ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΑΒΕΒΑΙΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΣΦΑΛΜΑΤΟΣ ΤΗΣ ΘΕΡΜΙΚΗΣ ΑΠΟΔΟΣΗΣ ΜΑΓΝΗΤΙΚΩΝ ΝΑΝΟΣΩΜΑΤΙΔΙΩΝ

Αντώνιος Μακρίδης[1], Ειρήνη Μυρόβαλη[1], Δέσποινα Σακελλάρη[1], Μαυροειδής Αγγελακέρης[1]
[1]Τμήμα Φυσικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, 54124 Θεσσαλονίκη, Ελλάδα
e-mail: anmakrid@physics.auth.gr

Περίληψη
Η μαγνητική υπερθερμία νανοσωματιδίων είναι μια ελάχιστα επεμβατική μέθοδος αντιμετώπισης του καρκίνου, η οποία σε συνδυασμό με ήδη υπάρχοντα θεραπευτικά σχήματα όπως η χημειοθεραπεία και ραδιοθεραπεία μπορεί να επιφέρει εντυπωσιακά αποτελέσματα με μειωμένες δόσεις θεραπευτικής αγωγής. Η βασική ιδέα της μεθόδου στηρίζεται στο γεγονός ότι τα καρκινικά κύτταρα είναι περισσότερο ευαίσθητα σε θερμοκρασιακές μεταβολές σε σχέση με τα υγιή. Τα μαγνητικά νανοσωματίδια ως παράγοντες υπερθερμίας μπορούν είτε να εκχέονται απευθείας στα καρκινικά κύτταρα είτε να οδηγούνται σε αυτά μέσω της κυκλοφορίας του αίματος ενώ υπό την επίδραση εναλλασσόμενου μαγνητικού πεδίου απελευθερώνουν τοπικά θερμότητα (ανεβάζοντας την τοπική θερμοκρασία από 41 ως -45 ^{0}C, εξαναγκάζοντας με αυτόν τον τρόπο τα καρκινικά κύτταρα στο θάνατο (μέσω της απόπτωσης. Ο δείκτης του ρυθμού ειδικών απωλειών (SLP: Specific Loss Power Index) εκφράζει ποσοτικά τη θερμική απόδοση των μαγνητικών νανοσωματιδίων και η ορθότητα της μέτρησης του αποτελεί σημαντικό κριτήριο για την αξιολόγηση της μεθόδου. Την τελευταία δεκαετία, έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στην απόδοση των θερμικών επιδόσεων των νανοσωματιδίων από πολλές ερευνητικές ομάδες, ενώ παράλληλα, έχουν προταθεί διάφορες πειραματικές συνθήκες καθώς και μέθοδοι προσδιορισμού του δείκτη του ρυθμού ειδικών απωλειών. Ωστόσο, ο δείκτης αυτός εξαιτίας του πολυπαραμετρικού του χαρακτήρα επηρεάζεται σημαντικά από πειραματικές και υπολογιστικές παραμέτρους που εισάγουν σφάλματα στην αποτίμηση της τελικής του τιμής. Στη μελέτη αυτή, καταγράφονται και προσδιορίζονται οι κύριες πηγές αβεβαιότητας που συμμετέχουν στη μέτρηση της θερμικής απόδοσης. Πιο συγκεκριμένα, εξετάζεται η συνεισφορά των πολλών σε αριθμό και διαφορετικών στη φύση τους παραμέτρων που υπεισέρχονται κατά την πειραματική διαδικασία. Οι παραπάνω κατηγοριοποιούνται σε τέσσερις μεγάλες κατηγορίες: τα νανοσωματίδια, τις πειραματικές συνθήκες, τη μέτρηση και την τελική αποτίμηση του θερμικού αποτελέσματος. Σε αυτές περιλαμβάνονται οι μαγνητικές ιδιότητες όπως επίσης η συγκέντρωση και ο όγκος που αφορούν τα νανοσωματίδια, η χρήση διαφορετικών θερμικών μονώσεων αλλά και δοκιμαστικών σωλήνων διαφορετικού σχήματος και υλικού καθώς και το σημείο καταγραφής της θερμοκρασίας του δείγματος που σχετίζονται με την κατηγορία της μέτρησης, η επιλογή πηνίων μέτρησης διαφορετικής γεωμετρίας καθώς και η επιλογή διαφορετικών συχνοτήτων και εξωτερικών εναλλασσόμενων μαγνητικών πεδίων που αφορούν τις συνθήκες. Η μελέτη της αβεβαιότητας κατά τη μέτρηση της θερμικής απόδοσης μαγνητικών νανοσωματιδίων είναι απαραίτητη για την πραγματοποίηση της μαγνητικής υπερθερμίας νανοσωματιδίων στην κλινική πρακτική, καθώς συμβάλλει σημαντικά στη διασφάλιση της ποιότητας της θεραπείας.

Λέξεις-Κλειδιά: αβεβαιότητα, θερμική απόδοση, μαγνητικά νανοσωματίδια, SLP

Absract

Magnetic particle hyperthermia is currently under clinical trials as a least-invasive alternative modality in cancer treatment in conjunction with standard methodologies such as chemo- and/or radiotherapy. Its principle relies on the fact that cancer cells are more vulnerable than normal cells in regional temperature changes. Therefore, magnetic nanoparticles acting as hyperthermia agents may be injected either directly or via blood stream to cancer cells, and under alternating magnetic field, release heat locally and achieve surrounding temperatures within the range 41-45 ^{o}C and lead cancer cells to death (via apoptosis). Measurement of specific loss power of magnetic nanoparticles is crucial to assert their heating potential in magnetic hyperthermia. Within the last decade, there has been a significant progress in magnetic nanoparticles' specific heat functionality by many research groups, while optimal experimental conditions along with notable determination methods of the specific loss power in magnetic hyperthermia have been widely proposed until now. However, the quantitative measurements of the specific loss power suffer from diverse in-house, important, uncertainties due to their multiparametric nature. In this work, definition and recording of each possible uncertainty source, taking part in magnetic hyperthermia measurement, is analyzed. The parameters affecting the overall heating efficiency may be categorized in four separate groups; sample (properties, concentration and volume), conditions (field amplitude, frequency and homogeneity), measurement (temperature recording and vessel characteristics) and estimation (error in loss power), that contribute separately in the final heating efficiency outcome. The specific loss power parameters and their associated uncertainties analysis presented in this work is expected to serve as a significant guide for performing highly efficient and completely safe magnetic particle hyperthermia protocols.

Keywords: Uncertainty, heating efficiency, magnetic nanoparticles, SLP

1. Εισαγωγή

Η μαγνητική υπερθερμία είναι μια υποσχόμενη μέθοδος θεραπείας του καρκίνου, η οποία προς το παρόν εφαρμόζεται σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες, όπως η χημειοθεραπεία και η ραδιοθεραπεία. Είναι μια μέθοδος υπερθέρμανσης των καρκινικών κυττάρων, όπου προκαλείται ένα έντονο τοπικό θερμικό σοκ μεταξύ των 41 και 45 ^{0}C που οδηγεί ένα σημαντικό ποσοστό τους στο θάνατο. Η χρήση της γίνεται μέσω μαγνητικών νανοσωματιδίων (ΜΝ) οξειδίων του σιδήρου, όπως ο μαγνητίτης (Fe_3O_4) και ο μαγκεμίτης (γ-Fe_2O_3), που όταν βρεθούν κάτω από την επίδραση ενός χρονικά μεταβαλλόμενου ηλεκτρομαγνητικού πεδίου στο εύρος των ραδιοσυχνοτήτων (10-1000 kHz), μπορούν να προκαλέσουν τοπική αύξηση της θερμοκρασίας. Σε κάθε περίπτωση, είναι σημαντικό τα ΜΝ να παρουσιάζουν βέλτιστη θερμική απόδοση ώστε να παράγουν τη μέγιστη δυνατή θερμική ενέργεια για δεδομένη ένταση εναλλασσόμενου μαγνητικού πεδίου και δεδομένη συχνότητα ώστε να επιτυγχάνεται το βέλτιστο θερμικό αποτέλεσμα με τη μικρότερη δυνατή δόση [1].

Με βάση τα παραπάνω, η εκτίμηση των μαγνητοθερμικών ιδιοτήτων των ΜΝ καθίσταται ιδιαιτέρως σημαντική. Ωστόσο, το γεγονός ότι οι περισσότερες πειραματικές μελέτες γίνονται υπό μη αδιαβατικές συνθήκες (το υπό μελέτη σύστημα ανταλλάσσει θερμότητα με το περιβάλλον καθ' όλη τη διαδικασία της μέτρησης), χωρίς όμως αυτό να λαμβάνεται υπόψιν στην τελική αποτίμηση της θερμικής απόδοσης

των ΜΝ αφενός μπορεί να μειώσει την αξιοπιστία του τελικού θερμικού αποτελέσματος αλλά και να οδηγήσει σε μη ασφαλή συμπεράσματα από τη σύγκριση αποτελεσμάτων από διαφορετικά εργαστήρια και διατάξεις. Καθώς η μαγνητική υπερθερμία νανοσωματιδίων αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη μέθοδο, χρειάζεται η τυποποίηση της διαδικασίας της θερμικής απόδοσης συνυπολογίζοντας τις πηγές αβεβαιότητας τόσο στο πειραματικό όσο και στο υπολογιστικό μέρος, μέσω της λεπτομερούς αξιολόγησης των καλύτερων μέσων μέτρησης των μαγνητοθερμικών ιδιοτήτων των ΜΝ αλλά και των πειραματικών σφαλμάτων που εμφανίζονται.

Πιο συγκεκριμένα, στη μελέτη αυτή παρουσιάζονται πειραματικά αποτελέσματα της θερμικής απόδοσης ΜΝ που έχουν προηγουμένως χαρακτηριστεί αναλυτικά δομικά και μαγνητικά. Ο κύριος στόχος της μελέτης αυτής αποτελεί η περιγραφή όλων των πιθανών παραγόντων που μπορούν να επηρεάσουν και να επιδράσουν στο τελικό θερμικό αποτέλεσμα, ποσοτικοποιώντας παράλληλα την αβεβαιότητα της κάθε μέτρησης και πως αυτή αθροίζεται στον τελικό υπολογισμό.

2. Μεθοδολογία

2.1 Μαγνητικά Νανοσωματίδια

Για τους σκοπούς της εργασίας αυτής χρησιμοποιήθηκαν δύο διαφορετικά συστήματα σφαιρικών μαγνητικών νανοσωματιδίων μαγνητίτη (Fe_3O_4). Το πρώτο σύστημα με μέσο μέγεθος νανοσωματιδίων τα 20 nm είναι ένα εμπορικό σκεύασμα της εταιρίας NanoComposix που παρουσιάζει υπερπαραμαγνητική συμπεριφορά, δηλαδή δεν εμφανίζει υστέρηση σε θερμοκρασία δωματίου [2]. Το δεύτερο σύστημα με μέσο μέγεθος 40 nm εμφανίζει σιδηριμαγνητική συμπεριφορά σε θερμοκρασία δωματίου, αποτελείται από νανοσωματίδια που συντέθηκαν με τη μέθοδο της υδατικής συγκαταβύθισης αλάτων του τρισθενούς και δισθενούς σιδήρου κάτω από αλκαλικές συνθήκες σε υψηλή θερμοκρασία [3].

2.2 Πείραμα μαγνητικής υπερθερμίας

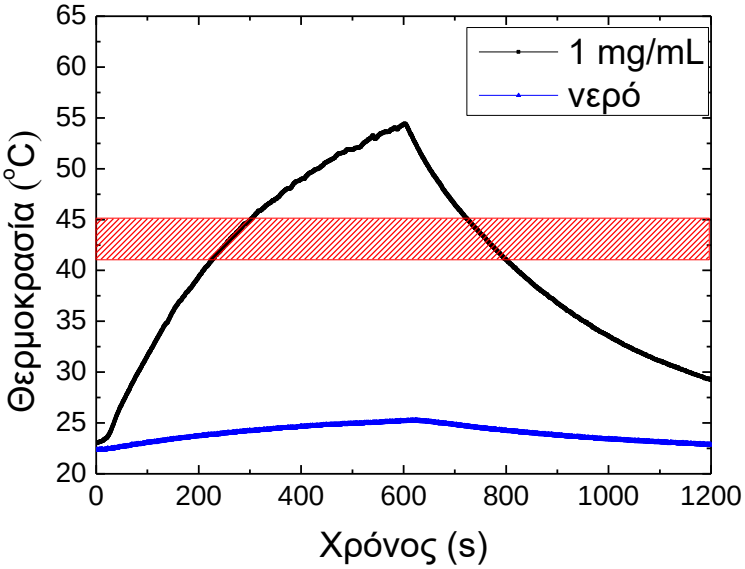
Για τη διεξαγωγή των πειραμάτων μαγνητικής υπερθερμίας χρησιμοποιήθηκαν τρεις διαφορετικές διατάξεις επαγωγικής θέρμανσης. Πιο συγκεκριμένα, με τις διατάξεις αυτές μελετάται ο ρυθμός ειδικών απωλειών των ΜΝ χρησιμοποιώντας συχνότητες στο εύρος των ραδιοσυχνοτήτων (από 100 kHz έως 1MHz). Τα τρία αυτά επαγωγικά συστήματα (το σύστημα: SPG-10: Ultrahigh Frequency Induction Heating Machine από την Shuangping Corporation, το σύστημα 1.2 kW Easyheat της Ambrell και το MagneTherm επαγωγικό σύστημα θέρμανσης της Nanotherics) επιτρέπουν την εφαρμογή μαγνητικών πεδίων έντασης έως και 24 kA/m αλλά και τη δυνατότητα χρήσης διαφορετικών συνδυασμών επαγωγικών πηνίων, συχνοτήτων και εντάσεων μαγνητικού πεδίου. Η θερμοκρασιακή αύξηση καταγράφηκε με τη βοήθεια οπτικής ίνας (ακρίβεια ±0.5 °C) η οποία τοποθετούνταν στο εσωτερικό του μαγνητικού εναιωρήματος, ενώ η χρονική διάρκεια κάθε μέτρησης επιλέχθηκε να είναι στα 20 λεπτά (10 λεπτά θέρμανση + 10 λεπτά ψύξη). Εδώ είναι σημαντικό να σημειώσουμε ότι κατά τη διάρκεια της πειραματικής μέτρησης οι ανταλλαγές θερμότητας με το περιβάλλον (είτε μέσω του θερμότερου επαγωγικού πηνίου είτε μέσω του ψυχρότερου περιβάλλοντος αέρα) μπορούν να επιδράσουν στο τελικό θερμικό αποτέλεσμα, μια επίδραση που μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικές αποκλίσεις στην ποσοτικοποίηση της θερμικής απόδοσης.

Ο ρυθμός ειδικών απωλειών (SLP: Specific Loss Power) είναι μια ποσότητα που περιγράφει την ενέργεια που αποδίδεται ανά γραμμάριο μαγνητικού υλικού του

υλικού (W/g) και είναι ανάλογος της αρχικής κλίσης της καμπύλης θέρμανσης (εικόνα 1) του πειράματος μαγνητικής υπερθερμίας:

$$SLP = C\left(\frac{V_s}{m_{MN}}\right)\left(\frac{\Delta T}{\Delta t}\right) \quad (1)$$

όπου C η ειδική θερμοχωρητικότητα του κολλοειδούς (για χαμηλές συγκεντρώσεις νανοσωματιδίων ο όρος αυτός είναι ίσος με τη θερμοχωρητικότητα όλου του μέσου), $\left(\frac{\Delta T}{\Delta t}\right)$ η αρχική κλίση της καμπύλης θέρμανσης, V_s ο όγκος του δείγματος και m_{MN} η μάζα των MN στο δείγμα.



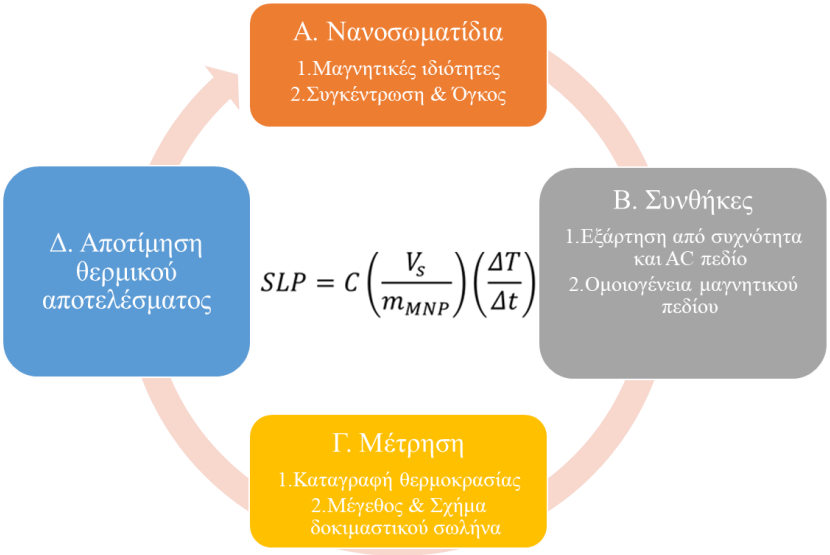
Εικόνα 1. *Καμπύλη θερμικής απόκρισης πειράματος μαγνητικής υπερθερμίας δείγματος με διάλυμα με (μαύρη καμπύλη) και χωρίς (μπλε καμπύλη) μαγνητικά νανοσωματίδια.*

Μια τυπική θερμική καμπύλη υπερθερμίας μαγνητικού εναιωρήματος απεικονίζεται στην εικόνα 1 συγκρινόμενη με την αντίστοιχη θερμική απόκριση ενός μη μαγνητικού δείγματος (διάλυμα χωρίς MN). Στο συγκεκριμένο γράφημα, παρατηρούμε ότι καθ' όλη τη διάρκεια παρουσίας του μαγνητικού πεδίου στη μέτρηση (αρχικά 600 s) η θερμοκρασία του μαγνητικού εναιωρήματος (μαύρη καμπύλη) αυξάνεται και ξεπερνά το θερμοκρασιακό εύρος κλινικής εφαρμογής της μαγνητικής υπερθερμίας 41-45 ºC (διαγραμμισμένη ζώνη στην εικόνα 1). Παράλληλα, η μπλε καμπύλη απεικονίζει τη θερμική απόκριση του διαλύτη του εναιωρήματος (νερό), χωρίς την παρουσία των μαγνητικών νανοσωματιδίων. Η μικρή αυτή θερμική απόκριση οφείλεται στη μη μαγνητική επαγωγική θέρμανση από το πηνίο και επομένως στην ύπαρξη μη αδιαβατικών συνθηκών. Επίσης, μετά το πέρας των πρώτων 600 s και τη διακοπή της λειτουργίας του AC μαγνητικού πεδίου η ψύξη των δειγμάτων μας δίνει πληροφορία για τη συνεισφορά του περιβάλλοντος στο θερμικό αποτέλεσμα, κάτι που λαμβάνεται υπόψιν στον τελικό υπολογισμό της θερμικής απόδοσης. Το πρωτόκολλο υπερθερμίας καταγραφής 10 λεπτών θέρμανσης και 10 λεπτών ψύξης ακολουθήθηκε σε όλες τις μετρήσεις δειγμάτων που τα αποτελέσματά τους περιγράφονται πιο κάτω.

3. Αποτελέσματα-Συζήτηση

3.1 Παράμετροι που επηρεάζουν τη θερμική απόδοση των MN

Αναλύοντας περαιτέρω την παραπάνω εξίσωση (εξ. 1), ένα εύλογο ερώτημα που μπορούμε να αναρωτηθούμε αφορά τον αριθμό και τον τύπο των παραμέτρων που υπεισέρχονται και μπορούν να επηρεάσουν το τελικό θερμικό αποτέλεσμα. Επομένως, αναφορικά με το ερώτημα που γεννάται, στην εργασία αυτή προτείνουμε το διαχωρισμό αυτών των παραμέτρων σε τέσσερις ξεχωριστές ομάδες που αφορούν: α) το δείγμα (νανοσωματίδια), β) τις συνθήκες, γ) τη μέτρηση και δ) τον υπολογισμό της θερμικής απόδοσης. Όλες αυτές οι ομάδες συνεισφέρουν ξεχωριστά στην εξ. 1 και εν τέλει στο τελικό θερμικό αποτέλεσμα. Στην εικόνα 2 απεικονίζονται οι παράμετροι της κάθε κατηγορίας που επιδρούν στον υπολογισμό του δείκτη SLP.



Εικόνα 2. *Σχηματική ομαδοποίηση των παραμέτρων που συνεισφέρουν στον υπολογισμό της θερμικής απόδοσης μέσω του δείκτη ειδικών απωλειών (SLP).*

Ξεκινώντας από τις πειραματικές συνθήκες παρατηρούμε ότι είναι σημαντικό να προσδιοριστεί η εξάρτηση του θερμικού αποτελέσματος από τη συχνότητα, την ένταση καθώς και την ομοιογένεια του εναλλασσόμενου μαγνητικού πεδίου. Εξετάζοντας την ομοιογένεια του μαγνητικού πεδίου με τη χρήση πηνίων διαφορετικής γεωμετρίας, συμπεραίνουμε ότι η επίδραση στο τελικό θερμικό αποτέλεσμα είναι ασθενής καθώς η απόκλιση των τιμών δεν υπερβαίνει το ποσοστό του 2%. Σε ό,τι αφορά την επίδραση στο θερμικό αποτέλεσμα από τις διαφορετικές εντάσεις και συχνότητες του μαγνητικού πεδίου, αυτή εξαρτάται κυρίως από τη μαγνητική συμπεριφορά των νανοσωματιδίων (υπερπαραμαγνητική ή σιδηρομαγνητική). Πιο συγκεκριμένα, για μαγνητικά νανοσωματίδια που εμφανίζουν υπερπαραμαγνητική συμπεριφορά η θεωρία Linear Response Theory (LRT) [4,5] περιγράφει ικανοποιητικά την εξάρτηση του ρυθμού ειδικών απωλειών από τη συχνότητα και την ένταση του μαγνητικού πεδίου. Αντίθετα, για νανοσωματίδια που εμφανίζουν σιδηρομαγνητική συμπεριφορά, το μοντέλο Stoner-Wohlfarth (SW) [6] είναι αυτό που χρησιμοποιείται για την αντίστοιχη περιγραφή. Η ορθότητα των παραπάνω θεωρητικών μοντέλων επιβεβαιώθηκε πειραματικά και οι αντίστοιχες επιδράσεις στο ρυθμό ειδικών

απωλειών παρουσιάζονται στο συγκεντρωτικό πίνακα 2 που παρουσιάζεται στο τέλος της εργασίας.

Σε ό,τι αφορά τις πειραματικές μετρήσεις, η καταγραφή της θερμοκρασίας καθώς και η χρήση δοκιμαστικών σωλήνων διαφορετικού υλικού, σχήματος και μόνωσης, μπορούν να επιδράσουν στο τελικό θερμικό αποτέλεσμα. Για την καταγραφή της θερμοκρασίας σε διαφορετικές θέσεις μέσα στο διάλυμα, χρησιμοποιήθηκαν ζεύγη οπτικών ινών, ενώ για τη μελέτη της αντίστοιχης συνεισφοράς της θερμικής μόνωσης χρησιμοποιήθηκαν μονώσεις από διαφορετικά υλικά. Η αντίστοιχη ποσοστιαία συνεισφορά στο ρυθμό ειδικών απωλειών για τις δύο παραπάνω κατηγορίες συνοψίζεται στον πίνακα 2.

3.2 Αποτίμηση του θερμικού αποτελέσματος

Ξεκινώντας την αποτίμηση του θερμικού αποτελέσματος και βασισμένοι στην εξ. 1 ορίζουμε τον SLP ως μια συνάρτηση έξι ανεξάρτητων μεταξύ τους μεταβλητών: της πυκνότητας του διαλύματος (d), του όγκου του διαλύματος (V), της μάζας των MN (m), της ειδικής θερμοχωρητικότητας (C_p), της θερμοκρασιακής διαφοράς (ΔT) και της χρονικής μεταβολής (Δt):

$$SLP = f(d, V, m, C_p, \Delta T, \Delta t) \quad (2)$$

Κάθε μια από τις παραπάνω μεταβλητές αποτελεί πηγή σφάλματος δx (τη θέση του x μπορεί να πάρει κάθε μια από τις μεταβλητές d, V, m, C_p, ΔT ή Δt) που υπεισέρχεται στον προσδιορισμό του SLP. Επομένως για να ποσοτικοποιήσουμε τη διάδοση των σφαλμάτων που πηγάζουν από τις παραπάνω πηγές αβεβαιότητας χρησιμοποιούμε την παρακάτω σχέση:

$$\delta SLP = \delta f = \sqrt{\left(\frac{\partial f}{\partial d}\delta d\right)^2 + \left(\frac{\partial f}{\partial V}\delta V\right)^2 + \left(\frac{\partial f}{\partial m}\delta m\right)^2 + \left(\frac{\partial f}{\partial C_p}\delta C_p\right)^2 + \left(\frac{\partial f}{\partial \Delta T}\delta \Delta T\right)^2 + \left(\frac{\partial f}{\partial t}\delta \Delta t\right)^2} \quad (3)$$

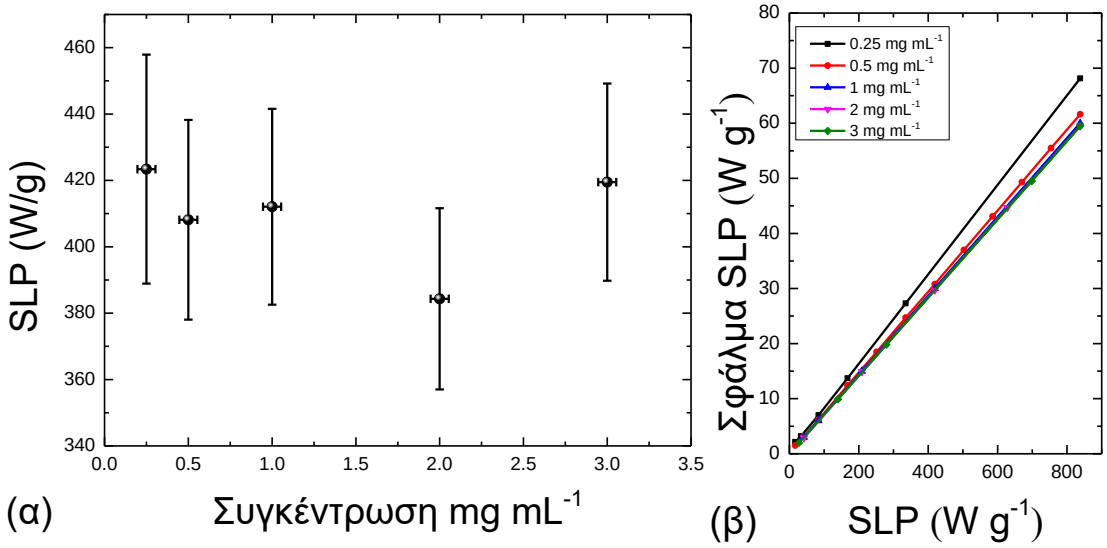
Με δSLP συμβολίζεται η αβεβαιότητα του ρυθμού ειδικών απωλειών. Το παραπάνω αναλυτικό μοντέλο είναι μια αυστηρή περιγραφή του πειραματικού σφάλματος προσδιορισμού του SLP και χρησιμοποιείται ευρέως για την ανάλυση της αβεβαιότητας [7]. Στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 1) παρουσιάζονται οι τιμές όλων των μεταβλητών που μελετώνται μαζί με τις αντίστοιχες τιμές σφαλμάτων τους.

Πίνακας 1. *Τιμές των μεταβλητών που εμφανίζονται στον υπολογισμό του SLP μαζί με την τυπική (δ(x)) και τη σχετική (δ(x)/x) αβεβαιότητά τους.*

Μεταβλητή ποσότητα x	**X**	**δ(x)**	**δ(x)/x**
Μάζα MN (m)	1 mg	0.01 mg	0.01 mg
Όγκος διαλύματος (V)	1 mL	0.05 mL	0.05 mL
Πυκνότητα διαλύτη (d)	1000 g L^{-1}	3 g L^{-1}	0.003 g L^{-1}
Ειδική θερμότητα νερού (C_p)	4.19 J g^{-1} K^{-1}	0.21 J g^{-1} K^{-1}	0.05 J g^{-1} K^{-1}
Θερμοκρασιακή μεταβολή (ΔT)	5 K	0.01 K	0.002 K
Χρονική μεταβολή (Δt)	100 s	0.04 s	0.0004 s

Οι τιμές των παραπάνω τιμών αβεβαιότητας προέρχονται από τα μετρητικά όργανα που χρησιμοποιήθηκαν για την εύρεση της κάθε ποσότητας x που εμφανίζεται στον πίνακα 1. Πιο συγκεκριμένα, για τη μάζα των νανοσωματιδίων χρησιμοποιήθηκε εργαστηριακός ζυγός υψηλής διακριτικής ικανότητας με τιμή αβεβαιότητας 0.01 mg για μετρήσεις στο εύρος των 0.1-10 mg. Για τη μέτρηση του όγκου του διαλύτη, χρησιμοποιήθηκε πιπέτα χωρητικότητας 1 mL με συστηματικό σφάλμα στα 0.05 mL, ενώ για την πυκνότητα και την ειδική θερμότητα του νερού (διαλύτη) χρησιμοποιήθηκαν οι τιμές 1000 g/L και 4.19 $Jg^{-1}K^{-1}$ με τιμές αβεβαιότητας 3 g/L και 0.2095 $Jg^{-1}K^{-1}$ αντίστοιχα [8,9]. Οι τιμές της αβεβαιότητας της χρονικά μεταβαλλόμενης θερμοκρασίας προκύπτουν από το σφάλμα μέτρησης της οπτικής ίνας (±0.01 ^{o}C) και στο βήμα καταγραφής του λογισμικού (0.4±0.04s) που χρησιμοποιήθηκε.

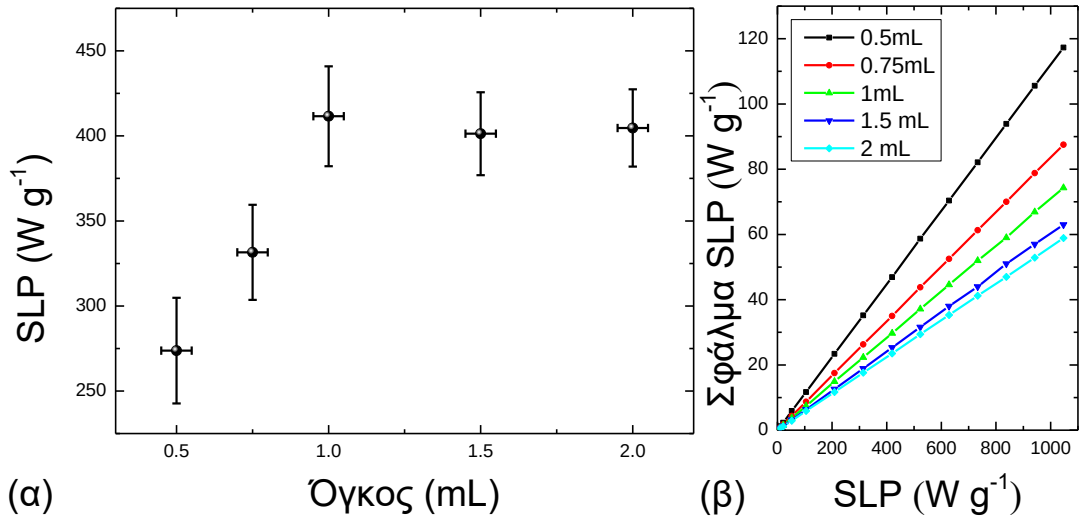
Η επίδραση της συγκέντρωσης στο ρυθμό ειδικών απωλειών μελετήθηκε για διάφορες συγκεντρώσεις μεταξύ των 0.25– 3mg mL^{-1} στη συχνότητα των 765 kHz και σε AC μαγνητικό πεδίο έντασης 20 kA m^{-1}. Πιο συγκεκριμένα εξετάστηκε η επίδραση 5 διαφορετικών συγκεντρώσεων στο τελικό θερμικό αποτέλεσμα, για σταθερό όγκο διαλύματος 1 mL, όπως παρουσιάζεται στην εικόνα 3α. Είναι φανερό πως για μεγαλύτερες συγκεντρώσεις MN λαμβάνουμε μεγαλύτερους ρυθμούς αύξησης της θερμοκρασίας. Από το διάγραμμα αυτό συμπεραίνουμε πως το συγκεκριμένο τυπικό εύρος συγκεντρώσεων των MN δεν επηρεάζει σημαντικά το δείκτη SLP καθώς η τιμή του κυμαίνεται μεταξύ των 360 και 460 W g^{-1}.



Εικόνα 3. *(α) Εξάρτηση του ρυθμού ειδικών απωλειών από τις διάφορες συγκεντρώσεις MN σε όγκο διαλύματος 1 mL. (β) Διακύμανση των τιμών του πειραματικού σφάλματος του SLP κατά την αύξηση του δείκτη για διαφορετικές συγκεντρώσεις MN σε όγκο εναιωρήματος 1 mL.*

Σχετικά με την επίδραση της παραμέτρου του όγκου στο τελικό θερμικό αποτέλεσμα, εξετάστηκαν όγκοι μεταξύ των 0.5 - 2 mL. Η συγκέντρωση επιλέχθηκε σταθερή στο 1 mg mL^{-1}. Επιπλέον η συχνότητα και η ένταση του AC μαγνητικού πεδίου επιλέχθηκαν και πάλι να είναι στα 765 kHz και στα 20 kA m^{-1} αντίστοιχα. Στην εικόνα 4α παριστάνεται η εξάρτηση του SLP για τους διαφορετικούς όγκους διαλύματος MN. Αρχικά, για τους μικρούς όγκους των 0.5 - 1 mL φαίνεται να επικρατεί μια τάση που δείχνει ότι όσο περισσότερο αυξάνεται ο όγκος τόσο μεγαλύτερη αύξηση

έχουμε στον SLP. Μετά την τιμή του 1 mL ο SLP εμφανίζεται σταθερός (περίπου στα 400 W/g) για μεγαλύτερους όγκους. Αυτή η εξάρτηση μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι τα MN δεν παραμένουν ομοιογενώς διεσπαρμένα καθ' όλη την διάρκεια της πειραματικής μέτρησης, αλλά συγκεντρώνονται σε περιοχές μεγαλύτερης βαθμίδας πεδίου.



Εικόνα 4. *(α) Εξάρτηση του ρυθμού ειδικών απωλειών από τους διαφορετικούς όγκους εναιωρήματος MN στη συγκέντρωση του 1 mg mL^{-1}. (β) Διακύμανση των τιμών του πειραματικού σφάλματος του SLP κατά την αύξηση του δείκτη για διαφορετικούς όγκους μαγνητικού εναιωρήματος στη συγκέντρωση των 4 mg mL^{-1}*

Σύμφωνα με την εξίσωση 3, η διακύμανση της τιμής του πειραματικού σφάλματος του SLP από τον ίδιο το δείκτη παριστάνεται στην εικόνα 3β για τις διάφορες συγκεντρώσεις σε όγκο εναιωρήματος 1 mL καθώς και για τους διαφορετικούς όγκους εναιωρήματος στη συγκέντρωση MN των 4 mg mL^{-1} αντίστοιχα (εικόνα 4β). Παρατηρούμε ότι το ποσοστό σφάλματος στον υπολογισμό του δείκτη SLP για τις διάφορες συγκεντρώσεις (εικόνα 3β) κυμαίνεται μεταξύ 7-8 % ενώ το αντίστοιχο ποσοστό κατά τον υπολογισμό του SLP στους διαφορετικούς όγκους εναιωρημάτων (εικόνα 4β) κυμαίνεται αντίστοιχα μεταξύ 6-11 %.

Παρόλο που η μελέτη της επίδρασης της συγκέντρωσης στο τελικό θερμικό αποτέλεσμα εμφανίζεται συχνά στην επιστημονική βιβλιογραφία κάτι αντίστοιχο δεν συμβαίνει με την αντίστοιχη μελέτη της επίδρασης του όγκου του δείγματος. Σχετικά με την επίδραση της συγκέντρωσης, επιστημονικές μελέτες έχουν δείξει ότι αυτή μπορεί να μειώσει και στο μισό το τελικό θερμικό αποτέλεσμα [10] ή ακόμη να το μεταβάλει κατά μια τάξη μεγέθους [11] για συγκεντρώσεις που κυμαίνονται στο εύρος των 1 - 10 mg mL^{-1}. Σε ό,τι αφορά τον όγκο του δείγματος, η σημαντική παράμετρος που πρέπει να προσεχθεί αφορά την κατανομή του μαγνητικού πεδίου, καθώς αυτή μπορεί να διαφέρει για μεγαλύτερους όγκους. Μελέτες της εξάρτησης του SLP με τον όγκο του μαγνητικού εναιωρήματος έδειξαν ότι με τη χρήση κυλινδρικών δοκιμαστικών σωλήνων διαμέτρων 13 και 18 mm, ο δείκτης SLP εμφάνισε μια τιμή κόρου για όγκους που ξεπερνούσαν το 1 mL [12], γεγονός που έρχεται σε συμφωνία με τα αποτελέσματα που παρουσιάστηκαν στην εικόνα 4α.

Σύμφωνα με όσα παρουσιάστηκαν προηγουμένως, όλες οι παράμετροι που φαίνονται σχηματικά στην εικόνα 2 μπορούν να επιδράσουν, η κάθε μια ξεχωριστά,

στο τελικό θερμικό αποτέλεσμα. Η ποσοτικοποίηση της επίδρασης στο ρυθμό ειδικών απωλειών παρουσιάζεται στο συγκεντρωτικό πίνακα 2.

Πίνακας 2: *Διαφορετικές πηγές αβεβαιότητας στα πειράματα μαγνητικής υπερθερμίας με τα αντίστοιχα ποσοστά απόκλισης του SLP*

Πηγές αβεβαιότητας	**SLP απόκλιση (%)**
Συγκέντρωση (mg/mL)	<9%
Όγκος Διαλύματος (V)	<33% για 0.5-1 mL Σταθερός για >1mL
Ένταση Μαγνητικού Πεδίου	Εξάρτηση από τον τύπο των MN SPM→LRT→SLP~H^2 SLP~$f^2/(1+f^2)$ FM→SLP~H^2-H^3 SLP~f
Ομοιογένεια Μαγνητικού Πεδίου	<2%
Θέσεις καταγραφής της θερμοκρασίας	<6%
Υλικό δοκιμαστικού σωλήνα	<40% μεταξύ γυάλινων σωλήνων Άνω της τάξης μεγέθους για πλαστικό Eppendorf σωλήνα
Εξίσωση SLP	<5%

3.4 Επίλογος

Στην εργασία αυτή έγινε αναφορά των παραμέτρων που μπορούν να επηρεάσουν το θερμικό αποτέλεσμα στη μαγνητική υπερθερμία νανοσωματιδίων. Οι παράμετροι αυτές κατηγοριοποιήθηκαν σε τέσσερις κύριες ομάδες που αφορούν τα νανοσωματίδια, τις πειραματικές συνθήκες, την πειραματική μέτρηση και τέλος την αποτίμηση του θερμικού αποτελέσματος εκφράζοντας τις βασικές κατηγορίες πηγών αβεβαιότητας που μπορούμε να συναντήσουμε στο πείραμα της μαγνητικής υπερθερμίας. Επιπλέον, παρουσιάστηκαν οι τιμές της αβεβαιότητας που προέρχονται από κάθε μια παράμετρο ξεχωριστά καθώς και το τελικό σφάλμα υπολογισμού του ρυθμού ειδικών απωλειών, που αποτελεί το βασικό όρο προσδιορισμού και απόδοσης του τελικού θερμικού αποτελέσματος. Ακόμη, η μεταβολή της συγκέντρωσης των μαγνητικών νανοσωματιδίων και του όγκου του διαλύματος μελετήθηκε εκτενώς ώστε να βρεθεί η σχέση της με το ρυθμό ειδικών απωλειών. Τα αποτελέσματα της εργασίας αυτής μπορούν να οδηγήσουν στη δημιουργία μιας τυποποιημένης και ασφαλούς προσέγγισης της πειραματικής μελέτης της μαγνητικής υπερθερμίας, η έλλειψη της οποίας έως τώρα έχει οδηγήσει σε μη αξιόπιστα αποτελέσματα.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η έρευνα με τίτλο Υποέργου «Αξιοποίηση επίδρασης πεδίων σε κατάλληλους νανοσωματιδιακούς φορείς για σύγχρονες βιοϊατρικές εφαρμογές» με κωδικό ΟΠΣ (MIS) 5005039 υλοποιείται στο πλαίσιο του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Ανάπτυξη Ανθρώπινου Δυναμικού, Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» και συγχρηματοδοτείται από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) και από εθνικούς πόρους.

4. Βιβλιογραφία

[1] Wildeboer, R. R., P. Southern, and Q. A. Pankhurst. "*On the reliable measurement of specific absorption rates and intrinsic loss parameters in magnetic hyperthermia materials*." Journal of Physics D: Applied Physics 47.49: 495003, 2014.

[2] https://nanocomposix.eu/collections/magnetic-nanoparticles/products/20-nm-magnetite-nanoparticles

[3] Simeonidis, K., Liébana-Viñas, S., Wiedwald, U., Ma, Z., Li, Z. A., Spasova, M., ... & Tsiaoussis, I. "*A versatile large-scale and green process for synthesizing magnetic nanoparticles with tunable magnetic hyperthermia features.*" RSC Advances, 6(58), 53107-53117, 2016.

[4] Rosensweig, Ronald E. "Heating magnetic fluid with alternating magnetic field." *Journal of magnetism and magnetic materials* 252 (2002): 370-374.

[5] Haase, Christian, and Ulrich Nowak. *"Role of dipole-dipole interactions for hyperthermia heating of magnetic nanoparticle ensembles."* Physical Review B 85.4 (2012): 045435.

[6] Stoner, Edmund C., and E. P. Wohlfarth. "*A mechanism of magnetic hysteresis in heterogeneous alloys.*" Philosophical Transactions of the Royal Society of London A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences 240.826 (1948): 599-642.

[7] Ellison, Stephen LR, Matthias Rosslein, and Alex Williams. "*Quantifying uncertainty in analytical measurement."* Eurachem, 2000.

[8] Wolf, H. *Determination of water density: limitations at the uncertainty level of* 1×10^{-6}. Accreditation and quality assurance, 13(10), 587-591, 2008.

[9] Pátek, J., Hrubý, J., Klomfar, J., Součková, M., & Harvey, A. H. *Reference correlations for thermophysical properties of liquid water at 0.1 MPa.* Journal of Physical and Chemical Reference Data, 38(1), 21-29, 2009.

[10] Sadat, M. E., et al. "*Effect of spatial confinement on magnetic hyperthermia via dipolar interactions in* Fe_3O_4 *nanoparticles for biomedical applications."* Materials Science and Engineering: C 42: 52-63, 2014.

[11] Surendra, Muvvala Krishna, Rajesh Dutta, and MS Ramachandra Rao. "*Realization of highest specific absorption rate near superparamagnetic limit of* $CoFe_2O_4$ *colloids for magnetic hyperthermia applications.*" Materials Research Express 1.2: 026107, 2014.

[12] Huang, S., et al. "*On the measurement technique for specific absorption rate of nanoparticles in an alternating electromagnetic field*." Measurement Science and Technology 23.3: 035701, 2012.