

Doktori (PhD) értekezés tézisei

Szuperlokalizált mágneses lázterápia

Iszály Zsófia

Témavezető: Dr. Nándori István



DEBRECENI EGYETEM
Fizikai Tudományok Doktori Iskola
Debrecen, 2022

1. Bevezetés

A mágneses tér és a mágneses nanorészecskék (MNP) orvosbiológiai felhasználása mára már viszonylag széles körben történik. Ezek közül kiemelkedően fontos alkalmazási terület a mágneses hipertermia (lázterápia), ami egy alternatív daganatkezelési eljárás. A mágneses hipertermia alapja a lokális hőmérsékletemelkedés előidézése az emberi szervezetben a testbe injektált szuperparamágneses nanorészecskék segítségével. Ezek a nanorészecskék egy időben változó külső mágneses térbe helyezve azzal kölcsönhatnak, és relaxációval követik a teret. A folyamat során a térből felvett energiát átadják közvetlen környezetüknek. A hőmérséklet emelése hatékony eszköz lehet a tumorterápiában, mert a tumorsejtek az egészséges sejtekhez képest érzékenyebben reagálnak a hőre.

2. Motiváció

Az emberi szervezet természetes védekező reakciója a túlmelegedés, vagyis a láz. Az orvosok már évszázadokkal, sőt évezredekkel ez előtt rájöttek, hogy bizonyos betegségek gyógyításában kiváló hatása van. A magas láz az immunrendszert erősen stimulálja, így a szervezet hatékonyabban tudja felvenni a harcot egyes kórokozókkal, baktériumokkal és vírusokkal szemben. Korunk egyik legnagyobb egészségügyi kihívása a daganatos megbetegedések gyógyítása. A mágneses hipertermia során előidézett mesterséges láz segíthet a daganatos sejtek elpusztításában is. Orvosi alkalmazás szempontjából azonban nagyon fontos, hogy a hőmérsékletet pontosan a megfelelő szintre kell emelni és a megfelelő helyre kell lokalizálni, ugyanis a teljes testre kiterjedő lázterápia a szervezet számára rendkívül megterhelő lehet. Az úgynevezett "szuperlokalizáció" során a hőtermelés még fókuszáltabban történik. Ez megvalósulhat például rezgő és egy gradiens statikus mágneses tér kombinációjával, ugyanis kellően nagy statikus tér rögzíti a mágneses nanorészecskéket, így a disszipáció jelentősen csökken, nulla statikus térnél pedig nő. A témában folyó kutatások többsége a rezgő mágneses tér tanulmányozására irányul. A munkám során arra a kérdésre kerestem a választ, hogy lehetséges-e a forgó és statikus terek kombinációjával a rezgő térhez hasonló (vagy azt meghaladó) szuperlokalizációt elérni úgy, hogy közben a módszer hatékonysága, azaz a hőtermelés is nő. A tézisben összefoglalt eredményeimen keresztül ez a kérdés megválaszolásra kerül.

3. Módszer

A mágneses terek tanulmányozására determinisztikus és sztochasztikus Landau-Lifshitz-Gilbert (LLG) egyenletet használtam. Ezzel az egyenlettel az egydoménés mágneses nanorészecske mágnesesezettségének dinamikája leírható egyrészecskés Néel-relaxációs megközelítésben. A sztochasztikus LLG egyenlet a következő alakú,

$$\frac{d}{dt}\mathbf{M} = -\gamma'[\mathbf{M} \times (\mathbf{H}_{\text{eff}} + \mathbf{H}_{\text{stoch}})] + \alpha'[[\mathbf{M} \times (\mathbf{H}_{\text{eff}} + \mathbf{H}_{\text{stoch}})] \times \mathbf{M}] .$$

Az egyenletben szerepel az effektív mágneses tér és a hőmérsékleti fluktuációkért felelős véletlenszerű mágneses tér. Az effektív tér tartalmazza az időben változó (forgó vagy rezgő) külső mágneses teret, a statikus teret és a részecske anizotrópiájáért felelős anizotrópia teret. A $\mathbf{H}_{\text{stoch}}$ random tér pedig a hőmérséklet jellegű paramétert biztosítja,

$$\langle H_i(t) \rangle = 0, \quad \langle H_i(t_1) H_j(t_2) \rangle = 2 D \delta_{ij} \delta(t_1 - t_2) .$$

ahol $i = x, y, z$ és D a fluktuáció-disszipáció tételnek megfelelő paraméter. Definíció szerint $D = \eta k_B T / (m_s V \mu_0)$ ahol η a mágneses viszkozitás, k_B a Boltzmann faktor, $T = 300$ K az abszolút hőmérséklet, m_s a szaturációs mágneseszettség, $V = 20 \text{ nm}^3$ a részecske térfogata, μ_0 a vákuum permeabilitás, $\delta(t)$ pedig a Dirac delta függvény. A sztochasztikus LLG egyenlet $T \rightarrow 0$ limeszben visszaadja determinisztikus esetet.

4. Eredmények

A kutatás során a statikus mágneses terek orientációjának változtatásával és a modellben használt fizikai paraméterek optimalizálásával törekedtem a szuperlokalizáció elérése és az energiavesztesség, vagyis a hőtermelés növelésére.

T1: A forgó mágneses teret először a forgási síkra merőleges statikus, és az anizotrópia mértékét jellemző anizotrópia térrel egészítettem ki. A determinisztikus vizsgálatok eredménye alapján a merőleges orientációjú pozitív anizotrópia paraméter ("szivar" alakú nanorészecske) esetén egy bizonyos érték felett két vonzó fixpont jelenik meg a rendszerben, ennek hatására azonban csökken a veszteség. A szintén merőleges orientációjú, de negatív anizotrópia

paraméter ("lencse" alakú nanorészecske) esetén nő a veszteség, de a hipertermiához szükséges alacsony frekvenciákon összemérhetővé válik az izotróp esettel. A forgási síkra merőleges statikus tér bármilyen kis értékére csökken az energiaveszteség, és bár szuperlokalizációs effektus van, nem elég hatékony [1].

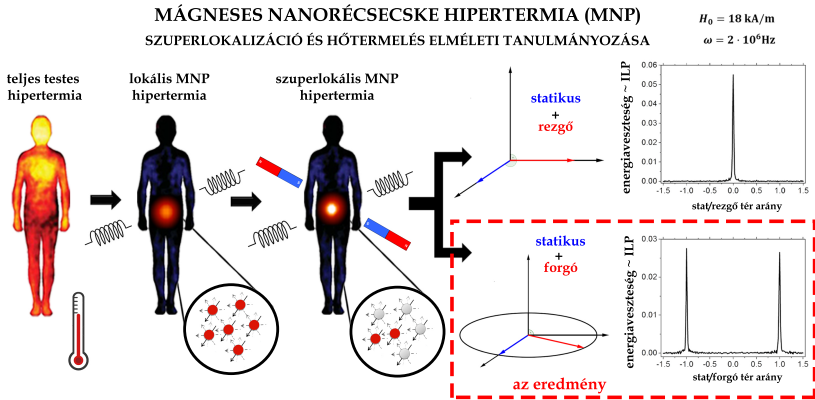
T2: A kutatást tovább folytatva, még szintén determinisztikus vizsgálati módszerekre támaszkodva az derült ki, hogy ha a statikus tér orientációja változik, jelen esetben merőleges helyzetből átkerül a forgási síkba, és a statikus tér nagysága összemérhetővé válik a forgó tér nagyságával, jelentősen megnövekszik az energiaátadás. Mivel ez az effektus csakis akkor történik meg, ha a két tér amplitúdója a megfelelő összefüggést teljesíti, egy inhomogén statikus tér használatával a szövetek csak ott melegednek fel, ahol ez a kapcsolat fennáll, vagyis a hőtermelés nemcsak nő, hanem szuperlokalizálható is [1].

T3: A forgó mágneses tér tanulmányozásának következő lépéseként a kísérleti megvalósításhoz elengedhetetlen termikus fluktuációk hatásának felmérése következett az előzőleg kapott pozitív effektusra és más mágneses terekre vonatkozóan. Ezeknek a vizsgálatoknak a következményeként megfogalmazható, hogy időfüggő stacionárius megoldások esetén a determinisztikus és sztochasztikus esetek nagyon hasonlók egymáshoz, míg időfüggő stacionárius megoldások hiányában a termikus fluktuációk csökkentik az energiaveszteséget és rontják a szuperlokalizációt. Mivel a forgó tér és a forgási síkban lévő statikus tér kombinációjánál van időfüggő stacionárius megoldás (határciklus), ami a mágnesezettség vektornak mindig vonzó, a termikus hatások nem módosítják az eredményt [2].

T4: A termikus fluktuációk ellenére is hatásosnak bizonyuló forgó teres kombinációra, és a témával foglalkozók körében sokak által használt rezgő mágneses térre szisztematikus összehasonlítást végeztem. Az előző eredmény alapján a párhuzamos statikus térrel kombinált forgó mágneses tér egyre ígéretesebbnek tűnik a hipertermiához szükséges alacsony frekvenciák felé haladva. Az energiaveszteség dupla csúcsa nő és keskenyedik, vagyis fokozódik a szuperlokalizáció. Ennek ellenére bármennyire is csökken a frekvencia, a forgó térrel csak fele akkora teljesítmény (specific absorption rate) és energiaveszteség (intrinsic loss power) érhető el, mint a rezgő térrel (1. ábra). Az általam javasolt kombinációval ugyanis alacsony frekvenciákon a forgó tér egy fél rezgő

térként viselkedik a mágnesezettség dinamikájának szempontjából [2].

T5: A forgó mágneses tér superlokalizációs vizsgálatára használt módszert alkalmazva a rezgő térre az az eredmény adódott, hogy rezgő térnél is számít a statikus mágneses tér orientációja. Míg a rezgésre merőleges statikus tér esetén a stacionárius megoldás időfüggetlen, addig a párhuzamos esetben időfüggetlen, ezért párhuzamos statikus térnél a termikus fluktuációk hatására romlik a superlokalizáció. Ez a polarizációs effektus az alkalmazás szempontjából nagy jelentőséggel bírhat. Ennek hatására megkezdődött az elméleti eredmények kísérleti vizsgálatokkal történő összehasonlítása is. A számolások, valamint a mérési eredmények között kvalitatív egyezés található, ami alapján érdemes a kutatást ebbe az irányba tovább folytatni [3].



1. ábra. Az értekezésben bemutatott eredmények lényegét összefoglaló grafikus absztrakt.

5. Jelen dolgozat eredményeire vonatkozó közlemények

1. Zs. Iszály, K. Lovász, I. Nagy, I. G. Márián, J. Rácz, I. A. Szabó, L. Tóth, N. F. Vas, V. Vékony, I. Nándori, *Efficiency of magnetic hyperthermia in the presence of rotating and static fields*, JMMM **466**, 452-462 (2018).
2. Zs. Iszály, I. G. Márián, I. A. Szabó, A. Trombettoni, I. Nándori, *Theory of superlocalized magnetic nanoparticle hyperthermia: Rotating versus oscillating fields*, JMMM **541**, 168528 (2022).
3. Zs. Iszály, I. Gresits, I. G. Márián, Gy. Thuróczy, O. Sági, B. G. Márkus, F. Simon, I. Nándori, *Polarised superlocalisation in magnetic nanoparticle hyperthermia*, J. Phys. D: Appl. Phys. **55**, 205001 (2022).



Nyilvántartási szám: DEENK/216/2022.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Iszály Zsófia
Doktori Iskola: Fizikai Tudományok Doktori Iskola
MTMT azonosító: 10083284

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

Idegen nyelvű tudományos közlemények külföldi folyóiratban (3)

1. **Iszály, Z.**, Gresits, I., Márián, I. G., Thuróczy, G., Sági, O., Márkus, B. G., Simon, F., Nándori, I.:
Polarised superlocalization in magnetic nanoparticle hyperthermia.
J. Phys. D-Appl. Phys. 55 (20), 1-9, 2022. ISSN: 0022-3727.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1088/1361-6463/ac526d>
IF: 3.207 (2020)
2. **Iszály, Z.**, Márián, I. G., Szabó, I. A., Trombettoni, A., Nándori, I.: Theory of superlocalized
magnetic nanoparticle hyperthermia: Rotating versus oscillating fields.
J. Magn. Magn. Mater. 541, 1-12, 2022. ISSN: 0304-8853.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmmm.2021.168528>
IF: 2.993 (2020)
3. **Iszály, Z.**, Lovász, K., Nagy, I., Márián, I. G., Rácz, J., Szabó, I. A., Tóth, L., Vas, N. F., Vékony,
V., Nándori, I.: Efficiency of magnetic hyperthermia in the presence of rotating and static
fields.
J. Magn. Magn. Mater. 466, 452-462, 2018. ISSN: 0304-8853.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmmm.2018.07.043>
IF: 2.683

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 8,883

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
8,883**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudánymetriai
ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján
elvégezte.

Debrecen, 2022.04.22.



Short thesis for the degree of doctor of philosophy (PhD)

Superlocalised magnetic hyperthermia

Zsófia Iszály

Supervisor: Dr. István Nándori



UNIVERSITY OF DEBRECEN
Doctoral School of Physics
Debrecen, 2022

1. Introduction

The biomedical applications of magnetic fields and magnetic nanoparticles (MNP) are already relatively widespread nowadays. Among these, the magnetic hyperthermia (fever therapy) is an extremely important field of applications, which is an alternative tumor treatment procedure. The essence of magnetic hyperthermia is the induction of a local temperature rise in the human body by the injection of the superparamagnetic nanoparticles into it. When these nanoparticles are placed in a time-varying external magnetic field, they interact with it and follow the field with relaxation. During the process, they transfer the energy taken from the field to their surrounding environment. Raising the temperature can be efficient in tumor therapy, because tumor cells are more sensitive to the heat than the healthy ones.

2. Motivation

Overheating, i.e. fever is a natural defensive reaction of the human body. Physicians have discovered centuries and even thousands of years ago that it has an excellent effect in curing certain diseases. High fever strongly stimulates the immune system, so that the body can fight with certain bacterias and viruses more effectively. One of the biggest health challenges of our time is to cure cancer. Artificial fever caused by magnetic hyperthermia can also kill tumor cells. However, for medical use, it is very important that the temperature has to be raised to exactly the right level and localized to the right place, because full-body fever therapy can be extremely stressful for the body. During the so-called "superlocalization", heat production is even more focused. This can be achieved for example by the combination of an oscillating and a gradient static magnetic field, because at sufficiently large static field, the the magnetic nanoparticles are stabilized, so the dissipation decreases significantly, but at zero static field it increases. Most of the research on the subject focuses on the study of the oscillating magnetic field. In the course of my work, I was looking for the answer to the question, whether it is possible to achieve superlocalization similar to (or even better than) the oscillating field, by the combination of rotating and static fields, while the efficiency of the method, i.e. the heat production is also increased. Through my results summarized in the thesis, this question will be answered.

3. Method

I used the deterministic and stochastic Landau-Lifshitz-Gilbert (LLG) equation to study magnetic fields. The dynamics of magnetization of a single-domain magnetic nanoparticle can be described with this equation in a one particle Néel-relaxation approach. The stochastic LLG equation has the following form,

$$\frac{d}{dt}\mathbf{M} = -\gamma'[\mathbf{M} \times (\mathbf{H}_{\text{eff}} + \mathbf{H}_{\text{stoch}})] + \alpha'[[\mathbf{M} \times (\mathbf{H}_{\text{eff}} + \mathbf{H}_{\text{stoch}})] \times \mathbf{M}] .$$

This equation includes the effective magnetic field and the random magnetic field responsible for the temperature fluctuations. The effective field includes the time-varying (rotating or oscillating) external magnetic field, the static field, and the anisotropy field, characterising the anisotropy of the particle. The $\mathbf{H}_{\text{stoch}}$ random field provides the temperature type parameter,

$$\langle H_i(t) \rangle = 0, \quad \langle H_i(t_1) H_j(t_2) \rangle = 2 D \delta_{ij} \delta(t_1 - t_2) .$$

where $i = x, y, z$ and D is the parameter corresponding to the fluctuation-dissipation theorem. By definition $D = \eta k_B T / (m_s V \mu_0)$ where η is the magnetic viscosity, k_B is the Boltzmann factor, $T = 300$ K is the absolute temperature, m_s is the saturation magnetization, $V = 20 \text{ nm}^3$ is the volume of the particle, μ_0 is the vacuum permeability and $\delta(t)$ is the Dirac delta function. In the $T \rightarrow 0$ limit the stochastic LLG returns to the deterministic case.

4. Results

In my research, I sought to achieve superlocalization and an increasing energy loss, i.e., more effective heat production, by using static magnetic field with different orientations and by optimizing the physical parameters of the model.

T1: I first supplemented the rotating magnetic field with a static and with an anisotropy field perpendicular to the plane of rotation. Based on the results of the deterministic studies, in the case of the positive anisotropy parameter ("cigar" shaped nanoparticle) above a certain value, two attractive fixed points appear in the system. However, because of this, the energy loss reduces. With perpendicular

negative anisotropy parameter ("lens" shaped nanoparticle) the loss increases, but at the low frequencies required for hyperthermia it becomes comparable to the isotropic case. For any small value of the static field perpendicular to the plane of rotation the energy loss decreases, and although it has a superlocalization effect, it is not efficient enough [1].

T2: Continuing the research, also relying on deterministic research methods, it was found, that if the orientation of the static field changes, from the perpendicular position to the parallel one, and the amplitude of the static field in plane becomes comparable to the rotating one, the energy transfer increases significantly. Because this effect occurs only when the amplitudes of the two fields satisfy a proper relation, using an inhomogeneous static field, the tissues are heated up only where this relation holds. So the heat production is not only increasing, but also becomes superlocalizable [1].

T3: The next step in the study of the rotating magnetic field was to assess the effect of thermal fluctuations (which is essential for the experimental implementation) on the previously obtained positive result and on other magnetic fields. As a consequence of these studies it turned out, that in the case of time-dependent steady state solutions the deterministic and stochastic cases are very similar to each other, while in the absence of time-dependent steady state solutions, thermal fluctuations reduce energy loss and spoil the superlocalization. Since the combination of the rotating and parallel static field has a time-dependent steady state solution (limit cycle), which is always attractive to the magnetization vector, thermal fluctuations do not modify the result [2].

T4: I performed a systematic comparison of the rotating magnetic field, combined with the static one, and the oscillating magnetic field. Based on the results, moving towards to the low frequencies required for hyperthermia, the rotating magnetic field with the parallel static one seems more and more promising. The double peak of the energy loss function increases and gets narrower, which means an enhance in the superlocalization effect. Despite of this, no matter how much the frequency decreases, only half of the specific absorption rate and intrinsic loss power can be achieved with the rotating field, than with the oscillating one (Fig. 1). With the combination I propose, in

terms of magnetization dynamics, the rotating field behaves as a half oscillating field at low frequencies [2].

T5: Applying the method used for the superlocation study of the rotating magnetic field to the oscillating one, the result was that the orientation of the static field matters in the oscillating case as well. While for a static field perpendicular to the oscillation the steady state solution is time dependent, until then in the parallel case, it is time-independent. Therefore, in the parallel position the superlocalization effect is spoiled due to thermal fluctuations. This polarization effect can be of great importance for the technical application. Because of this, comparison of theoretical results with experimental studies also has began and there is a qualitative agreement between the calculations and the measurement results. That why it is worth to continue the research in this direction [3].

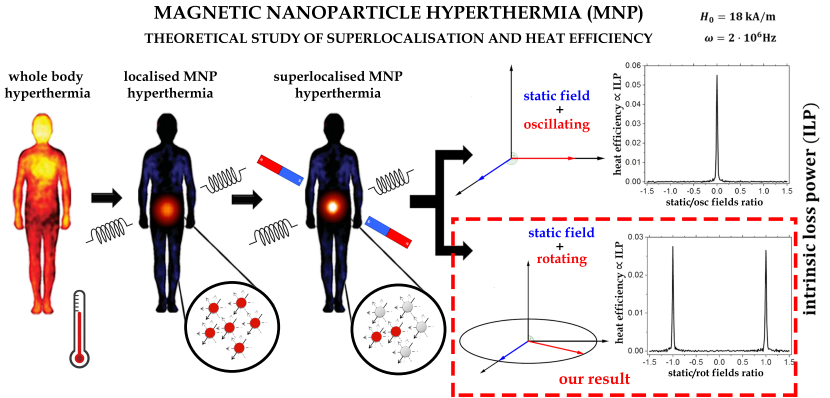


Figure 1. A graphical abstract summarizing the essence of the results presented in the dissertation.

5. Publications on the results of the present thesis

1. Zs. Iszály, K. Lovász, I. Nagy, I. G. Márián, J. Rácz, I. A. Szabó, L. Tóth, N. F. Vas, V. Vékony, I. Nándori, *Efficiency of magnetic hyperthermia in the presence of rotating and static fields*, JMMM **466**, 452-462 (2018).
2. Zs. Iszály, I. G. Márián, I. A. Szabó, A. Trombettoni, I. Nándori, *Theory of superlocalized magnetic nanoparticle hyperthermia: Rotating versus oscillating fields*, JMMM **541**, 168528 (2022).
3. Zs. Iszály, I. Gresits, I. G. Márián, Gy. Thuróczy, O. Sági, B. G. Márkus, F. Simon, I. Nándori, *Polarised superlocalisation in magnetic nanoparticle hyperthermia*, J. Phys. D: Appl. Phys. **55**, 205001 (2022).



Registry number:
Subject:

DEENK/216/2022.PL
PhD Publication List

Candidate: Zsófia Iszály

Doctoral School: Doctoral School of Physics

MTMT ID: 10083284

List of publications related to the dissertation

Foreign language scientific articles in international journals (3)

1. **Iszály, Z.**, Gresits, I., Márián, I. G., Thuróczy, G., Sági, O., Márkus, B. G., Simon, F., Nándori, I.:
Polarised superlocalization in magnetic nanoparticle hyperthermia.
J. Phys. D-Appl. Phys. 55 (20), 1-9, 2022. ISSN: 0022-3727.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1088/1361-6463/ac526d>
IF: 3.207 (2020)
2. **Iszály, Z.**, Márián, I. G., Szabó, I. A., Trombettoni, A., Nándori, I.: Theory of superlocalized
magnetic nanoparticle hyperthermia: Rotating versus oscillating fields.
J. Magn. Magn. Mater. 541, 1-12, 2022. ISSN: 0304-8853.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmmm.2021.168528>
IF: 2.993 (2020)
3. **Iszály, Z.**, Lovász, K., Nagy, I., Márián, I. G., Rácz, J., Szabó, I. A., Tóth, L., Vas, N. F., Vékony,
V., Nándori, I.: Efficiency of magnetic hyperthermia in the presence of rotating and static
fields.
J. Magn. Magn. Mater. 466, 452-462, 2018. ISSN: 0304-8853.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmmm.2018.07.043>
IF: 2.683

Total IF of journals (all publications): 8,883

Total IF of journals (publications related to the dissertation): 8,883

The Candidate's publication data submitted to the iDEa Tudóstér have been validated by DEENK on
the basis of the Journal Citation Report (Impact Factor) database.



22 April, 2022