤΟΜΕΤΡΙΑΣ (ΔΙΠΙΕΜ) (10), η οποία ευρίσκεται εντός του σωληνοειδούς πηνίου (1) και κατά προτίμηση περικλείει την ΔΑΜ (5) και η επιφάνειά της είναι παράλληλη με την επιφάνεια του σωληνοειδούς πηνίου (1) και με την επιφάνεια της ΔΑΜ (5), και όπως αναλυτικά αποτυπώνεται στο Σχήμα 3, αποτελείται από περιστρεφόμενο μη αγώγιμο δακτύλιο κυκλικής διατομής (11), ο οποίος δακτύλιος διαθέτει πλήθος τρισδιάστατων αισθητήρων μαγνητικού πεδίου τύπου SQUID (12) με ευαισθησία σε κάθε άξονα 0.1 fTHz^{-1} , όπου οι μετρήσεις του αριθμού των μαγνητόνων

του Bohr με την μετρητική διάταξη (13) που διέρχονται κάθετα από το εσωτερικό του ΔΑΜ αποθηκεύονται στον ηλεκτρονικό υπολογιστή (4),



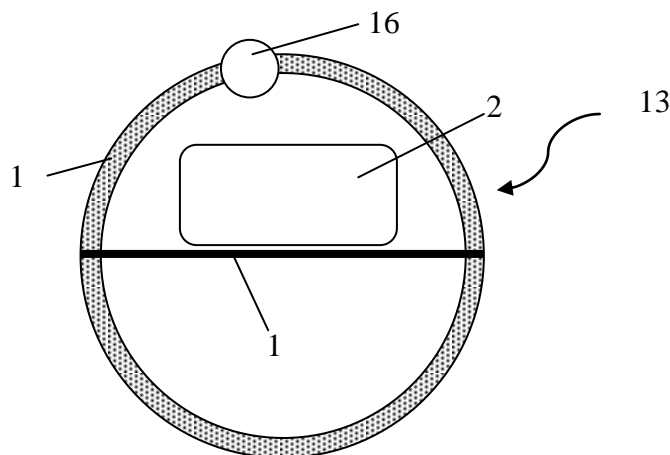
Σχήμα 2. Η διάταξη του υπεραγώγιμου δακτυλίου



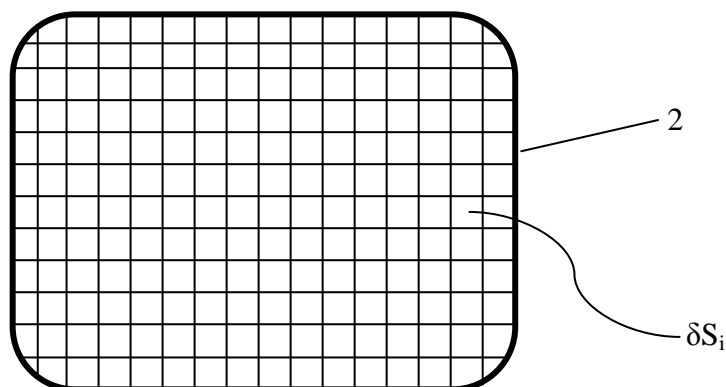
Σχήμα 3. Η διάταξη περιφερειακών μαγνητομέτρων

Διάταξη Προσδιορισμού της Περιβάλλουσας Επιφάνειας (ΔΠΠΕ) του όγκου V (14), η οποία ευρίσκεται εντός του σωληνοειδούς πηνίου (1), της ΔΠΠΕΜ (10) και της ΔΑΜ (5), και που αναλυτικά αποτυπώνεται στο Σχήμα 4, διαθέτει μη αγώγιμο περιστρεφόμενο κυκλικό δακτύλιο (15), η επιφάνεια του οποίου είναι παράλληλη με την επιφάνεια του σωληνοειδούς πηνίου (1), της ΔΑΜ (5) και της ΔΠΠΕΜ (10), στον οποίο τοποθετείται αισθητήρας μέτρησης (16) της περιβάλλουσας επιφάνειας του όγκου V (2), ο οποίος μπορεί να είναι είτε κάμερα με κατάλληλο μετρητικό σύστημα και λογισμικό ή διάνυσμα αισθητήρων γεινίαςσης (proximity sensor) με κατάλληλο μετρητικό σύστημα (17) και λογισμικό, όπου η μετρούμενη πληροφορία αποθηκεύεται στον ηλεκτρονικό υπολογιστή (4), σε τρόπο ώστε να αναπαράγεται με το προαναφερθέν κατάλληλο λογισμικό η περιβάλλουσα επιφάνεια του όγκου V. Η ΔΠΠΕ (14) μπορεί να μετακινηθεί με διάταξη

μετατόπισης (18) στον άξονα του σωληνοειδούς πηνίου (1), ο οποίος άξονας είναι ο ίδιος με τον άξονα της ΔΠΕΜ (10) και τον άξονα της ΔΑΜ (5),
 Διάταξη μετατόπισης (19) που μετακινεί ταυτόχρονα το σωληνοειδές πηνίο (1), την ΔΠΕΜ (10) και την ΔΑΜ (5), διατηρώντας σταθερή την σχετική θέση του σωληνοειδούς πηνίου (1), της ΔΠΕΜ (10) και της ΔΑΜ (5).



Σχήμα 4. Διάταξη μέτρησης τομής



Σχήμα 5. Η προς μέτρηση επιφάνεια ή τομή όγκου

3. Περιγραφή λειτουργίας

Η διάταξη μετρά την χωρική κατανομή των ΥΠΙΜΝ τα οποία ευρίσκονται προ-τοποθετημένα στον όγκο V , ως εξής:

ι) Ο υπό μέτρηση όγκος V τοποθετείται εντός του σωληνοειδούς πηνίου (1), η ΔΠΠΕ (14) κινείται κατά μήκος του όγκου V (2) με ίσα βήματα δx , μετρώντας την εκάστοτε περιβάλλουσα επιφάνεια του όγκου V , S_i , και στην συνέχεια απομακρύνεται από την περιοχή της μέτρησης. Τα βήματα δx και η εκάστοτε περιβάλλουσα επιφάνεια S_i , καθορίζουν τον εκάστοτε απειροελάχιστο όγκο δV_i , στον οποίο θα μετρηθεί στην συνέχεια η χωρική κατανομή των ΥΠΙΜΝ τα οποία ευρίσκονται προ-τοποθετημένα στον απειροελάχιστο όγκο δV_i .

ιι) η κάθε περιβάλλουσα επιφάνεια S_i χωρίζεται με κάναβο (ήτοι κάθετες και παράλληλες νοητές γραμμές) σε απειροελάχιστες ίσες επιφάνειες δS_i , όπως δείχνεται στο Σχήμα 5. Η κάθε απειροελάχιστη επιφάνεια δS_i σε συνδυασμό με το εκάστοτε βήμα δx δημιουργεί

έναν απειροελάχιστο όγκο dV_i . Η μέτρηση της χωρικής κατανομής των ΥΠΜΝ γίνεται με βάση την μέτρηση των ΥΠΜΝ σε κάθε όγκο dV_i . Ο όγκος dV_i θεωρείται ότι διαθέτει κβαντισμένο αριθμό ΥΠΜΝ. Αν ο μέγιστος μετρήσιμος αριθμός των ΥΠΜΝ σε κάθε όγκο dV_i είναι δN_{\max} , τότε η μέτρηση κανονικοποιείται κατά δN_{\max} . Κατά συνέπεια, η διακριτική ικανότητα μέτρησης στον όγκο dV_i σε ΥΠΜΝ είναι $\delta N_{\max}/2^n$ και η κανονικοποιημένη διακριτική ικανότητα μέτρησης στον όγκο dV_i σε ΥΠΜΝ είναι 2^{-n} , όπου n ακέραιος αριθμός (1, 2, 3, ...). Η κανονικοποιημένη μέτρηση ανάγεται σε δυαδικούς αριθμούς με πλήθος ψηφίων που είναι ίσο με n . Έτσι, για $n=1$ η κανονικοποιημένη μέτρηση θα είναι 0 ή 1, για $n=2$ η κανονικοποιημένη μέτρηση θα είναι 00 ή 01 ή 10 ή 11, για $n=3$ η κανονικοποιημένη μέτρηση θα είναι 000 ή 001 ή 010 ή 011 ή 100 ή 101 ή 110 ή 111. Σε κάθε περίπτωση η αβεβαιότητα μέτρησης θεωρείται $\pm \delta N_{\max}/2^n$ και η αβεβαιότητα κανονικοποιημένης μέτρησης θεωρείται $\pm 2^{-(n+1)}$.

ii) Το σύστημα του σωληνοειδούς πηνίου (1), της ΔΑΜ (5) και της ΔΠΕΜ (10) μετακινείται κατά μήκος του όγκου V με ίσα βήματα δx . Σε κάθε μετατόπιση δx , το σωληνοειδές πηνίο (1) τροφοδοτείται με εναλλασσόμενη τάση μικρής συχνότητας f , κατά προτίμηση μικρότερης του 1 Hz, ικανής να προκαλέσει πεδίο που θα προσανατολίσει οριζοντιοστάτα (quasi-statically) τα ΥΠΜΝ στον άξονα X . Έτσι, μετράται κατ' αρχήν ο αριθμός του συνόλου των ΥΠΜΝ στον κάθε απειροελάχιστο όγκο dV_i με την ΔΑΜ (5). Στην συνέχεια η ΔΠΕΜ (10) περιστρέφεται με απειροελάχιστο γωνιακό βήμα $\delta\varphi$ (π.χ. $\delta\varphi$ μικρότερο των $0,1^\circ$) κατά ακέραια πολλαπλάσια των 360° με συχνότητα μικρότερη από το $\frac{1}{2}$ της f και οι μετρήσεις των τρισδιάστατων αισθητήρων μαγνητικού πεδίου SQUID (12) αποθηκεύονται στον ηλεκτρονικό υπολογιστή (4). Το μετρούμενο μαγνητικό πεδίο από κάθε ροπή \mathbf{m} κάθε όγκου dV_i σε κάθε σημείο του περιστρεφόμενου δακτυλίου δίνεται από τον τύπο:

$$H(\rho, \varphi) \cong \frac{3x(\mathbf{m} \cdot \mathbf{x}) - mx^2}{x^5}$$

Όπου x η απόσταση του όγκου dV_i από τον αισθητήρα (με έντονα στοιχεία αποτυπώνεται το διάνυσμα και με απλά στοιχεία το μέτρο του διανύσματος). Οι μετρήσεις αυτές της ΔΠΕΜ (10) είναι απαλλαγμένες από μαγνητικά πεδία που δεν προκαλούνται από την ύπαρξη των ΥΠΜΝ, διότι τα αναιρεί το σωληνοειδές πηνίο (1), δημιουργώντας μαγνητικό πεδίο ίσο και αντίθετο από αυτά. Σε κάθε περίπτωση αυτή η πληροφορία (χρονικά μεταβαλλόμενο μαγνητικό πεδίο) μπορεί να φιλτράρεται και να αφαιρείται πριν την αποθήκευση της πληροφορίας στον ηλεκτρονικό υπολογιστή (4). Οι μετρήσεις αυτές, δηλαδή το βήμα $\delta\varphi$ και ο αριθμός των ακέραιων περιστροφών κατά 360° μπορεί να είναι τόσες όσες απαιτούνται για την ακριβέστερη μέτρηση του αριθμού των ΥΠΜΝ στον κάθε όγκο dV_i . Η διαδικασία αυτή επαναλαμβάνεται για κάθε μετατόπιση δx .

iii) Η αποθηκευμένη πληροφορία του τρισδιάστατου μαγνητικού πεδίου από την ΔΠΕΜ (10) σε συνδυασμό με την μέτρηση του συνολικού αριθμού των ΥΠΜΝ στον όγκο dV_i από την ΔΑΜ (5), επιτρέπει τον προσδιορισμό της χωρικής κατανομής των ΥΠΜΝ στον όγκο dV_i με υπολογιστικές τεχνικές σύγκλισης. Σύμφωνα με τις τεχνικές αυτές, η αποδεκτή χωρική τοποθέτηση του συνολικού αριθμού των ΥΠΜΝ στην μετρούμενη διατομή S_i και στον όγκο dV_i , είναι εκείνη η χωροθέτηση που δίνει υπολογισμένες τιμές μαγνητικών πεδίων στις διάφορες γωνίες $\delta\varphi$ στα SQUID (12) του δακτυλίου (11), οι κανονικοποιημένες τιμές των οποίων διαφέρουν το πολύ κατά $\pm 2^{-(n+1)}$ από τις αντίστοιχες μετρούμενες.

iiii) Αν η χωρική κατανομή των ΥΠΜΝ σε κάθε όγκο dV_i , είναι τέτοια που κρίνεται αναγκαία, για τον οποιοδήποτε λόγο, η θέρμανση των ΥΠΜΝ, τότε το σωληνοειδές πηνίο (1) μεταφέρει ρεύμα $I(t)$ υψηλής συχνότητας ώστε να θερμάνει επαγωγικά τα

ΥΠΜΝ και μετατρέπεται σε Σύστημα Επαγωγικής Θέρμανσης (ΣΕΘ). Η συχνότητα του υψίσυχνου ρεύματος επαγωγικής θέρμανσης $I(t)$ μπορεί να είναι τέτοια ώστε να μην θερμαίνει το υπόλοιπο όγκο V εκτός των ΥΠΜΝ. Για την περίπτωση που ο όγκος V (2) είναι οργανικός, και αποτελείται σε μεγάλο μέρος από νερό και κατά συνέπεια θερμαίνεται επαγωγικά με συχνότητα της τάξης των 3 GHz, η συχνότητα επαγωγικής θέρμανσης του σωληνοειδούς πηνίου (1) είναι κατά προτίμηση της τάξης των 10 kHz – 1000 kHz, ώστε να θερμαίνονται επιλεκτικά τα ΥΠΜΝ και όχι τα άλλα οργανικά μέρη, καθώς επίσης και το νερό του υπόλοιπου όγκου V (2).

Τα σχόλια στην προτεινόμενη μεθοδολογία έχουν ως εξής:

Η ΔΑΜ (5) είναι σε θέση να μετρά τον αριθμό των μαγνητόνων του Bohr που διέρχονται ανά πάσα χρονική στιγμή από το εσωτερικό του υπεραγωγίου δακτυλίου και ενδεχομένως χωρίς την χρήση του σωληνοειδούς πηνίου (1): δεδομένου ότι τα ΥΠΜΝ ευρίσκονται πάντα σε κατάσταση κόρου, και ο προσανατολισμός τους είναι στους εύκολους άξονες μαγνήτισης του ΥΠΜΝ, είναι δυνατός ο υπολογισμός του συνόλου των ΥΠΜΝ στη κάθε νοητή γραμμή, λαμβάνοντας υπόψη την στατιστική κατανομή του προσανατολισμού των σε σχέση με τους εργαστηριακούς καρτεσιανούς άξονες, θεωρώντας τυχαία την κατανομή του προσανατολισμού του κάθε ΥΠΜΝ σε σχέση με τον άξονα της ΔΑΜ. Σε κάθε περίπτωση η χρήση εξωτερικού μαγνητικού πεδίου προσανατολίζει τα ΥΠΜΝ στον άξονα μέτρησης και κάνει ευκολότερη την ακριβή μέτρηση του συνολικού αριθμού των ΥΠΜΝ.

Στα ΥΠΜΝ δεν υφίστανται το πρόβλημα της μαγνητικής σύζευξης μεταξύ νανοσωματιδίων.

Το πρόβλημα της παρεμβολής της επακόλουθης (προσκειμένης) τομής μπορεί να επιλυθεί με τη χρήση παράλληλων ΔΑΜ (5) και ΔΠΕΜ (10): μετρώντας την ακτινική και εφαπτομενικές συνιστώσες και κινώντας τη συνδεσμολογία κατά μήκος του σώματος υπό μέτρηση, μπορεί να καταγραφεί και διακριθεί η απόκριση διαφορετικών τομών.

4. Μια προτεινόμενη εφαρμογή

Η προτεινόμενη διάταξη μπορεί να χρησιμοποιηθεί και στην αξιόπιστη διάγνωση και σταδιοποίηση κακοηθειών με καινοτόμο ηλεκτρομαγνητική τεχνική, η οποία επιτρέπει την μέτρηση συγκεντρώσεων κακοήθων κυττάρων μεγέθους της τάξης των $100 \mu\text{m}^3$ με την μέτρηση της χωρικής κατανομής αγκιστρωμένων ΥΠΜΝ στα κακοήθη κύτταρα, καθώς επίσης και την επιλεκτική εξόντωση των καρκινικών κυττάρων με τεχνικές ηλεκτρο-μαγνητικής υπερθέρμανσης των προαναφερθέντων αγκιστρωμένων ΥΠΜΝ στα κακοήθη κύτταρα.

Η στοχευμένη αντικαρκινική θεραπεία αποσκοπεί στην καταπολέμηση των καρκινικών κυττάρων επιτρέποντας στους υγιείς ιστούς να μείνουν ανεπηρέαστοι από την επίδραση των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων. Το μεγαλύτερο πρόβλημα που υπάρχει με τα αντικαρκινικά φάρμακα είναι το στενό θεραπευτικό τους εύρος που έχει σαν αποτέλεσμα σημαντική οξεία και αθροιστική τοξικότητα για τους υγιείς ιστούς.

Τα ΥΠΜΝ χρησιμοποιούνται ακριβώς για να διευκολύνουν τη μεταφορά των αντικαρκινικών φαρμάκων επιλεκτικά στα καρκινικά κύτταρα. Διάφορα είδη ΥΠΜΝ έχουν χρησιμοποιηθεί σε προ-κλινικές και *in vitro* μελέτες με στόχο την αύξηση της μεταφοράς και αποδέσμευσης των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων στα καρκινικά κύτταρα με ταυτόχρονη μείωση της κυτταροτοξικότητας μέσω της περιορισμένης έκθεσης των υγιών κυττάρων στο φάρμακο.

Μελέτες έχουν δείξει ότι η τεχνική MRI δεν είναι σε θέση να διακρίνει τα νανοσωματίδια λόγω της σχετικά μεγάλης μαγνητικής ροπής τους [5].

Νεοκλής Χατζηγεωργίου¹, Δημήτριος Κοσσυβάκης¹, Ευάγγελος Χριστοφόρου¹, ¹Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο

Μέτρηση μαγνητικής υπογραφής με χρήση τρισδιάστατων αισθητήρων μαγνητοαντίστασης

Για την εφαρμογή της προτεινόμενης μεθόδου χρειάζεται στην επικόλληση ΥΠΜΝ στο καρκινικό κύτταρο μέσω της αγκύρωσης κατάλληλων πρωτεϊνών (υποδοχείς των οποίων υπερεκφράζονται στην κυτταρική μεμβράνη των καρκινικών κυττάρων) στην επιφάνεια του κυττάρου. Οι εν λόγω πρωτεΐνες επικολλούνται (με σταθερούς ομοιοπολικούς δεσμούς) στην επιφάνεια του ΥΠΜΝ με την παρεμβολή μιας οργανικής νανο-αλυσίδας και στην συνέχεια εισέρχονται ενέσιμα στην κυκλοφορία του αίματος. Το υλικό της οργανικής νανο-αλυσίδας είναι βιο-συμβατό και καλύπτει ολόκληρο το ΥΠΜΝ. Εκτός από τα μόρια προσδέτες που θα βοηθούν στην επιλεκτική στόχευση των ΥΠΜΝ στα καρκινικά κύτταρα, στην επιφάνεια των ΥΠΜΝ μπορούν να επικολλώνται και άλλα μόρια, όπως φθορίζουσες ουσίες (για μορφολογική παρατήρηση της in vivo κατανομής τους), φάρμακα (για παράδειγμα αντικαρκινικά που μπορεί να λειτουργούν συνεργικά με τα ΥΠΜΝ), ή/και ενισχυτές διαπεράσεως (μόρια που αυξάνουν την διαπεράση των σωματιδίων διαμέσου βιολογικών μεμβρανών), ώστε να είναι ακόμα περισσότερο λειτουργικά.

Δεδομένου ότι ένα καρκινικό κύτταρο διαθέτει δύο τάξεις μεγέθους περισσότερους υποδοχείς από ότι ένα υγιές κύτταρο (αναλογία 1:K, όπου $K > 100$), η κυκλοφορία του αίματος και οι νανοδιαστάσεις του συμπλόκου επιτρέπουν αρχικά την εξαγγειώσή τους μέσω των πόρων που υπάρχουν στα ατελή αγγεία που αιματώνουν καρκινικούς όγκους (σφαιρικά σωματίδια διαμέτρου έως 200nm μπορούν να περνούν μέσα από τέτοιες ατέλειες, λόγω του φαινομένου της αυξημένης διαπερατότητας και συγκράτησης EPR – enhanced permeability and retention που εμφανίζουν οι καρκινικοί όγκοι) και την επικόλλησή τους μέσω της πρωτεΐνης στα καρκινικά κύτταρα που υπερεκφράζουν υποδοχείς της πρωτεΐνης, σε ένα χρονικό διάστημα σαφώς μικρότερο της μιας ώρας. Κατά συνέπεια ο αριθμός των ΥΠΜΝ σε ένα καρκινικό κύτταρο είναι K φορές μεγαλύτερος από ότι σε ένα υγιές. Δεδομένου ότι οι διαστάσεις ενός καρκινικού κυττάρου είναι k φορές μεγαλύτερες από αυτές του υγιούς, η χωρική κατανομή των ΥΠΜΝ σε ένα καρκινικό κύτταρο είναι περίπου K/k φορές μεγαλύτερος από ότι σε ένα υγιές κύτταρο. Δεδομένου ότι συνήθως $K > 100$ και $k = 3-5$, συνεπάγεται ότι η χωρική κατανομή των ΥΠΜΝ σε ένα καρκινικό κύτταρο είναι περίπου 20-30 φορές μεγαλύτερη απ' ότι σε ένα υγιές.

Η προτεινόμενη καινοτομία συνδυάζει σύστημα μέτρησης της χωρικής κατανομής ΥΠΜΝ σε νοητές τομές του ανθρώπινου σώματος με πλάτος δx , καθώς επίσης και το σύστημα υπερθέρμανσης των ΥΠΜΝ. Η διάσταση δx χωρίς την άρση της γενικότητας του παραδείγματος αποτελεί ενδεχομένως την διάσταση του εικονοστοιχείου (pixel) της προτεινόμενης απεικόνισης. Κατά συνέπεια, ο κύβος διαστάσεων δx^3 χωρίς την άρση της γενικότητας του παραδείγματος αποτελεί τον στοιχειώδη όγκο dV_i απεικόνισης της κατανομής των ΥΠΜΝ στην νοητή τομή του ανθρώπινου σώματος.

Η υπό μέτρηση νοητή τομή του ανθρώπινου σώματος χωρίζεται σε ίσους όγκους δx^3 ($=dV_i$). Οι όγκοι $\delta x^3 = V_H$ που περιέχουν κυρίως υγιή κύτταρα θα έχουν μαγνήτιση m_H και οι όγκοι $\delta x^3 = V_C$ που περιέχουν καρκινικά κύτταρα θα έχουν μαγνήτιση $m_C = (K/k)m_H$. Στόχος είναι ο προσδιορισμός της χωρικής κατανομής των V_C .

Το σύστημα και ο αλγόριθμος μέτρησης της χωρικής κατανομής ΥΠΜΝ σε νοητές τομές του ανθρώπινου σώματος πλάτους δx αποτελεί συνδυασμό της αξονικής και της περιστροφικής μαγνητομετρίας, όπως προαναφέρθηκε, κάνοντας χρήση δυαδικής λογικής: οι απειροελάχιστοι όγκοι dV_i θα αποτελούνται κυρίως είτε από υγιή ή από κακοήθη κύτταρα.

Αυτές οι μετρήσεις, επιτρέπουν τον προσδιορισμό του αριθμού της θέσης των όγκων V_H και V_C , με την χρήση αλγορίθμου προσέγγισης οριακών συνθηκών. Μια ενδεικτική, αλλά

όχι αποκλειστική ή προτιμητέα, μέθοδος αλγορίθμου προσέγγισης οριακών συνθηκών από τις πολλές που υπάρχουν, όπως προαναφέρθηκε, είναι η υπολογιστική μέθοδος Monde Carlo.

Η ευαισθησία της μεθόδου στηρίζεται στην ικανότητα μέτρησης καρκινικού όγκου V_C . Η δυσμενέστερη θέση του καρκινικού όγκου είναι στην μέγιστη πιθανή απόστασή του από τον αισθητήρα. Η θέση αυτή θεωρείται ίση με 0.5 m δεδομένης της απαίτησης του δακτυλίου μέτρησης να μπορεί να φιλοξενήσει ασθενείς με μεγάλη υπό χαρακτηρισμό διατομή σώματος. Θεωρώντας την μαγνήτιση μονήρους καρκινικού όγκου 1 mm^3 (V_C) ίση με 10^{-4} Am^2 , όπως αυτό μετρήθηκε εργαστηριακά και αποδεικνύεται θεωρητικά, τότε το πεδίο που προκαλεί σε απόσταση 0.5 m ισούται με:

$$H(V_C) \cong \frac{10^{-4} \text{ Am}^2}{\left(\frac{1}{2}\right)^3 m^3} = 8 \times 10^{-4} \frac{\text{A}}{\text{m}} = 10^{-9} \text{ T}$$

Κατά συνέπεια η απαιτούμενη ευαισθησία μέτρησης για καρκινικό όγκο με την εν λόγω μέθοδο είναι της τάξης των 10 nT. Δεδομένου ότι οι προτεινόμενοι αισθητήρες SQUID έχουν ευαισθησία 0.1 fTHz^{-1} ($=10^{-16} \text{ T}$), η μέγιστη δυνατή μετρητική ευαισθησία, αποτυπωμένη σε όγκο καρκινικού κυττάρου V_C , δV_C , είναι:

$$\delta V_C \cong \frac{10^{-16} \text{ T}}{10^{-9} \text{ T}} \text{ mm}^3 = 100 \times 10^{-9} \text{ mm}^3 = 100 \mu\text{m}^3$$

Κατά συνέπεια είναι δυνατός ο χωρικός προσδιορισμός καρκινικών όγκων της τάξης των $100 \mu\text{m}^3$. Σημειώνεται ότι η μέτρηση καρκινικών όγκων διαστάσεων $10 \mu\text{m} \times 10 \mu\text{m} \times 10 \mu\text{m}$ ($=1000 \mu\text{m}^3$) θεωρείται ιδιαίτερα σημαντική και δεν έχει προλάβει να κάνει μετάσταση.

Μια τέτοια μέτρηση, εν γένει, παρόλο που απαιτεί ακριβή σημειακά μαγνητόμετρα 3-d και ένα μεγάλο αριθμό υπολογιστικής δύναμης, μπορεί να προσφέρει μονοτονική λύση της θέσης και του μεγέθους διαφόρων μαγνητικών ροπών στα όρια της τομής.

Το σωληνοειδές πηνίο (1) είναι και το σύστημα επαγωγικής θέρμανσης (ΣΕΘ). Το υψίσυχο ρεύμα με το οποίο τροφοδοτείται το ΣΕΘ, θερμαίνει από απόσταση επιλεκτικά μόνο τα ΥΠΜΝ, διότι λόγω της συχνότητας επαγωγικής θέρμανσης δεν επηρεάζονται οργανικοί δεσμοί και δεσμοί υδρογόνου. Κατά συνέπεια, η αύξηση της θερμοκρασίας στα υγιή κύτταρα, είναι ελάχιστη ($\Delta T < 2^\circ \text{C}$) λόγω του μικρού αριθμού των προσδεδεμένων ΥΠΜΝ σε αυτά. Σε αντίθεση, τα καρκινικά κύτταρα εξοντώνονται λόγω της μεγάλης αύξησης θερμοκρασίας ($\Delta T > 50^\circ \text{C}$) σ' αυτά. Στην συνέχεια είναι δυνατός ο έλεγχος της χωρικής κατανομής καρκινικών κυττάρων, με τις μεθόδους που προαναφέρθηκαν.

Οι κύκλοι μετρήσεων και θέρμανσης είναι δυνατόν να επαναλαμβάνονται μέχρις ότου εκλείψουν τα καρκινικά κύτταρα. Τα απελευθερωμένα νανοσωματίδια από την διαδικασία θέρμανσης απομακρύνονται με την διαδικασία απομάκρυνσης του προσδέτη. Δεδομένου ότι η προτεινόμενη αισθητήρια διάταξη είναι σε θέση να διακρίνει μεταβολές μαγνήτισης της τάξης της μαγνητόνης του Bohr, θεωρείται ικανή για μη παρεμβατικό έλεγχο σε πειραματόζωα. Λαμβάνοντας λοιπόν υπόψη την ανάγκη μη παρεμβατικού ελέγχου στα πειραματόζωα, με την προτεινόμενη διάταξη και μέθοδο (ΔΑΜ), γίνεται δυνατή η ανίχνευση του αριθμού των ΥΠΜΝ σε περιεχόμενο δείγμα αίματος που λαμβάνεται από το αίμα των πειραματόζωων (από την ουρά τους). Για την εν λόγω εφαρμογή η μέθοδος ανάγεται σε μέθοδο αναφοράς με σημαντική μείωση της δαπάνης στις δοκιμές φαρμάκων σε πειραματόζωα (in-vivo μετρήσεις).

5. Βιβλιογραφία

- [1] Hallouard F., N Anton, P Choquet, A Constantinesco, T Vandamme, Iodinated blood pool contrast media for preclinical X-ray imaging applications – A review, *Biomaterials*, 31, pp. 6249-6268, 2010
- [2] José V. Manjón, Pierrick Coupé, Antonio Buades, Vladimir Fonov, D. Louis Collins, Montserrat Robles, Non-local MRI upsampling, *Medical Image Analysis*, Volume 14, pp. 784-792, 2010
- [3] Barcena C., A.K. Sra, G.S. Chaubey, C. Khemtong, J.P. Liu, J. Gao, Zinc ferrite nanoparticles as MRI contrast agents, *Chem. Commun. (Camb.)* (2008) 2224–2226
- [4] Juhani Dabek, Panu T. Vesänen, Koos C.J. Zevenhoven, Jaakko O. Nieminen, Raimo Sepponen, Risto J. Ilmoniemi, SQUID-sensor-based ultra-low-field MRI calibration with phantom images: Towards quantitative imaging, *Journal of Magnetic Resonance*, Volume 224, pp 22-31, 2012
- [5] K. Yamada, Recent Applications of Solid-State ^{17}O NMR, *Annual Reports on NMR Spectroscopy*, Volume 70, pp. 115-158, 2010