

کاربرد نانو ذرات مغناطیسی در تصویربرداری پزشکی

زهرا آدوس* | دانشجوی کارشناسی مهندسی پزشکی، مؤسسه آموزش عالی آپادانا، شیراز، ایران.

چکیده

در این مقاله، عمده بحث بر روی خواص و ویژگی‌های نانو ذرات مغناطیسی در تصویربرداری پزشکی می‌باشد. در ابتدا ویژگی‌های مورد نیاز برای این ذرات، نام برده شده و در ادامه، در مورد عوامل مؤثر در این خواص، بحث شده است. از جمله اندازه ذره و اثر آن بر کنتراست تصاویر، روش تهیه ذرات و اثر آن بر خواص فیزیکی و شیمیایی آنها و انواع پوشش‌های استفاده شده و مزایای آنها نام برده شده است. در ادامه، انواع نانو ذرات مورد استفاده به صورت مختصر معرفی شده‌اند و در نهایت، نحوه انتقال ذرات به بافت هدف به صورت غیرفعال بررسی شده است. ویژگی‌ها و مزایای منحصربه‌فرد نانو ذرات مغناطیسی، برتری این ذرات به عنوان عوامل کنتراست در تصویربرداری تشدید مغناطیسی (MRI) را موجب می‌شود. اساس کار MRI بر پایه برهم کنش بین میدان مغناطیسی و پروتون‌های بافتی می‌باشد. بررسی‌ها نشان داده است که استفاده از نانو ذرات مغناطیسی در MRI، کنتراست بهتری از تصاویر را به همراه دارد و امکان تصویربرداری در سطوح سلولی و مولکولی را فراهم می‌کند. در این مقاله توضیح مختصری از نحوه عملکرد MRI داده شده است، همچنین مقایسه‌ای بین نانو ذرات مغناطیسی و سایر عوامل کنتراست انجام شده است و علت برتری و افزایش کنتراست حاصل از نانو ذرات مغناطیسی بحث شده است و در ادامه توضیحات کلی در مورد ساختار ذرات استفاده شده، داده شده است.

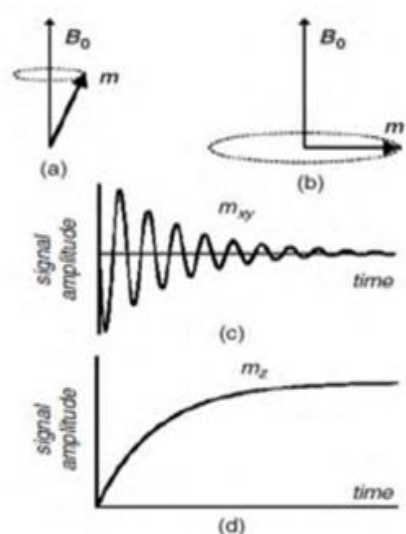
کلیدواژه‌ها: تصویربرداری، نانو ذرات مغناطیسی، میدان مغناطیسی، زمان آسایش

مقدمه

MRI^۱ یک ابزار قدرتمند پزشکی در زمینه تشخیص می باشد. استراتژی اصلی برای درمان بیماری ها در تشخیص سریع آنها می باشد و هرچه بیماری در مراحل ابتدایی تر شناسایی شود، امید به درمان موفقیت آمیز آن بیشتر است. MRI بر پایه پدیده رزونانس مغناطیسی هسته همراه با عامل کنتراست مناسب، امکان تشخیص زودهنگام سرطان و انواع بیماری ها را فراهم می آورد (Wikipedia, 2023).

اصول کنتراست MRI

در MRI یک میدان مغناطیسی قوی به کار می رود که ممان های مغناطیسی پروتون در نمونه را هم جهت می کند و یک مغناطیس پذیری به بزرگی M_0 در راستای محور Z (M_z) تولید می کند (شکل ۱). یک پالس فرکانس رادیویی (RF) در فرکانس تشدید و با قابلیت انتقال انرژی به پروتون، با چرخش ممان های مغناطیسی پروتون ها، باعث دور شدن آنها از محور Z و قرار گرفتن آنها در زاویه ای می شود که زاویه فلیپ نام دارد (Wikipedia, 2023). انتخاب زاویه فلیپ وابسته به توالی تصویربرداری اعمالی می باشد، اما عموماً در صفحه عرضی (صفحه xy) قرار می گیرد و باعث مغناطیس پذیری خالص M_{xy} می شود. با برداشتن RF ممان های مغناطیسی پروتون به حالت اول (تعادل) آسایش می یابند. زمان مورد نیاز برای آسایش ممان های مغناطیسی به حالت تعادل، که اصطلاحاً زمان آسایش نام دارد، به نوع بافت وابسته است (Shi, 2006).

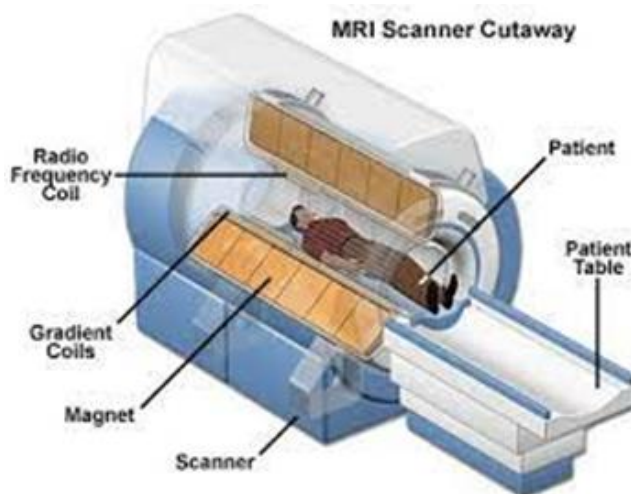


شکل ۱. رزونانس مغناطیسی برای تجمعی از پروتون ها با گشتاور مغناطیسی شبکه m در حضور میدان مغناطیسی خارجی B

کنتراست MRI در بافت های نرم، به علت تفاوت در دانسیته پروتون، زمان آسایش اسپین-اسپین (T_1) و زمان آسایش اسپین-اسپین (T_2) پروتون ایجاد می شود. T_1 ثابت زمانی فرآیند بازیابی نمایی M_0 در راستای محور Z بعد از اعمال پالس RF می باشد. پروتون هایی که سریع آسایش می یابند (T_1 کوتاه دارند)، مغناطیس پذیری کامل در جهت محور Z را دوباره ایجاد می کنند و سیگنال با شدت های بالا تولید می کنند (Varadan et al., 2008). برای پروتون هایی که آهسته تر آسایش می یابند (T_2) طولانی دارند، مغناطیس پذیری کامل قبل از برداشتن پالس RF، مجدداً ایجاد نمی شود و بنابراین این پروتون ها، به طور ذاتی سیگنال ضعیف تری تولید می کنند و منجر به ایجاد پدیده ای

به نام اثر اشباع می‌شوند. تصاویر وزن T1 آناتومی را به خوبی نشان می‌دهند و هنگامی که تصاویر واضح از ساختار مورد نیاز است، ارجحیت دارند (Stephen et al., 2011).

T2 ثابت زمانی از بین رفتن نمایی مغناطیس‌پذیری عرضی (Mxy) بعد از اعمال پالس RF می‌باشد. T2 مرتبط با مقدار زمان مورد نیاز ممان‌های مغناطیسی پروتون‌ها برای تغییر جهت و قرار گرفتن تصادفی در راستای صفحه XY بعد از اعمال RF می‌باشد و نهایتاً منجر به ممان مغناطیسی خالص صفر در صفحه XY می‌شود. این فرآیند بی‌فاز شدن، می‌تواند به وسیله ترکیب شدن ناهمگونی‌های موضعی میدان مغناطیسی در نتیجه برهم‌کنش مولکول‌های مجاور و همچنین به وسیله اثرات ماکروسکوپی که مرتبط با تغییرات کوچک در میدان مغناطیسی خارجی ایجاد شود. وقتی که زمان بی‌فاز شدن هم برای برهم‌کنش‌های مولکولی و هم برای ناهمگونی‌های میدان مغناطیسی خارجی محاسبه شود، اصطلاحاً به آن T2 گفته می‌شود و تصاویر تولید شده، تصاویر با وزن T2 خوانده می‌شوند. تصاویر با وزن T2 با حذف اثرات بی‌فاز شدن مربوط به ناهمگونی‌های میدان خارجی تولید می‌شود و فقط برای برهم‌کنش‌های مولکولی محاسبه می‌شود. تصاویر وزن T2 زمانی که مایعات غیرنرمال در برابر زمینه بافت نرمال روشن ظاهر می‌شوند، اطلاعات پاتولوژیک خوبی می‌دهد. از آنجایی که بین محتوای آب اندام‌ها و بافت‌ها تفاوت وجود دارد، و همچنین در خیلی از بیماری‌ها روند آسیب‌رسانی منجر به تغییر در محتوای آب می‌شود، این روش تصویربرداری به‌طور وسیع در پزشکی به کار برده می‌شود (Labhasetwar et al., 2007). دستگاه MRI لوله‌ای است که به وسیله آهنربای دایره‌ای شکل دواری احاطه شده است (شکل ۲) این آهنربا میدان مغناطیسی ایجاد می‌کند. در اینجا امواج رادیویی با طول موج‌های متفاوت سطح نمونه را اسکن می‌کنند (Varadan et al., 2008).



شکل ۲. نمایی از دستگاه MRI

هنگامی که یک میدان مغناطیسی یکنواخت استفاده می‌شود، هسته چرخشی در فرکانس لارمور^۱ دارد و از دو سطح انرژی بالا و پایین تشکیل می‌شود. نمونه با جذب انرژی از موج رادیویی هم‌فرکانس با تفاوت دو تراز، به حالت انرژی بالاتری می‌روند و در راستای میدان مغناطیسی خارجی قرار می‌گیرند و با قطع میدان، این هسته‌ها به حالت اولیه خود برمی‌گردند و در برگشت به سطح قبلی امواج رادیویی در فرکانس Larmor را منتشر می‌کنند. سیگنال RF با سیم پیچ رادیو فرکانسی دریافت می‌شود و آن میزان تفاوت بین دو سطح را نشان می‌دهد. سپس سیم امواج دریافتی را به جریان الکتریکی تبدیل می‌کند. این جریان‌ها تقویت می‌شوند و به عنوان سیگنال‌های MRI به رایانه داده می‌شود. رایانه با

استفاده از سیستم تبدیلی به نام تبدیل فوریه این داده‌ها را به تصویر تبدیل می‌کنند. این تصویر بسیار دقیق است و تغییرات بسیار کوچک را نیز می‌تواند نشان دهد (Stephen et al., 2011).

توانایی تکنیک‌های مدرن MRI در تمایز بین بافت‌های بیمار، توموری و ملتهب به عامل کنتراست استفاده‌شده، بستگی دارد. عوامل کنتراست که غالباً مورد استفاده قرار گرفته است، شامل یون‌های فلزی پارامغناطیس مثل Mn^{2+} و Fe^{3+} یا شلات‌های نادر زمین مثل Gd^{3+} می‌باشد که استفاده از اینها یکسری معایبی دارد (Stephen et al., 2011).

عوامل کنتراست در MRI

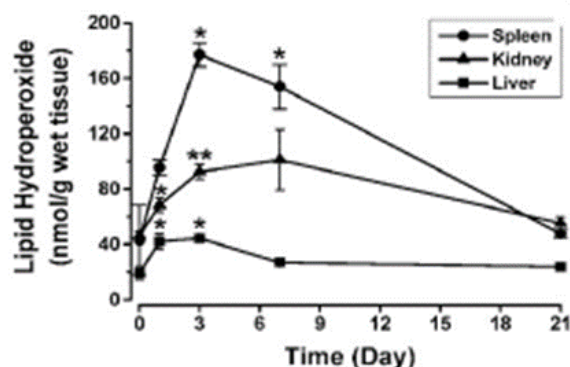
در بیشتر بافت‌ها، تغییرات ذاتی $T1$ و $T2$ کوچک است و اغلب در کاربردهای بالینی، مواد خارجی برای تقویت کنتراست بین بافت هدف و بافت‌های اطراف به کار می‌روند. درحالی‌که تقریباً تمام عوامل کنتراست MRI بر هر دو زمان $T1$ و $T2$ تأثیر دارند، اما اثر عوامل کنتراست معمولاً بر روی یکی از زمان‌های $T1$ یا $T2$ برجسته‌تر است که منجر به تقسیم‌بندی این پروب‌ها به عوامل کنتراست $T1$ یا $T2$ می‌شود. عوامل کنتراست $T1$ برای افزایش شدت سیگنالی به کار می‌رود که باعث تقویت کنتراست مثبت در تصاویر وزن $T1$ می‌شود، درحالی‌که عوامل کنتراست $T2$ شدت سیگنال را کاهش می‌دهد و منجر به تقویت کنتراست منفی در تصاویر وزن $T2$ می‌شود. در حال حاضر، بیشتر عوامل کنتراست مورد استفاده در بالین، مبتنی بر شالته‌های پارامغناطیس فلزات انتانید مانند گادولینیم می‌باشد. حضور یون‌های پارامغناطیس نزدیک پروتون‌های آب، زمان آسایش $T1$ آنها را از طریق هماهنگی با مولکول‌های آب کاهش می‌دهد و باعث افزایش کنتراست می‌شود. با وجود اینکه که شالته‌های گادولینیم به‌طور وسیع استفاده می‌شوند، اما زمان کوتاه در گردش خون آنها، حساسیت ردیابی ضعیف و نگرانی‌های مربوط به سمیت، منجر به توسعه پیوسته نانو ذرات مغناطیسی‌ها به‌عنوان تقویت‌کننده‌های کنتراست شده است (Labhasetwar et al., 2007).

معایب عوامل کنتراست معمول در MRI

- سمیت
- مנגنز آزاد، مشکلاتی در سیستم‌های مختلف بدن از جمله قلبی عروقی، سیستم عصبی مرکزی، ریه، کبد، سمیت روی تولیدمثل و جنین را به دنبال دارد و گادولونیوم سمیت زیادی بر عملکرد کلیه دارد.
- مدت زمان موجود در بدن بسیار کوتاهی دارند که بررسی را مشکل می‌کند.
- توانایی مشخص کردن کامل بافت ملتهب اترواسکلروزیس، متاستاز سرطان و نشان دادن مراحل بهبود حاصل از درمان را ندارد.
- این عوامل عملکرد منفردی دارند و قابلیت‌های دیگر مثل انتقال دارو را ندارند (Labhasetwar et al., 2007).

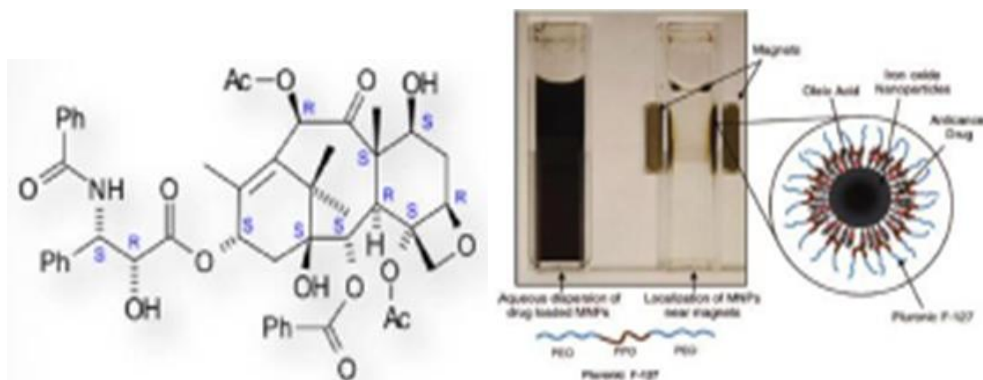
ویژگی‌های نانو ذرات مغناطیسی به‌عنوان عوامل کنتراست

- سمیت پایینی دارند و زیست سازگار هستند. مثال در استفاده از آهن اکسید چون مقدار آن نسبت به آهن بدن بسیار کمتر است، طبق مکانیسم‌های هموستاتیک آهن فیزیولوژیک متابولیزه می‌شود و تغییر چندانی در میزان آنزیم‌های کبدی و استرس اکسیداتیو به همراه ندارد (شکل ۳) و علاوه بر این استفاده از پوشش روی سطح سمیت آن را کمتر می‌کند (John & Cunha, 2022).



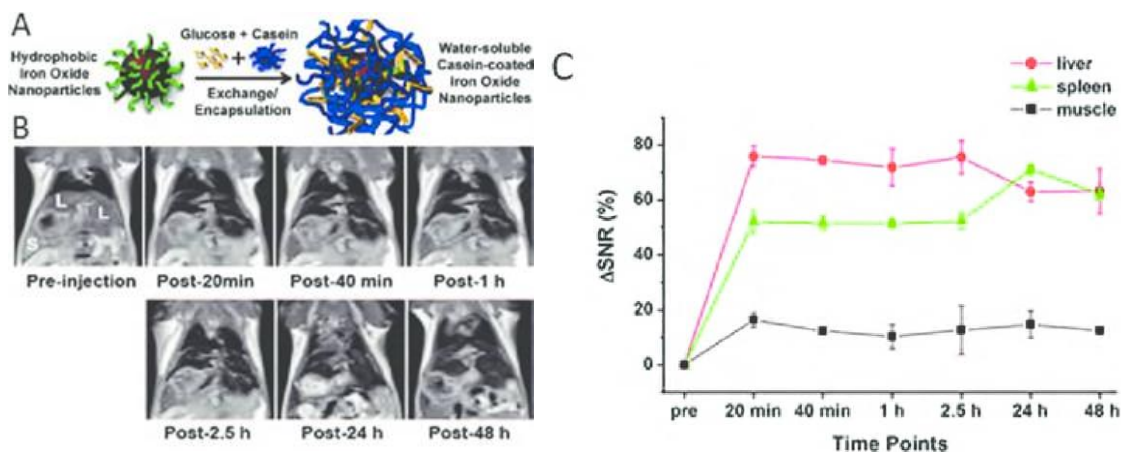
شکل ۳. تأثیر نانو ذرات مغناطیسی بر استرس اکسیداتیو و میزان آنزیم‌های کبدی

– مدت زمان حضور بالایی در خون دارند و با استفاده از پوشش در سطح می‌توان کلیرانس ذرات را به تعویق انداخت و مدت زمان حضور خونی را افزایش داد. توانایی حمل انواع داروهای هیدروفوب مثل doxorubicin, paclitaxel به بافت را نیز دارند (شکل ۴).



شکل ۴. امکان همراهی دارو با نانو ذرات

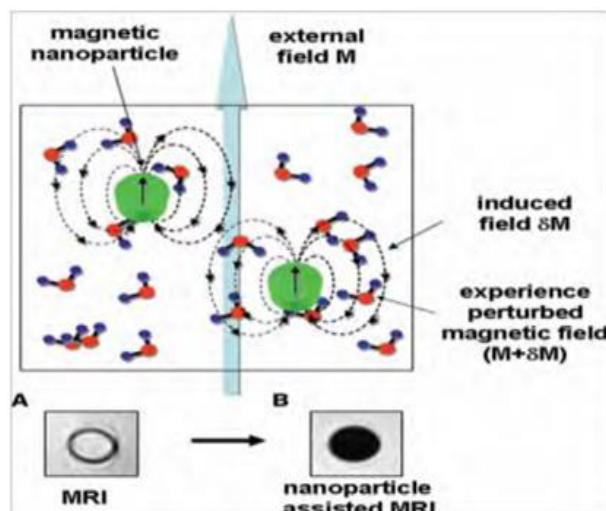
– کنتراست خوبی دارند. شکل ۵ کنتراست بهتر در تصاویر با استفاده از نانو ذرات مغناطیسی را نشان می‌دهد.



شکل ۵. کنتراست خوب تصاویر حاصل از نانو ذرات مغناطیسی

چگونه نانو ذرات مغناطیسی کنتراست تصاویر را بهبود می‌بخشند؟

این ذرات با ساختار کوچک خود، منجر به کاهش زمان T1 و T2 می‌شوند که منجر به تیره‌شدن زمینه شکل ۶ و افزایش کنتراست و حساسیت می‌شود (Mirkin & Niemeyer, 2007).



شکل ۶. تأثیر نانو ذرات مغناطیسی در افزایش کنتراست تصاویر

نانو ذرات سوپر پارامغناطیس (SPM) در میدان مغناطیسی به کاررفته در MRI، اشباع مغناطیسی شده و قادر به تولید میدان دوقطبی مختل‌کننده موضعی می‌باشند و بدین شکل مقدار T2, T1 را کاهش می‌دهند (Varadan et al., 2008). واژه سوپر پارامغناطیس از طبیعت پارامغناطیس قوی ذرات با این سایز ناشی می‌شود. این ذرات وقتی تحت میدان مغناطیسی خارجی قرار می‌گیرند، مومنتوم ذرات در راستای میدان قرار می‌گیرد و جریان مغناطیسی را افزایش می‌دهد. بنابراین، تصویرسازی از ذرات SPIOها نیست، بلکه اثر آن روی آسایش طولی و عرضی از هسته‌های محیط اطراف می‌باشد. به ذرات آهن اکسید با خصوصیات سوپر پارامغناطیسی می‌گویند که از اندازه آنها در محدوده نانو نشأت می‌گیرد. وقتی ذرات به محدوده سوپر پارامغناطیسی وارد می‌شوند، لوپ هیستریزس را از دست می‌دهند، بنابراین شدیداً از میدان مغناطیسی خارجی تأثیر می‌پذیرند (Mirkin & Niemeyer, 2007).

بعد از حذف میدان مغناطیسی، در جهت حذف پسماندهای میدان، حرکات براونی جهت‌دهی تصادفی SPIOها را موجب می‌شود. حرکات براونی از تجمع SPIOها به دلیل جاذبه مغناطیسی جلوگیری می‌کند (Thorek et al., 2006). همچنین با ایجاد پوشش در سطح نانو ذرات با گروه‌های عملکردی خاص مثل آنتی‌بادی مونوکلونال و پروتئین اختصاصی تشخیص و هیدروفیلیسیتی را در کاربری‌های MRI افزایش می‌دهند. به همین دلایل، برای تقویت سیگنال از نانو ذرات و نانو کریستال‌های مغناطیسی (با ویژگی‌هایی مثل اندازه کوچک، مغناطیس قوی، زیست سازگاری و عملکرد فعال برای گیرنده) استفاده می‌کنند. در سال ۲۰۰۵ ایده استفاده از نانو ذرات آهن اکسید سوپر پارامغناطیس ۳(SPIO) در MRI مطرح شد (Goodwill et al., 2012).

پروپ‌های نانو ذرات مغناطیسی برای کاربردهای تصویربرداری درزیست پزشکی شامل هسته SPIOهای با اندازه نانو از نوع مگنتیت ۴(Fe₃O₄) و یا مگهمیت ۵- (γ Fe₂O₃) با کاربرد بیشتر از مگنتیت همراه پوششی از پلی ساکارید، پلیمر و یا مونومر سنتزی می‌باشد.

تصویربرداری مولکولی

تکنولوژی در حال گسترش تصویربرداری مولکولی، نقش اساسی در بخش پژوهشی و کاربردی علوم زیستی دارد. تصویربرداری مولکولی حد فاصل علوم زیستی و فیزیک است و با تسهیل برهم کنش تکنیک استفاده شده با ساختار زیستی در سطح مولکولی تصویر ایجاد می‌کند. تصویربرداری مولکولی، تعاریف مختلفی دارد و به عنوان روشی غیرهجومی، کمی و تکرارپذیر؛ تصویربرداری از ماکرومولکول‌های مورد نظر و یا پروسه‌های زیستی در موجودات زنده را فراهم می‌کند. با توجه به اینکه بسیاری از پروسه‌های بیماری‌زا، با تغییر پروفایل مولکولی و یا تغییر رفتار سلولی قبل از آثار آناتومی مشخص می‌شود، این روش - توانایی نمایش تأثیر عامل درمانی پیش‌بینی با دقت بیشتر از سطح بیماری و امکان درمان توسط خود بیمار در جهت کاهش پروسه‌های درمانی امکان تشخیص سریع بیماری و بهبود فهم ما از برهم کنش سلول با محیط اطراف را فراهم می‌آورد (Thorek et al., 2006). بنابراین قابل پیش‌بینی است که تصویربرداری مولکولی در هر دو بخش آزمایشگاهی و درمانی، تأثیر ژرفی خواهد داشت. تکنیک‌های مختلف تصویربرداری نوری، تصویربرداری هسته‌ای و تصویربرداری رزونانس مغناطیسی، از گسترده‌ترین تکنیک‌های تصویربرداری مولکولی قابل استفاده هستند، که بحث ما در مورد تصویربرداری رزونانس مغناطیسی می‌باشد. MRI اطلاعات آناتومیک و مورفولوژیک با رزولوشن فضایی بالا و عمق نفوذ بدون محدودیت را فراهم می‌کند که با استفاده از عوامل افزایش دهنده تضاد، مثل MNPها تا سطح سلولی و مولکولی بهبود می‌یابد. اگرچه حدود ۴۵ سال است که از ذرات آهن اکسید به عنوان عامل کنتراست استفاده شده است، اما توسعه سنتز و پوشش نانو ذرات مغناطیسی در دهه اخیر افزایش کاربردهای آنها را در مطالعات زیستی، از جمله ادغام خونی، به عنوان عوامل کنتراست اختصاصی سلول و بافت در تصویربرداری مغناطیسی، ردیابی سلولی و تشخیص بیومولکول‌ها ممکن ساخته است (John & Cunha, 2022).

ویژگی‌های مورد نیاز برای نانو ذرات در تصویربرداری مغناطیسی

- گشتاور بالا و یکنواختی سوپرپارامغناطیسی
- پایداری کلوییدی بالا در شرایط فیزیولوژیک (غلظت بالای نمک، تغییرات pH)
- توانایی گریز از سیستم رتیکولاندوتلیال
- سمیت پایین و زیست سازگاری بالا
- قابلیت عملکردی شدن برای اتصال به گونه‌های فعال زیستی مثل پروتئین و نوکلئیک اسید

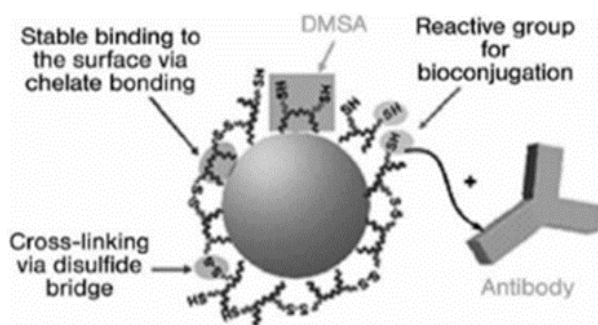
عوامل مؤثر در ویژگی‌های نانو ذرات

کیفیت و ویژگی‌های مورد نیاز برای نانو ذرات به عنوان عوامل کنتراست، به مواد هسته‌ای ذرات، توزیع اندازه ذره‌ای، بار سطحی ذرات، پایداری در محلول آبی و مایعات فیزیولوژیک، شیمی فضایی نانو ذرات، خواص مغناطیسی مطلوب و خصوصیات شیمیایی مولکول‌های عملگر در سطح ذرات بستگی دارد. روش تهیه نانو ذرات مغناطیسی به منظور استفاده در MRI در روش‌های مرسوم ساخت نانو ذرات از جمله میکروامولسیون وسل - ژل کنترل دقیقی روی اندازه و مونودیسپرسیتی وجود ندارد. نانو ذرات کریستالینی نسبتاً ضعیفی دارد و ترکیبات شیمی فضایی گسترده‌ای دارند. در مقابل، روش‌های با شرایط بدون آب و دمای بالا کنترل، اندازه بهتری را نشان می‌دهند، تک زیادی‌های کریستال تولید می‌کنند. تنها مشکل این روش‌ها حلالیت کم در آب است. بدین منظور از پوشش‌های مختلف استفاده می‌کنند (Mirkin & Niemeyer, 2007).

پوشش نانو ذرات

انواع پوشش برای افزایش زیست سازگاری، تغییر بار سطحی ذرات، افزایش نیمه عمر آنها در خون و بهبود عملکرد ذرات استفاده می‌شود. انواع پوشش‌ها از جمله لیگاندهای دو عاملی، پلیمری، سیلوکسان^۱، میسل‌های فسفولیپیدی پگیله شده (که این ذرات توانایی اتصال به پپتیدهای Tat برای نشانه‌گذاری سلولی را دارند) و در بعضی مواقع از ۲،۳ dimercaptosuccinic acid (DMSA) استفاده می‌شود.

شکل ۷ شلات‌های کربوکسیلات را به آهن متصل می‌کند، اتصال متقاطع دی‌سولفیدی بین لیگاندها ایجاد می‌کند و همچنین گروه‌های تیول روی سطح می‌نشانند که امکان اتصال به مارکرهای اختصاصی و عملکردی را به دنبال دارد. این ذرات، پایداری بالایی در آب و بافر سالین فسفات شرایط پر نمک دارند، بنابراین گزینه مناسبی برای اتصال به مارکرهای سرطانی در شرایط درون تن و برون تن می‌باشند. برای بهبود زیست سازگاری نانو ذرات سوپر پارامغناطیس (SPM) بر پایه اکسید آهن، ذرات را با پلیمری از دکستران پوشش می‌دهند که بعد از درمان توسط کبد به راحتی دفع می‌شود (Goodwill et al., 2012).



شکل ۷. SPIO- با پوشش DMS

نتیجه‌گیری

MRI بر پایه برهم کنش امواج رادیویی، با سطح نمونه در حضور میدان مغناطیسی می‌باشد و با دریافت و تبدیل امواج منتشر شده از پروتون‌های بافتی، تصاویر دقیقی از بافت می‌توان تهیه کرد. عوامل کنتراستی که به‌طور معمول استفاده می‌شوند، یک‌سری معایب از جمله سمیت، نیمه عمر پایین و عدم امکان عملکرد چندگانه دارند، در مقابل نانو ذرات مغناطیسی با سمیت پایین، نیمه عمر بالا و عملکرد چندگانه و از همه مهم‌تر کنتراست بهتر، از دیگر عوامل کنتراست می‌باشند. ساختار این ذرات شامل هسته مگنتیت و مگهمیت همراه با پوششی از پلی ساکارید، پلیمر و یا مونومر می‌باشد. استفاده از این ذرات، زمان T1 و T2 را کاهش داده و موجب افزایش کنتراست تصاویر می‌شود.

منابع

- Goodwill, P. W., Saritas, E. U., Croft, L. R., Kim, T. N., Krishnan, K. M., Schaffer, D. V., & Conolly, S. M. (2012). X-space MPI: magnetic nanoparticles for safe medical imaging. *Advanced materials*, 24(28), 3870-3877.
[https://fa.wikipedia.org/wiki/John_P._&_Cunha_D._O._\(2022\).Feridex_IV](https://fa.wikipedia.org/wiki/John_P._&_Cunha_D._O._(2022).Feridex_IV) <http://www.rxlist.com/feridex-iv-drug.htm>
 Labhasetwar, V., Leslie-Pelecky, D., & Jain, T. (2007). Multifunctional magnetic nanoparticles for imaging and drug delivery. *University of Nebraska Medical Center*.
 Mirkin, C. A., & Niemeyer, C. M. (2007). Nanobiotechnology I. *Wiley-VCH, Weinheim, As i an J*, 2, 1363.

- Shi, Y. (2006). *Superparamagnetic nanoparticles for magnetic resonance imaging (MRI) diagnosis* (Doctoral dissertation).
- Stephen, Z. R., Kievit, F. M., & Zhang, M. (2011). Magnetite nanoparticles for medical MR imaging. *Materials today*, 14(7-8), 330-338.
- Thorek, D. L., Chen, A. K., Czupryna, J., & Tsourkas, A. (2006). Superparamagnetic iron oxide nanoparticle probes for molecular imaging. *Annals of biomedical engineering*, 34, 23-38.
- Varadan, V. K., Chen, L., & Xie, J. (2008). *Nanomedicine: design and applications of magnetic nanomaterials, nanosensors and nanosystems*. John Wiley & Sons.