UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ÉTUDE DES PARAMÈTRES PHYSIQUES EN VUE D'APPLICATIONS MÉDICALES DE L'ACTIONNEMENT MAGNÉTIQUE DE DISPOSITIFS MÉDICAUX PAR UN SYSTÈME D'IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE

JEAN-BAPTISTE MATHIEU
INSTITUT DE GÉNIE BIOMÉDICAL
ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

THÈSE PRÉSENTÉE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLÔME DE
PHILOSOPHIAE DOCTOR
(GÉNIE BIOMÉDICAL)
MARS 2009

© Jean-Baptiste Mathieu, 2009.

Library and Archives Canada

Published Heritage Branch

395 Wellington Street
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Bibliothèque et Archives Canada

Direction du Patrimoine de l'édition

395, rue Wellington
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Your file Votre référence
ISBN: 978-0-494-69194-6
Our file Notre référence
ISBN: 978-0-494-69194-6

NOTICE:

The author has granted a non-exclusive license allowing Library and Archives Canada to reproduce, publish, archive, preserve, conserve, communicate to the public by telecommunication or on the Internet, loan, distribute and sell theses worldwide, for commercial or non-commercial purposes, in microform, paper, electronic and/or any other formats.

The author retains copyright ownership and moral rights in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

AVIS:

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque et Archives Canada de reproduire, publier, archiver, sauvegarder, conserver, transmettre au public par télécommunication ou par l'Internet, prêter, distribuer et vendre des thèses partout dans le monde, à des fins commerciales ou autres, sur support microforme, papier, électronique et/ou autres formats.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protège cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms may have been removed from this thesis.

While these forms may be included in the document page count, their removal does not represent any loss of content from the thesis.

Conformément à la loi canadienne sur la protection de la vie privée, quelques formulaires secondaires ont été enlevés de cette thèse.

Bien que ces formulaires aient inclus dans la pagination, il n'y aura aucun contenu manquant.

Canada

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

Cette thèse intitulée :

ÉTUDE DES PARAMÈTRES PHYSIQUES EN VUE D'APPLICATIONS MÉDICALES DE L'ACTIONNEMENT MAGNÉTIQUE DE DISPOSITIFS MÉDICAUX PAR UN SYSTÈME D'IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE

présentée par : MATHIEU Jean-Baptiste

en vue de l'obtention du diplôme de : Philosophiae Doctor

a été dûment acceptée par le jury d'examen constitué de :

M. MÉNARD David, Ph.D., président

M. MARTEL Sylvain, Ph.D., membre et directeur de recherche

M. YAHIA L'Hocine, Ph.D., membre et codirecteur de recherche

M. BOULANGER Yvan, Ph.D., membre

M. VAN DE VEN Theodorus G., Ph.D., membre

Aux jeunes de cœur d'espoir

À ma famille

Remerciements

Je tiens à remercier sincèrement mon directeur de recherche, M. Sylvain Martel pour avoir dirigé mes travaux dans le cadre d'un projet aussi captivant. Par son travail acharné, sa vision et son leadership, il a su réunir les ressources matérielles et humaines nécessaires à la création du Laboratoire de NanoRobotique, un environnement propice au développement de projets hautement ambitieux tels que le MR-Sub.

Je tiens aussi à remercier M. L'Hocine Yahia pour m'avoir fait confiance dès le départ pour mener à bien ce projet et pour ses conseils et son soutien tout au long de mon cheminement.

Je présente toute ma reconnaissance aux membres du jury, David Ménard, Yvan Boulanger et Theodorus van de Ven pour avoir accepté de partager leur temps précieux à l'évaluation de mon travail.

J'apprécie le soutien financier apporté au travers des bourses d'études du GRSTB, du FQRNT et du CRSNG qui m'ont été accordées, mais aussi au travers des subventions obtenues du CRSNG, du FQRNT, de la FCI, du programme des Chaires de Recherches du Canada, du FRSQ et du gouvernement du Québec.

Je tiens à exprimer toute ma gratitude aux professeurs David Ménard, Theodorus van de Ven, Pierre Savard, Daniel Therriault, Gilles Soulez, Gilles Beaudoin, Jean-Christophe Leroux, Basil Favis pour leurs enseignements et pour m'avoir permis d'accéder à leurs laboratoires, à tous mes collègues de travail ainsi qu'aux étudiants d'autres laboratoires pour leur aide précieuse, à l'équipe de résonance magnétique de l'Hôpital Notre Dame, à l'équipe vétérinaire de l'Hôpital Notre Dame ainsi qu'à Mme Jocelyne Lavoie pour leur soutien.

Finalement, merci à mes parents, à mon épouse, à mes sœurs, à toute ma famille ainsi qu'à mes amis sans qui rien ne serait possible.

Résumé

Une méthode d'actionnement (« *actuation* ») et de contrôle de dispositifs médicaux basée sur les bobines de gradient magnétique d'un système d'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) a été proposée pour la première fois en 2002 par le laboratoire de NanoRobotique [1]. Les travaux entrepris dans la présente thèse ont débuté dans le contexte de la démonstration *in vivo* du concept de navigation automatique d'une bille magnétique. Du point de vue de l'actionnement, les modèles et l'expérience concordent. Une vitesse maximale de 13cm/s a été mesurée pour une bille d'acier au chrome de 1.5mm de diamètre soumise aux gradients magnétiques appliqués par un système d'IRM clinique sans modification matérielle dans l'artère carotide d'un porc sous anesthésie générale.

À la lumière de ces résultats, la problématique envisagée par cette thèse est l'étude des paramètres physiques impliqués dans le développement d'une première application médicale : le guidage de particules magnétiques par IRM dans le contexte du ciblage de principes actifs. Il a été démontré qu'un système d'IRM complémenté à l'aide d'un système de bobines de gradient à amplitude élevée était capable d'exercer une force d'actionnement suffisante pour agir sur des microparticules magnétiques en suspension dans un liquide.

Des règles générales concernant l'actionnement par IRM ont été identifiées. Tout d'abord, l'augmentation de l'amplitude du champ magnétique principal de l'IRM permet d'accroître l'amplitude de la force d'actionnement uniquement jusqu'à ce que le corps ferromagnétique affecté atteigne sa valeur d'aimantation de saturation. De plus, les corps ferromagnétiques doux apparaissent comme de meilleurs candidats pour l'actionnement magnétique par IRM car ils peuvent atteindre des valeurs élevées d'aimantation de saturation. L'amplitude du gradient magnétique apparait comme un facteur prépondérant pour augmenter l'amplitude de la force magnétique. Les appareils d'IRM cliniques ne

fournissent pas de gradients d'amplitude suffisante pour les applications envisagées. Les modèles théoriques développés dans cette thèse prédisent qu'une augmentation d'un ordre de grandeur de l'amplitude du gradient serait souhaitable. L'implémentation de bobines de gradients dédiées à l'actionnement est donc recommandée. Enfin, un corps ferromagnétique plus massif augmentera les vitesses magnétophorétiques des particules magnétiques.

Dans le contexte du ciblage de microparticules magnétiques pour le traitement du cancer par embolisation, les lois d'échelles permettant le passage des travaux préliminaires concernant des billes millimétriques à des suspensions de microparticules magnétiques ont été étudiées. Des suspensions de microparticules magnétiques injectées dans des canaux divergents ont été guidées en IRM sous l'effet de gradients magnétiques. Le but des expériences était de maximiser la quantité de particules empruntant une seule des deux sorties du canal. Les résultats ont été quantifiés à l'aide d'un montage optique et de l'analyse de la suspension à chaque sortie des montages. Les paramètres les plus importants qui ont été identifiés sont l'amplitude de la force magnétique appliquée, les interactions et l'agrégation existant entre les particules magnétiques composant la suspension, la taille, la géométrie et la densité des particules ou agrégats propulsés, les dimensions du canal utilisé et l'intensité du débit d'injection. Un modèle mathématique basé sur l'analyse des trajectoires des particules et sur la non-dimensionalisation des paramètres de l'expérience a été proposé. Le modèle prédit des efficacités de guidage qui sont de l'ordre de celles mesurées expérimentalement. Cependant, des paramètres qui restent à quantifier plus précisément tel que l'effet de l'agrégation magnétique et des forces de friction induisent des différences entre théorie et expérience. Malgré ces différences, les connaissances en matière de guidage de suspensions magnétiques apparaissent comme suffisantes pour envisager des travaux *in vivo* menés en parallèle avec l'amélioration des prédictions théoriques. Ainsi, un montage expérimental et un protocole interventionnel sont en cours de développement pour adapter les méthodes de guidage aux procédures interventionnelles et aux sujets animaux.

Enfin, les mêmes principes physiques utilisés pour le guidage de microparticules magnétiques pourraient être appliqués à la navigation de cathéters magnétiques. Ainsi, en marge du sujet principal de cette thèse, la déflexion de cathéters magnétiques par IRM a aussi été envisagée comme seconde application médicale. L'utilisation de cathéters et fils guides magnétiques permettrait entre autre de faciliter le placement de ces instruments médicaux et d'accélérer les procédures. Les déflexions mesurées sont plus faibles que celles obtenues par d'autres systèmes de guidage magnétique. Les paramètres et performances mesurés sont dépendants de l'amplitude de la force magnétique appliquée et des propriétés de résistance des matériaux des cathéters ou fils guides. De cette façon, l'on pourrait améliorer les déflexions en adaptant les propriétés mécaniques des dispositifs, en augmentant l'amplitude du gradient magnétique ou le volume et l'aimantation de l'extrémité magnétique. Ces derniers résultats sont en attente du dépôt d'une demande de brevet. Ainsi, l'article les contenant n'a pas été soumis en date du dépôt de cette thèse. Pour cette raison, le manuscrit est présenté en annexe du présent document.

Abstract

An actuation and control method for medical devices based on the magnetic gradient coils of a Magnetic Resonance Imaging (MRI) was proposed for the first time in 2002 by NanoRobotics Laboratory [1].

The work undertaken in the present thesis began in the context of demonstrating the concept of automatic navigation of a magnetic bead *in vivo*. From the point of view of actuation, models and experimental data correlate. A maximum velocity of 13cm/s was measured for a 1.5mm diameter chrome steel bead in the carotid artery of a living swine. The bead was under the influence of magnetic gradients applied by a clinical MRI system without any hardware modification.

In light of these results, the aim of this thesis is the study of the physical parameters involved in the development of a first medical application: the steering of magnetic particles in MRI in the context of drug targeting. It was demonstrated that an MRI system equipped with a set of magnetic gradient coils with enhanced amplitude was able to apply a high enough actuation force to act upon magnetic microparticles suspended in a liquid.

General rules for MRI actuation were identified. First of all, increasing the amplitude of the main magnetic field of the MRI leads to the increase of the actuation force amplitude only until the ferromagnetic body reaches its saturation magnetization. Moreover, soft ferromagnetic bodies appear to be better candidates for MRI based magnetic actuation because they can reach high saturation magnetizations. Magnetic gradient amplitude appears as a foremost factor to increase the amplitude of the magnetic force. Clinical MRI systems do not provide gradients with high enough amplitude for the applications studied here. Theoretical models developed in this thesis predict that a one order of magnitude increase in gradient amplitude would be required. Implementing actuation dedicated gradient coils is therefore suggested. Finally, a larger

ferromagnetic body will lead to higher magnetophoretic velocities for magnetic particles.

In the context of magnetic microparticle targeting for cancer treatment through embolisation, the scaling laws bridging from the preliminary works with millimeter sized beads to magnetic microparticles suspensions were studied. Magnetic microparticles suspensions injected through branching channels were guided in MRI under the influence of magnetic gradients. The goal of these experiments was to maximize the amount of particles flowing through one of the outlets of the channel. The outcome of the experiments was quantified using an optical set-up as well as by analyzing the suspension at each outlet of the channels. The most important parameters that were identified are the magnetic force amplitude, the interactions and aggregation between magnetic particles of the suspension, the size, geometry and density of the particles or aggregates driven, the dimensions of the channel and the intensity of the flow. Mathematical models based on analyses of particle trajectories and on non dimensionalization of the experimental parameters were proposed. The model predicts steering efficiencies in the order of what was recorded experimentally. Nevertheless, some parameters that remain to be quantified more precisely like the effects of magnetic aggregation and friction forces cause discrepancies between theoretical and experimental data. Despite these differences, the knowledge gained in the field of magnetic suspension steering appears to be sufficient to envision *in vivo* experiments lead in parallel with improving the theoretical predictions. Hence, an experimental set-up and an experimental protocol are being designed to adapt the steering methods to interventional procedures and animal subjects.

Finally, the same principles used for microparticle steering can be applied for magnetic catheter navigation. Hence, on the side of the main subject of this thesis, the deflection of magnetic catheters by MRI was also studied as a second medical application. Using magnetic catheter and guide wires could facilitate the placement of medical instruments and accelerate medical procedures. The recorded deflections are

lower than the ones measured with other magnetic guidance systems. The parameters and performances obtained are functions of the amplitude of the applied magnetic force and material strength properties of the catheters or guide wires. Hence, deflection could be enhanced by adapting the mechanical properties of the devices, by increasing the amplitude of the magnetic gradient or the volume and magnetization of the magnetic tip. These latter results are the object of an upcoming patent application. Hence, the paper relating them could not be submitted prior to the submission date of this thesis. For this reason, this paper's manuscript is presented as an annex of the present document

Table des matières

REMERCIEMENTS ..... **V**
RÉSUMÉ ..... **VII**
ABSTRACT ..... **X**
TABLE DES MATIÈRES ..... **XIII**
LISTE DES TABLEAUX ..... **XVII**
LISTE DES FIGURES ..... **XVIII**
LISTE DES ANNEXES ..... **XXI**
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS ..... **XXII**
CHAPITRE 1 : INTRODUCTION **1**
CHAPITRE 2 : REVUE DE LITTÉRATURE **5**
2.1 MÉCANISMES D'ACTIONNEMENT POUR DISPOSITIFS MINIMALEMENT INVASIFS 5
2.1.1 Dispositifs non magnétiques *5*
2.1.2 Dispositifs magnétiques *6*
2.2 TRAITEMENTS ONCOLOGIQUES PAR EMBOLISATION DU FOIE 14
2.3 MODÉLISATION DU GUIDAGE DE PARTICULES EN SUSPENSION 15
2.3.1 Ferrohydrodynamique *15*
2.3.2 Forces, couples magnétiques et vitesses magnétophorétiques *16*
2.3.3 Approches numériques itératives *16*
2.3.4 Approches par trajectoires *17*
2.3.5 Approches advection-diffusion *18*
2.4 STRUCTURE DES AGRÉGATS MAGNÉTIQUES 22
2.4.1 Interaction magnétique *23*
2.4.2 Polydispersité *23*
2.4.3 Dimension fractale *24*
2.4.4 Effet du cisaillement *25*
2.4.5 Synthèse des paramètres agissant sur l'agrégation *28*
CHAPITRE 3 : MÉTHODOLOGIE **29**
3.1 ASPECTS PHYSIQUES DE L'ACTIONNEMENT MAGNÉTIQUE PAR IRM 30
3.2 CONTRÔLE *IN VIVO* D'UNE BILLE MAGNÉTIQUE PAR IRM 36
3.3 BOBINES DE GRADIENT DÉDIÉES À L'ACTIONNEMENT MAGNÉTIQUE 42

3.4 PREUVE DE CONCEPT DU PRINCIPE DE GUIDAGE DE MICROPARTICULES MAGNÉTIQUES : SYNTHÈSE DE L'ARTICLE INTITULÉ « MAGNETIC MICROPARTICLE STEERING WITHIN THE CONSTRAINTS OF AN MRI SYSTEM: PROOF OF CONCEPT OF A NOVEL TARGETING APPROACH » 47

3.4.1 Modèle théorique *48*

3.4.2 Résultats expérimentaux *48*

3.5 RETOUR SUR LES MÉTHODES D'INJECTION DE SUSPENSIONS DE MICROPARTICULES MAGNÉTIQUES EN IRM ET AMÉLIORATION DES PROTOCOLES ET MONTAGES 49

3.5.1 Dimensions du canal *49*

3.5.2 Introduction des particules et contrôle du débit *50*

3.5.3 Symétrie des débits régnant dans les canaux fils *52*

3.5.4 Excentrage du canal de guidage *53*

3.5.5 Ajustement de la position d'entrée des particules dans les canaux *53*

3.5.6 Protocole d'injection *54*

3.6 ÉTUDE DE L'AGRÉGATION DE MICROPARTICULES MAGNÉTIQUES DANS LE CONTEXTE DU GUIDAGE EN IRM : SYNTHÈSE DE L'ARTICLE INTITULÉ « AGGREGATION OF MAGNETIC MICROPARTICLES IN THE CONTEXT OF MRI ACTUATED TARGETED THERAPIES » 55

3.7 ÉTUDE DU GUIDAGE MAGNÉTIQUE DE MICROPARTICULES MAGNÉTIQUES AGRÉGÉES : SYNTHÈSE DE L'ARTICLE INTITULÉ « MRI STEERING OF AGGREGATING MAGNETIC MICROPARTICLES FOR ENHANCED THERAPEUTIC EFFICACY IN CANCER TARGETING » 56

3.7.1 Modèle théorique *56*

3.7.2 Expérience de guidage magnétique *58*

3.8 PRÉPARATION AU GUIDAGE IN VIVO DE PARTICULES MAGNÉTIQUES 59

3.9 ÉTUDE DES APPLICATIONS DE L'ACTIONNEMENT MAGNÉTIQUE À LA DÉFLEXION DE CATHÉTERS MAGNÉTIQUES EN IRM: SYNTHÈSE DE L'ARTICLE INTITULÉ «APPLICATION OF MRI GUIDANCE FORCE FOR NAVIGATION OF MAGNETIC CATHETERS » 60

CHAPITRE 4 : ARTICLE - MAGNETIC MICROPARTICLE STEERING WITHIN THE CONSTRAINTS OF AN MRI SYSTEM: PROOF OF CONCEPT OF A NOVEL TARGETING APPROACH 64

4.1 TITLE PAGE 64

4.2 ABSTRACT 64

4.3 INTRODUCTION 65

4.4 DEDICATED STEERING COILS 67

4.5 MATERIALS AND METHODS 72

4.5.1 Maxwell pair *73*

4.5.2 Iron oxide suspension *75*

4.5.3 Microvascular channel *76*
4.5.4 Experimental protocol *77*
4.5.5 Simulations of yield *78*
4.6 RESULTS AND DISCUSSION 79
4.7 ACKNOWLEDGMENTS 82
CHAPITRE 5 : ARTICLE - AGGREGATION OF MAGNETIC MICROPARTICLES IN THE CONTEXT OF MRI ACTUATED TARGETED THERAPIES 83
5.1 TITLE PAGE 83
5.2 ABSTRACT 83
5.3 INTRODUCTION 84
5.4 MAGNETIC DIPOLE-DIPOLE INTERACTION 86
5.5 MATERIALS AND METHODS 89
5.5.1 Magnetic suspension *89*
5.5.2 Electromagnet set-up *89*
5.5.3 MRI set-up *92*
5.6 RESULTS 92
5.7 DISCUSSION 99
5.8 CONCLUSION 101
5.9 ACKNOWLEDGMENTS 102
CHAPITRE 6 : ARTICLE - MRI STEERING OF AGGREGATING MAGNETIC MICROPARTICLES FOR ENHANCED THERAPEUTIC EFFICACY IN CANCER TARGETING 103
6.1 TITLE PAGE 103
6.2 ABSTRACT 103
6.3 INTRODUCTION 104
6.4 MATERIALS AND METHODS 105
6.4.1 Magnetic suspension *105*
6.4.2 MRI steering experiments *105*
6.4.3 Theoretical model *107*
6.5 RESULTS 107
6.5.1 Video image analysis *107*
6.5.2 Steering efficiency *110*
6.6 DISCUSSION 112
6.7 CONCLUSIONS 115
6.8 APPENDIX - MODEL OF MAGNETIC STEERING EFFICIENCY 116

6.8.1 Steering efficiency and targeting efficiency *116*
6.8.2 Magnetophoretic velocity and arterial system configuration *118*
6.8.3 Geometric determination of steering efficiency *121*
6.8.4 Expansion to polydisperse magnetic suspensions *125*
6.9 ACKNOWLEDGMENTS 128
CHAPITRE 7 : PRÉPARATION AU GUIDAGE *IN VIVO* DE PARTICULES MAGNÉTIQUES 129
7.1 ANATOMIE ET PARAMÈTRES PHYSIOLOGIQUES 129
7.2 CHOIX DES PARTICULES 131
7.3 BOBINES DE GRADIENTS 132
7.4 QUANTIFICATION DE L'EFFICACITÉ DE GUIDAGE 134
CHAPITRE 8 : DISCUSSION GÉNÉRALE 136
CONCLUSION 145
LISTE DE RÉFÉRENCES 149
ANNEXE A : ARTICLE - APPLICATION OF MRI GUIDANCE FORCE FOR NAVIGATION OF MAGNETIC CATHETERS 171

Liste des tableaux

Tableau 2.1 : Exemples de stratégies de ciblage récentes 9
Tableau 2.2 : Synthèse des méthodes de modélisations applicables au guidage de particules magnétiques 21
Tableau 2.3 : Synthèse des paramètres permettant d'agir sur les propriétés des agrégats 28
Table 4.1 : Examples of recent trapping strategies 68
Table 4.2 : Specifications of the Maxwell pair. 75
Table 4.3 : Experimental protocol 78
Table 6.1 : Physiological parameters of human circulation 121
Table A.1 : Loads applied on the catheters 180

Liste des figures

Figure 3.1: Illustration du principe de guidage. 33
Figure 3.2: Illustration de la ligne rejoignant les particules et de la direction du champ magnétique. 35
Figure 3.3: Séquence d'évènements impliqués dans le contrôle automatique de la bille [148] 37
Figure 3.4: Angiographie par rayons X de l'artère carotide droite de l'animal illustrant les positions des cathéters. 38
Figure 3.5: Contrôle *in vivo* automatique d'une bille ferromagnétique de 1.5mm de diamètre à l'intérieur de l'artère carotide d'un porc sous anesthésie générale. 40
Figure 3.6: Données brutes de position et de gradient provenant de l'expérience de contrôle *in vivo* d'une bille magnétique au travers de 11 points de contrôle dans l'artère carotide d'un porc sous anesthésie générale. 41
Figure 3.7: Données de vitesse provenant de l'expérience *in vivo* selon l'axe z du système d'IRM. 42
Figure 3.8: Étapes de conception du prototype de bobines de Maxwell 46
Figure 3.9: Schéma du montage de guidage magnétique de deuxième génération 51
Figure 4.1: Steering gradient versus particle velocity 69
Figure 4.2: Description of a gradient pulse 70
Figure 4.3: Schematic of the magnetic suspension steering set-up 73
Figure 4.4: Magnetic field and gradient of the Maxwell pair (I=20A) 75
Figure 4.5: Y-shaped microvascular channel fabricated by direct write assembly 76
Figure 4.6. Box plot showing experimental measurement of yield. 80
Figure 4.7: Simulated impact of flow and particle size on average yield of Fe_3O_4 particles in water 81

Figure 5.1 : Size distribution of the Fe_3O_4 magnetic suspension without magnetic field. 90
Figure 5.2 : Magnetization curve of Fe_3O_4 magnetic suspension. 91
Figure 5.3 : Microscope-Electromagnet set-up. 91
Figure 5.4 : Effect of particle concentration on the magnetic aggregation of Fe_3O_4 microparticles under the influence of a 0.4T magnetic field. 93
Figure 5.5 : Box plots show variations of major axis length of aggregates as a function of Fe_3O_4 concentration under the influence of a 0.4T magnetic field. 95
Figure 5.6 : Aggregate area versus major axis length. 96
Figure 5.7 : Aggregate shape factor versus major axis length. 97
Figure 5.8 : Length distribution of shear enhanced aggregation of the magnetic suspension in MRI. Suspension concentration was 1.125mg/ml. 98
Figure 6.1 : Video Image Analysis of the magnetic steering experiments. 108
Figure 6.2 : Steering efficiency data 110
Figure 6.3 : Targeting efficiency in a branching fluidic network 117
Figure 6.4 : Blood velocity U_{blood} and magnetophoretic velocity U_{mag}. The parabola represents a Poiseuille flow velocity profile. 119
Figure 6.5 : Magnetophoretic velocity vs magnetic gradient amplitude. 120
Figure 6.6 : Trajectories of magnetic particles with different initial radial positions and unit magnetophoretic velocity in a flowing channel of unit radius with unit average flow velocity. 122
Figure 6.7 : Ratio of the area comprised beneath a given radial position to the total area of the channel provides a measurement of the steering efficiency. Flat and circular channels differ slightly in the distribution of their cross-sectional area. 123
Figure 6.8 : Steering efficiency as a function of geometry factor in a flat and in a circular channel. 124

Figure 6.9 : Volume fraction distribution and cumulative volume fraction of the Fe_3O_4 suspension used in this paper as a function of particle diameter, magnetophoretic velocity (based on a 400mT/m gradient) and geometry factor (based on a 400mT/m gradient, a 0.0122m/s mean flow velocity in a 0.02m long and 0.0025m wide channel).....126
Figure 6.10 : Volume fraction distribution as a function of the geometry factor. 127
Figure 7.1: Fluoroscopie par rayons X avec agent de contraste de l'artère hépatique du lapin 130
Figure 7.2 : Mesure de la vitesse d'écoulement sanguin dans l'artère hépatique principale par Doppler ultrasons 131
Figure 7.3 : Plans de conception et photographie de la paire de bobines pour expériences *in vivo*. 133
Figure 7.4 : Imagerie T2* d'un lapin avant et après injection d'environ 5mg des mêmes microparticules de Fe_3O_4 que celles utilisées dans les expériences de guidage magnétique.....135
Figure 8.1 : Livraison de l'IRM Siemens Sonata 1.5T en janvier 2009.....138
Figure A.1 : Schematic of the magnetic catheter deflection set-up. 174
Figure A.2 : MRI catheter steering set-up.....178
Figure A.3 : Deflection angles as a function of load for three different catheters.....181

Liste des annexes

ANNEXE A : ARTICLE - APPLICATION OF MRI GUIDANCE FORCE FOR NAVIGATION OF MAGNETIC CATHETERS.....171

Liste des sigles et abréviations

1D	Unidimensionnel
2D	Bidimensionnel
3D	Tridimensionnel
A	Longueur de l'axe mineur d'un sphéroïde Rayon d'une boucle de courant
A	Aire de surface d'une bobine Aire de section droite d'un canal Aire d'un agrégat observée au microscope
α	Angle entre le moment magnétique de la bobine et le champ B_0 de l'IRM Angle entre la direction champ magnétique et le vecteur reliant deux particules Exposant utilisé pour estimer le volume d'un agrégat magnétique à partir de sa longueur
AAS	Atomic Absorption Spectroscopy
a_h	Rayon hydrodynamique
avg.	moyen
B	Densité de flux magnétique (T)
B_0	Champ magnétique principal d'une IRM
$B_{Maxwell}$	Densité de flux magnétique (T) produite par la bobine de Maxwell
C	Longueur de l'axe majeur d'un sphéroide
CHC	Carcinome hépatocellulaire
CMT	Classical Magnetic Targeting
CRC	Chaire de Recherche du Canada

CRSNG ou NSERC.	Conseil de Recherches en Sciences Naturelles et en Génie du Canada
CT-Scan	Tomodensitométrie
D	Distance entre deux bobines
DEL	Diode Électro Luminescente
D_f	Dimension fractale
dia	Diamètre
DLVO	Théorie de Derjaguin, Landau, Verwey, Overbeek décrivant les forces entre des surfaces chargées intéragissant au travers d'un liquide
E	Module de Young
F	Force (N) French (Unité de taille de cathéters)
F	Coefficient de friction visqueuse
$F_{400mT/m}$	Force magnétique avec un gradient de 400mT/m
FCI ou CFI	Fondation Canadienne pour l'Innovation
FDA	Food and Drug Administration
F_f	Force de friction visqueuse
FFT	Transformée de Fourier discrète
Fmag	Force magnétique
FQRNT	Fonds Québécois de la Recherche sur la Nature et les Technologies
FT	Temps de descente du gradient magnétique
G	Facteur géométrique adimensionnel
γ	Taux de cisaillement (1/s)
η	Efficacité d'une bobine (T/m/A ou T/A)
H	Champ magnétique (A/m)
HCC	Hepato Cellular Carcinoma

I	Moment d'inertie de surface
I	Courant électrique (A)
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IRSC ou CIHR	Instituts de recherche en santé du Canada
K	Acicularité
κ	Courbure d'une poutre en flexion
L	Inductance Longueur Bras de levier de la force magnétique
L	Longueur d'un vaisseau sanguin
LED	Light Emitting Diode
Li	Longueur totale d'une poutre en flexion
M	Aimantation (A/m)
m	Moment magnétique (A.m^2)
μ	Moment magnétique (A.m^2) Viscosité d'un fluide
μ_0	Perméabilité du vide
$M_{0.4T}$	Valeur de l'aimantation à 0.4T
$M_{1.5T}$	Valeur de l'aimantation à 1.5T
M_{agr}	Masse d'un agrégat
Mn	Nombre de Mason
MR	Magnetic Resonance
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MR-Sub	Magnetic Resonance Submarine
M_{sat}	Aimantation de saturation (A/m)
N	Nombre de tours d'enroulements d'une bobine Nombre d'échantillons
v	Distance de déflection d'une poutre en flexion

n ou N	Nombre d'embranchements dans un réseau vasculaire Nombre d'échantillons
P	Périmètre
PEI	Percutaneous Ethanol Injection
PID	Proportionnel intégral dérivatif
PMMA	Polyméthacrylate de méthyle
Q	Débit
θ	Angle de déflexion d'une poutre en flexion
q_i	Nombre de particules injectées
Q_{max}	Débit maximal
q_t	Nombre de particules atteignant une zone ciblée
R	Rayon d'un agrégat
R	Distance séparant deux particules
R	Rayon d'un vaisseau sanguin
r_0	Rayon externe
RF	Radiofréquences
r_i	Rayon interne
RiT	Temps de montée du gradient magnétique
S	Longueur d'arc d'une poutre en flexion
SAA	Spectroscopie par Absorption Atomique
SF	Facteur de forme
T	Moment fléchissant (N.m)
T2	Temps de Relaxation Transversal (perte de cohérence de phase)
*T2**	Constante de temps observée du signal de précession libre
TACE	Transcatheter Arterial ChemoEmbolization
TAE	Transcatheter Arterial Embolization
T_B	Moment fléchissant causé par le couple magnétique (N.m)
TEP	Tomographie par émission de positrons

T_{Fmag}	Moment fléchissant causé par la force magnétique (N.m)
U	Vitesse relative entre une particule et le fluide
U_{blood}	Vitesse d'écoulement du sang
U_l	Vitesse longitudinale d'une particule dans un vaisseau sanguin
U_{mag}	Vitesse magnétophorétique
UT	Temps de maintien du gradient magnétique
U_t	Vitesse transversale d'une particule dans un vaisseau sanguin
V	Volume
v_{av}	Vitesse moyenne
V_{ferro}	Volume d'un corps ferromagnétique présent dans une particule
V_g	Volume occupé par un agrégat
v_{max}	Vitesse maximale
V_p	Volume de particules magnétiques formant un agrégat
VSM	Vibrating Sample Magnetometer
VTF	Video Tumor Fighter
W	Puissance (W)
Φ	Efficacité de ciblage magnétique après plusieurs bifurcations
φ_i	Efficacité de guidage magnétique à une bifurcation donnée

Chapitre 1 : Introduction

Les procédures de chirurgie endovasculaire effectuées sous guidage direct par imagerie médicale jouent un rôle important dans l'essor des techniques de chirurgie minimalement invasive [2]. Traditionnellement, ces interventions ont lieu dans une suite d'angiographie et sont suivies sous fluoroscopie par rayons X afin de visualiser des dispositifs endovasculaires et des agents de contraste mettant en évidence les lumières des vaisseaux sanguins (espace central libre à l'intérieur d'un vaisseau ou d'un canal quelconque de l'organisme [3]). Les performances de ces approches ne sont plus à démontrer et, globalement, des millions de patients sont ainsi diagnostiqués et traités chaque année. Le travail relaté dans cette thèse se situe dans l'optique du développement d'applications médicales robotisées basées sur la manipulation de dispositifs contrôlables dans le système vasculaire.

Du point de vue de l'ingénierie, un système contrôlable robotisé doit être muni d'un mécanisme d'actionnement (« *actuation* »), d'un système de mesure de position et d'un logiciel de contrôle. L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) offre d'excellentes performances dans ces trois aspects en plus d'être un système médical déjà extrêmement répandu en milieu clinique. Par itérations successives, l'IRM s'est imposée comme élément central de notre approche. Tout d'abord, nous avons fait la preuve qu'une IRM clinique est capable d'induire des forces magnétiques sur des matériaux magnétisés [4-6]. Cette méthode d'actionnement comporte l'avantage de la simplicité par rapport à l'utilisation de dispositifs microfabriqués [7]. De plus, l'IRM est une plateforme d'imagerie médicale qui offre une extrême sensibilité aux particules magnétiques [8,9]. Elle est donc parfaitement indiquée pour la détection et la localisation de dispositifs magnétiques relativement aux structures anatomiques du patient. Enfin, les systèmes d'IRM modernes sont construits autour d'une architecture informatique qui permet l'implantation d'un logiciel de contrôle pour analyser les images produites et appliquer la force magnétique nécessaire en temps réel [10]. Par ailleurs, les systèmes d'IRM

présentent de multiples avantages par rapport aux autres modalités d'imagerie en ce qui concerne les procédures endovasculaires [2]. L'IRM offre un excellent contraste pour les tissus mous, les tranches d'imagerie peuvent être orientées dans les trois dimensions sans restriction et la technique ne requiert aucune radiation ionisante. De plus, les multiples mécanismes de contraste disponibles lui permettent de mesurer des informations morphologiques et fonctionnelles telles que le débit sanguin, l'oxygénation tissulaire, la diffusion, la perfusion et les variations de température. Enfin, les capacités d'imagerie tridimensionnelles de l'IRM pourraient faciliter la localisation des dispositifs interventionnels.

Les applications potentielles de dispositifs médicaux guidés par IRM sont prometteuses. Cette technologie sera utilisée pour le ciblage magnétique de microdispositifs magnétiques sans fils pour le traitement du cancer. La possibilité de libérer un principe actif, d'appliquer une hyperthermie, une embolisation ou d'autres fonctions de façon localisée pourra faire partie de la conception des microparticules envisagées. L'utilisation de l'IRM appliquée au ciblage magnétique pourrait augmenter de façon importante l'efficacité de traitements endovasculaires classiques et améliorer la qualité de vie des patients en réduisant les effets secondaires de leurs traitements. La première application envisagée étant le traitement de tumeurs hépatiques par agents de chimioembolisation magnétiques guidés par IRM. Le cancer du foie est le cinquième cancer le plus répandu et son incidence augmente globalement. Les traitements du carcinome hépatocellulaire (CHC) tels que la résection (ablation, en totalité ou en partie, d'un organe ou d'un tissu malade en conservant ou en rétablissant la fonction de l'appareil dont il fait partie [3]), la greffe du foie et l'ablation par injection percutanée d'éthanol (*percutaneous ethanol injection (PEI)*) et par RF ne s'appliquent qu'à 30-40% des patients. Chez les patients atteints de CHC en phase intermédiaire, la chimioembolisation mène à des améliorations de l'ordre de 23% de la survie après deux ans en comparaison avec le traitement régulier [11]. L'évaluation de notre technologie pourra se faire avec des tumeurs hépatiques sur modèles lagomorphes (lapins). En effet, les résultats de nombreuses études concernant la tumeur hépatique VX2 du lapin, son

traitement par embolisation ainsi que l'imagerie de particules d'embolisation magnétiques dans le foie du lapin sont disponibles dans la littérature et pourront servir de base de comparaison pour notre projet [12-24].

De plus, le contrôle par IRM de la déflexion de cathéters magnétiques pourrait être utilisé comme application à moyen-court terme dans le domaine de l'ablation par ondes de RadioFréquences (RF) ou par cryothérapie. Le placement répété de cathéter dans les procédures d'électrophysiologie pourrait grandement bénéficier de l'application de forces magnétiques à l'extrémité distale des cathéters [25]. L'actionnement magnétique pourrait aussi permettre d'étendre le placement de cathéters à des zones difficiles d'accès et réduire le temps des procédures.

Les travaux réalisés dans cette thèse font partie du projet *Magnetic Resonance Submarine* ou *MR-Sub* du laboratoire de NanoRobotique. L'objectif général du projet est le développement d'une méthode de navigation et de ciblage de microdispositifs médicaux. Pour ce faire, une plateforme de navigation de particules magnétiques basée sur un système d'IRM est en cours de développement. Le travail effectué dans le cadre de cette thèse concerne l'étude du mécanisme d'actionnement magnétique par IRM en vue d'ouvrir la voie au développement des applications médicales décrites plus haut. Au cours de ce processus, les objectifs qui ont été atteints sont multiples. Dans un premier temps, les connaissances et modèles concernant la propulsion par IRM de billes magnétiques millimétriques ont été mis à profit dans un travail d'équipe visant la démonstration du contrôle *in vivo* d'une bille millimétrique dans l'artère carotide d'un animal placé sous anesthésie générale. Par la suite, les efforts de recherche ont porté à étudier le comportement et les méthodes de ciblage de microparticules magnétiques en suspension dans un écoulement liquide. Les paramètres influençant l'efficacité de ciblage ont été identifiés, modélisés et vérifiés expérimentalement. Les phénomènes d'agrégation magnétique ont été étudiés afin d'identifier des méthodes et paramètres expérimentaux permettant d'augmenter leurs effets positifs sur l'efficacité de ciblage et

de réduire leurs effets négatifs. Enfin, l'application de l'actionnement magnétique par IRM au guidage de cathéters a été investiguée.

La thèse sera divisée de la façon suivante. Le chapitre 2 consistera en une revue de littérature portant sur le guidage de dispositifs médicaux, les traitements par embolisation, les modèles de guidage de particules magnétiques et les phénomènes d'agrégation magnétique. Le chapitre 3 introduit les paramètres physiques impliqués dans l'actionnement magnétique par IRM et décrit la démarche poursuivie dans cette étude sur la base des différents travaux effectués et articles publiés. L'article démontrant la possibilité de guider des microparticules magnétiques en IRM et présentant un modèle numérique itératif de prédiction de l'efficacité de guidage pour des suspensions monodisperses non-agrégées [26] est inclus dans sa version originale au chapitre 4. La version originale de l'article présentant les résultats de l'étude sur l'agrégation de microparticules magnétiques en IRM [27] se retrouve au chapitre 5. Les résultats de guidage magnétique de microparticules agrégées en fonction de l'amplitude du gradient magnétique ainsi qu'un modèle de prédiction par trajectoire de l'efficacité de ciblage pour des suspensions polydisperses non agrégées [28], se retrouve au chapitre 6. Le chapitre 7 présente les travaux visant à mettre en place un protocole d'expériences *in vivo* basé sur les connaissances acquises concernant le guidage de particules magnétiques. Suivent ensuite les chapitres de discussion générale et de conclusion ainsi qu'une liste de références. Enfin, l'article concernant la déflexion magnétique de cathéters [29] étant en attente de la soumission d'une demande de brevet, sa soumission au journal *Magnetic Resonance in Medicine* n'a pu avoir lieu au moment du dépôt de la présente thèse. Cependant, il est tout de même présenté en marge du document sous la forme d'une annexe.

Chapitre 2 : Revue de littérature

2.1 Mécanismes d'actionnement pour dispositifs minimalement invasifs

Une revue traitant des différentes méthodes d'actionnement pour des dispositifs médicaux de chirurgie minimalement invasive est proposée dans le but de placer la technologie proposée dans son contexte. L'accent est placé sur les méthodes basées sur l'utilisation de champs magnétiques comme mécanisme d'actionnement. Cependant, l'on débutera la revue par quelques exemples de méthodes d'actionnement non magnétiques pour fins de comparaison.

2.1.1 Dispositifs non magnétiques

Des micromécanismes intégrés dans des dispositifs médicaux (caméras, systèmes de biopsie) trouvent des applications prometteuses dans le domaine de la chirurgie endoscopique, laparoscopique et gastrointestinale où leurs dimensions millimétriques sont adéquates. Dans [30,31], des robots capables de prendre des images et d'effectuer des biopsies sont testés dans les cavités péritonéales et gastriques. Le principe de locomotion est basé sur deux roues cylindriques ayant des diamètres variant de 12 à 18mm avec un motif hélicoïdal sur leur surface capables de tourner dans les deux sens. Bien que l'objectif de ces recherches soit le développement de dispositifs sans fils, les prototypes actuels nécessitent une connexion externe pour leur alimentation. Dans [32], une capsule endoscopique à 12 pattes basée sur des moteurs électriques de tailles millimétriques est décrite. Le projet Heartlander est basé sur un système à ventouses [33,34]. Le dispositif dont les dimensions sont de 17,7 x 8,2 x 6,5 mm^3 est inséré dans le corps par une incision en dessous du sternum. Il adhère et se déplace à la surface épicardiaque (extérieure) par succion.

2.1.2 Dispositifs magnétiques

Le guidage magnétique démontre d'importants avantages au niveau de la miniaturisation par rapport à l'utilisation de micromécanismes. La synthèse de micro et nanoparticules magnétiques est plus aisée à réaliser que la miniaturisation de mécanismes de propulsion microfabriqués. De plus, l'énergie nécessaire au déplacement d'un dispositif magnétique se transmet à travers l'espace ce qui élimine le besoin d'un système de stockage ou de transfert d'énergie dans le dispositif.

L'idée de contrôler des particules magnétiques dans le corps humain en ayant recours à des champs magnétiques externes remonte aux années 1950 [35,36]. On parlait à l'époque de retirer des corps étrangers à l'aide d'aimants externes. Le concept a évolué par la suite vers le guidage magnétique de cathéters dans les années 1960 [37]. Dans les années 70, différents groupes ont étudié la thrombose d'anévrismes intracraniens à l'aide de particules de fer [38-44]. Ces poudres étaient libérées dans l'anévrisme et retenues par un petit aimant au bout du cathéter. Ces recherches ont abouti à la formation de caillots stables menant à l'oblitération de l'anévrisme mais ont été abandonnées avec l'avènement des bobines de Guglielmi [45,46] qui offraient des résultats nettement supérieurs.

De nos jours, bien que les applications envisagées restent apparentées, les champs de recherche les plus dynamiques sont le guidage de cathéters, le ciblage de médicaments transportés par des capsules ou particules magnétiques et les interventions intraocculaires ou gastrointestinales.

2.1.2.1 Actionnement magnétique de cathéters

Les procédures guidées par fluoroscopie deviennent de plus en plus complexes et peuvent résulter en des doses de rayonnement élevées [47]. De nouvelles méthodes de placement de cathéter capables de réduire le temps de fluoroscopie offriraient un avantage immédiat pour réduire les doses de rayonnement subies par le patient. D'un

point de vue économique, elles permettraient aussi la réduction du temps de procédure et l'atteinte de vaisseaux sanguins autrement inaccessibles.

Dans les années 1980, le projet Video Tumor Fighter (VTF) propose de guider un aimant de quelques millimètres (thermoseed) de diamètre au travers des tissus cérébraux à l'aide de bobines externes mobiles ou d'un arrangement de six bobines statiques et de suivre ses déplacements par rayons X [48-55]. Ces travaux ont mené à la fondation de la compagnie Stereotaxis qui a développé des plateformes combinant imagerie par fluoroscopie et bobines magnétiques ou aimants permanents. Vers 1995, la compagnie a délaissé l'idée de contrôler une « *thermoseed* » pour se concentrer sur le guidage magnétique de cathéters, ce qui allégeait probablement la complexité du système.

Le mécanisme d'actionnement actuel est basé sur le couple magnétique que de massifs aimants permanents de terres rares orientables appliquent sur des cathéters ou fil-guides eux-mêmes équipés d'aimants permanents millimétriques [25,56,57]. L'imagerie est offerte par un système de fluoroscopie par rayons X. Cette option d'imagerie a l'avantage d'allier résolution spatiale et temporelle et d'être l'outil de travail traditionnel des radiologues interventionnels. Une interface informatique fait le lien entre le médecin et les moteurs contrôlant l'orientation des aimants permanents du système. Des cathéters et fils-guides spéciaux sont distribués commercialement par Biosense Webster et Stereotaxis. Ce système de guidage magnétique offre la possibilité d'effectuer des déflections importantes (supérieures à 90 degrés) [58]. Dans [59], les performances en terme de réduction du temps sont excellentes dans des montages *in vitro* de complexité croissante. En effet, le temps de placement et de fluoroscopie sont réduits jusqu'à environ cinq fois et quatre fois respectivement. Cependant, dans [56], bien que le temps de fluoroscopie soit réduit par l'utilisation du système de guidage magnétique, le temps de procédure n'est pas systématiquement réduit de façon significative dans les tests *in vitro* conduits. Il a été démontré que ce système permet de réaliser des procédures coronariennes complexes [60]. Dans [61], il est conclu que le système Stereotaxis est sécuritaire et qu'il offre une navigation précise (erreur

d'exactitude < 1mm) d'un cathéter d'électrophysiologie dans les 4 chambres du cœur. De plus, on peut lire que son utilisation accélère les procédures d'ablation dans le coeur et réduit les temps de fluoroscopie [62]. Les systèmes de guidage magnétiques de Stereotaxis sont toujours au stade du développement et plus d'études animales et humaines sont nécessaires pour démontrer l'innocuité et l'efficacité de la méthode [47]. Le système de Stereotaxis démontre de bonnes performances dans ses essais préliminaires ainsi que l'existence d'un marché pour ce type d'applications. Cependant, afin d'assurer son succès commercial, il reste à démontrer que les améliorations apportées justifient le coût élevé de sa plateforme.

Un second mécanisme de guidage de cathéter a été proposé par Stereotaxis [63]. Basé sur l'IRM, il requiert l'alimentation de 3 bobines orthogonales fixées à l'extrémité distale d'un cathéter. Le couple magnétique produit par le champ statique de l'IRM sur l'ensemble des bobines permet la déflexion du cathéter. Un inconvénient de cette technique provient de la nécessité d'inclure des lignes électriques dans le cathéter qui peuvent causer un échauffement sous l'effet des ondes de radiofréquences utilisées en IRM [64].

Il existe peu de publications des membres de cette compagnie depuis 1995. Cependant, l'un des fondateurs de Stereotaxis a publié en 2003 sur le guidage magnétique "sans fil" de nanoparticules pour des applications intraoculaires [65]. Dans cet article, les auteurs mesuraient par vidéomicroscopie le temps nécessaire pour que des nanoparticules de Fe_3O_4 (dia. = 10nm) traversent un gel d'agarose sous l'attraction du champ magnétique de deux aimants permanents. Trois jours environ étaient nécessaires pour que la quasi-totalité des particules traversent une distance d'environ 30mm.

2.1.2.2 Capture de micro/nanodispositifs magnétiques par aimants permanents externes

On parle de l'utilisation de "poudres magnétiques" pour le ciblage de médicaments depuis la fin des années soixante [35]. Des publications décrivant des microsphères [66]

ou des polymères magnétiques [67] pour le ciblage de médicaments ont paru dès la fin des années 70.

Depuis, les groupes de recherche étudiant le ciblage magnétique se sont multipliés et une conférence intitulée "International Conference on the Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers" en est à sa septième édition et témoigne de l'effervescence qui entoure ce domaine. La majorité des travaux porte sur le développement de technologies de synthèses de particules vecteurs de pointe (nanoparticules, liposomes, capsules polymériques thermosensibles, dendrimers) [68-74].

La méthode de ciblage la plus répandue est basée sur l'injection de particules de façon intraveineuse puis au placement d'un aimant aussi puissant que possible à proximité du tissu à cibler (Tableau 2.1).

Tableau 2.1 : Exemples de stratégies de ciblage récentes

Methode	Ref
Magnétoliposomes : magnétite 10nm, Électroaimant : Amplitude du champ entre les deux pôles > 0.3T (0.4T max) quand les pôles sont séparés d'1cm appliqué pendant 15, 30, 45, 60, 100 minutes.	[75]
Ferrofluides de particules multidomaines formées par méthodes chimiques humides à partir d'oxyde de fer. Diamètre hydrodynamique = 100nm Aimant au néodymium, Densité de flux magnétique 0.6T appliquée pendant 100min.	[68]
Aimants Ne-Fe-B placés au-dessus de la zone ciblée à l'aide d'un cadre attaché au lit du patient et le plus proche possible de la tumeur (< à 0.5cm). Jusqu'à dix aimants ($8*4*2cm^3$ ou $3*3*1cm^3$) produisaient d'un champ total d'au moins 0.5T et en général de 0.8T.	[76]
Particules de Dextran-magnétite (DM) 5-10nm (moyenne 8nm) incorporées dans des magnétoliposomes thermosensibles (1.16+-0.37µm) Coercivité = 240A/m, susceptibilité magnétique $0.3(gFe)^{-1}$, aimantation de saturation= 0.1 $Wb/m^2.gFe$ et relaxivité T2 = 220 $litres.mmol^{-1}.sec^{-1}$.	[77]

Le confinement est assuré par le frottement des particules sur les parois du vaisseau [78]. L'inconvénient principal de la méthode des aimants externes est que le ciblage est limité à des organes proches de la surface de la peau ou aux modèles murins (souris). En effet, la décroissance rapide des amplitudes du champ magnétique et du gradient limite le rayon d'action des aimants permanents couramment utilisés entre 2 et 15cm de

profondeur [79]. Cette limitation a été mathématiquement démontrée dans [80] où les auteurs concluent qu'il est impossible de cibler des régions profondes du corps à l'aide d'un aimant externe sans cibler des régions environnantes plus fortement. Certaines approches visant à atteindre des organes plus profonds sont basées sur l'utilisation de cathéters équipés d'une extrémité magnétique [25,37] ou bien d'aiguilles, câbles ou stents magnétisés [81-84]. Cependant, la géométrie du champ magnétique généré et donc la répartition des particules reste encore non contrôlée. La littérature concernant le ciblage magnétique de micro/nanodispositifs pour le positionnement de médicaments mène au constat suivant : les technologies chimiques et pharmaceutiques de pointe utilisées par de nombreux groupes de recherche reconnus dans leurs domaines ont résulté en des transporteurs magnétiques très efficaces. Cependant, il apparait que le ciblage de ces dispositifs sophistiqués semblant limité par l'utilisation des aimants externes pourrait bénéficier d'études portant sur la façon de contrôler le comportement des particules *in vivo.*

2.1.2.3 Actionnement de dispositifs magnétiques par IRM : projet MR-Sub

Les caractéristiques des plateformes d'IRM modernes peuvent être exploitées afin de répondre aux limites des approches de ciblage de micro/nanodispositifs magnétiques ayant recours à des aimants permanents ou à des électroaimants placés à la surface de la peau ou à l'intérieur du corps. De plus, elles permettent aussi d'envisager l'utilisation des mêmes caractéristiques pour le guidage de cathéters.

Les bobines de gradients magnétiques d'encodage spatial utilisées en IRM peuvent être utilisés afin de générer une force magnétique sur un corps magnétisé [1,4-7,85-87]. La force magnétique F (N) qui s'exerce sur un corps aimanté est proportionnelle au gradient de l'induction magnétique B (T), au volume du matériau aimanté V (m^3) et à son aimantation M (A/m) selon :

$$\vec{F} = V(\vec{M}.\nabla)\vec{B} \tag{2.1}$$

Le gradient magnétique généré par les systèmes d'IRM a une géométrie contrôlée et s'applique sans limite de pénétration dans les tissus. En effet, la force magnétique générée est constante dans le volume d'homogénéité des bobines de gradients. De plus, ce volume d'homogénéité est suffisamment important pour faire en sorte que la force magnétique puisse être appliquée sans limite de profondeur dans le corps du patient. L'IRM offre donc un potentiel de contrôle remarquable sur la répartition de microparticules magnétiques par rapport aux approches de ciblage magnétique classiques basées sur de petits aimants permanents.

En plus de répondre aux limites strictement magnétiques de ces approches, les systèmes d'IRM en fournissant des informations de localisation et de concentration [9,88-90] ainsi que des possibilités de rétroaction en temps réel [10,91-94] et en étant répandus en milieu hospitalier semblent être une plateforme de choix pour les applications de ciblage magnétique.

Enfin, une plateforme de guidage magnétique par IRM pourrait être employée pour la déflection de cathéters magnétiques en y appliquant des modifications mineures. Cette application pourrait ouvrir à l'IRM des applications interventionnelle apparentées à celles de Stereotaxis avec les avantages de réduire l'utilisation de rayons X à zéro et de ne pas nécessiter l'acquisition d'une plateforme indépendante par les centres hospitaliers.

L'influence des travaux du MR-Sub de notre laboratoire sur la communauté scientifique internationale a été confirmée récemment par l'adoption de cette approche par plusieurs groupes de recherche indépendants a travers le monde tel que démontré dans les publications [95,96] ainsi que par l'émergence du projet européen ICT-FP7 NANOMA (Nano-Actuators and Nano-Sensors for Medical Applications) [97]. Ce

dernier projet, avec un financement de 3.31 millions d'euros et la collaboration de plus de 6 pays d'Europe, est présentement la seule initiative de cette envergure à s'inspirer de la technologie MR-Sub et tente d'adapter la technologie pour lutter contre le cancer du sein.

2.1.2.4 Bactéries magnétotactiques

La migration de microorganismes autopropulsés selon la direction d'un champ magnétique est appelée magnétotaxie. Cette particularité peut être utilisée pour le contrôle dans le corps humain de ces microorganismes [89]. Cependant, bien qu'ils soient extrêmement performants à l'échelle microscopique, ces microorganismes dont la taille est de l'ordre de 2μm et dont les vitesses de déplacement peuvent dépasser les 200μm/s ne sont pas en mesure d'affronter les conditions hémodynamiques qui existent dans les plus grandes artères. Ainsi, cette approche est complémentaire à l'utilisation de particules magnétiques inertes contrôlées par IRM. Ces dernières pourraient être utilisées afin de conduire les microorganismes au travers du système artériel pour atteindre la microcirculation [90,98]. Une fois la mircocirculation atteinte, les microorganismes pourraient être libérés afin de parcourir un chemin les rapprochant encore plus de la tumeur à traiter.

2.1.2.5 Autres applications de l'actionnement magnétique

D'autres applications basées sur l'actionnement magnétique ont été adoptées ailleurs. Bien qu'elles ne fassent pas partie des stratégies envisagées actuellement au laboratoire de NanoRobotique, la technologie pourrait y être appliquée. La compagnie Given Imaging commercialise des caméras miniaturisées dans lesquelles un système de caméra optique est intégré. Ces pilules sont avalées par le patient et fournissent au praticien des images du système gastrointestinal. Les pilules mesurent 11mm x 26mm et pèsent moins de 4g [99]. Elles contiennent des sources de lumière et sont capables de prendre jusqu'à 18 images par seconde. Les images sont transmises à un système d'enregistrement externe porté à la ceinture du patient pendant l'examen. La locomotion du dispositif est

assurée par le mouvement péristaltique du tube digestif. Un brevet déposé en 1981 par la compagnie Olympus revendique le principe d'un système similaire auquel est ajouté un système de locomotion magnétique [100]. Un aimant permanent est placé dans la caméra miniature et un électroaimant externe est utilisé pour conduire la caméra vers une position désirée dans l'estomac [101].

Dans [102-105], on a conçu un dispositif par assemblage de différentes pièces en silicium microfabriquées. Sur ces pièces est déposée une couche ferromagnétique pour leur permettre de répondre à un champ magnétique externe. L'actionnement est fait par une combinaison colinéaire de bobines de Helmholtz et de Maxwell. La paire de Helmholtz génère un champ statique qui donne son orientation au dispositif. La paire de Maxwell superpose un gradient magnétique sur le champ statique qui applique une force de déplacement sur le dispositif. Les changements de direction sont effectués en faisant pivoter l'ensemble de bobines. L'avantage de cette méthode par rapport au guidage par IRM est que les règles de conception des bobines d'actionnement sont simplifiées étant donné qu'elles n'ont pas à tenir compte des contraintes imposées par l'IRM. En retour, cette approche ne peut pas compter sur les capacités d'imagerie de l'IRM. Cependant, les auteurs envisagent un système de localisation optique pour des applications intraoculaires. De plus, un système d'imagerie par rayons X (fluoroscopie, tomodensitométrie (CT-Scan)) ou un Tomographe par Émission de Positrons (TEP) pourraient être utilisé. Dans ce cas, les déplacements requis par les systèmes d'imagerie devront tenir compte des mouvements du système d'actionnement.

Enfin, des champs magnétiques oscillants sont utilisés pour obtenir des méthodes d'actionnement. Le champ magnétique variable applique un couple sur un matériau ferromagnétique permanent. La transmission de la puissance développée en mouvement peut se faire à l'aide d'une vis [106,107], d'un flagelle [108] ou même d'une ailette oscillante [109]. Dans le cas de l'ailette oscillante, la miniaturisation du principe dans des régimes à bas nombre de Reynolds pourrait être limitée à cause de la réversibilité de l'écoulement.

2.2 Traitements oncologiques par embolisation du foie

Dans [110] on définit « image-guided transcatheter tumor therapy» comme la libération d'agents thérapeutiques par placement sélectif de cathéter guidé par imagerie. L'injection par cathéter vise à obtenir une cytoréduction de la (des) tumeur(s) en permettant une déposition plus ciblée et des concentrations plus élevées d'agents tels que des principes actifs chimiothérapeutiques, des particules d'embolisation ou des éléments radioactifs etc. Les injections sont effectuées après cathétérisation de l'artère hépatique commune, propre, lobaire ou segmentale. Lorsque le placement du cathéter est dirigé dans les petites branches de l'artère hépatique, on parle de traitement supersélectif. Les trois principales catégories de traitement de tumeurs par cathéters sont l'embolisation, la chimioembolisation et la radioembolisation. L'embolisation est le blocage de l'écoulement artériel hépatique par un agent d'occlusion vasculaire qui le plus souvent est à base de particules (Gelfoam, alcool polyvinylique et microsphères calibrées). La chimioembolisation est l'infusion d'un agent thérapeutique suivi par une embolisation à base de particules. Les avantages de la chimioembolisation par rapport à l'embolisation seule ne sont pas démontrés [111,112]. Plus récemment, des particules d'embolisation directement chargées avec le principe actif ont été utilisées [113] et ont démontré d'excellents résultats. La radioembolisation est l'infusion de substances radioactives incluant des microsphères contenant de l'ytrium Y 90, de l'iode I 131 etc. Les tailles de particules disponibles pour les traitements par embolisation du foie sont comprises entre 40μm et 1200μm [114-118]. La limite inférieure de 40μm permet de limiter le nombre de particules qui parviennent à traverser le lit capillaire et à sortir du foie pour atteindre les poumons ou le cerveau [119]. On note que l'utilisation de particules dégradables permet d'augmenter le nombre de répétitions des traitements [111]. Il est conclu que l'embolisation artérielle, lorsque bien réalisée, apporte une amélioration des symptômes et prolonge la survie des patients de façon minimalement invasive sans engendrer de réductions de la qualité de vie trop sévères. À cause de la faible proportion de tumeurs pour lesquelles les traitements par embolisation sont indiqués, leur impact sur la santé publique est limité. Cependant, ils s'avèrent

économiques et leur importance pour les patients qui peuvent en bénéficier est élevée. Ainsi, [111] conclut qu'un centre d'oncologie hépatique ne peut être complet sans elles.

2.3 Modélisation du guidage de particules en suspension

Dans l'optique d'ouvrir la voie aux traitements oncologiques par embolisation du foie contrôlés par IRM, un des objectifs de cette thèse est de guider les particules magnétiques en suspension dans un écoulement sous l'effet d'un gradient magnétique en IRM, de dresser la liste des paramètres physiques d'influence, de quantifier leur impact et d'adapter les modèles existants. Une revue des différentes approches de modélisation de guidage magnétique est donc prescrite. De nombreuses approches existent pour modéliser le comportement des particules magnétiques lors d'expériences de guidage magnétique. On cherchera en général à déterminer les vitesses et les distances parcourues par des particules magnétiques transportées par le flot dans des canaux et soumises à l'action d'un champ et d'un gradient magnétique. Nombre de ces modèles sont valides pour des suspensions très diluées où les effets des interactions magnétiques entre les particules et des modifications du comportement visqueux du fluide causées par la présence des particules sont supposés négligeables.

2.3.1 Ferrohydrodynamique

La ferrohydrodynamique est particulièrement adaptée pour décrire le comportement des suspensions de particules nanométriques magnétiques (ferrofluides) que l'on peut considérer comme un milieu continu [120]. L'approche de continuum n'est cependant pas appropriée au guidage magnétique où l'objectif est de ségréguer des particules ou agrégats de tailles micrométriques de la masse du fluide. On recherchera donc des méthodes de modélisation qui, contrairement à l'approche ferrohydrodynamique, considèrent les particules comme une phase distincte du liquide.

2.3.2 Forces, couples magnétiques et vitesses magnétophorétiques

Dans [121], un modèle est proposé pour calculer la force et le couple agissant sur un corps ferromagnétique doux avec une symétrie axiale dans un champ magnétique arbitraire. Ce modèle est particulièrement intéressant pour les systèmes d'actionnement magnétiques visant à obtenir le contrôle sur une particule dans un champ magnétique non homogène. De plus, la prise en compte de la valeur de la magnétisation en fonction de l'amplitude du champ magnétique est très utile à faible champ lorsque le corps magnétique contrôlé n'est pas magnétiquement saturé. Le modèle proposé pourrait être appliqué à plusieurs particules à la fois. Cependant, il ne tient pas compte, à l'heure actuelle, d'éventuelles interactions magnétiques entre les particules. Il pourrait aussi être intéressant qu'il soit couplé à un modèle de dynamique des fluides pour prendre en compte les forces visqueuses. Cet aspect est couvert dans [122,123] où l'on a recours à des résultats fondamentaux en hydrodynamique pour étudier le mouvement de fines particules magnétiques sphéroïdales dans un fluide newtonien. Les rayons hydrodynamiques des particules sont dérivés en fonction de l'acicularité $k=c/a$ qui correspond au rapport de la longueur de l'axe majeur du sphéroïde sur celle de son axe mineur.

2.3.3 Approches numériques itératives

Les approches numériques itératives telles que la modélisation par éléments discrets (*Discrete Element Modelling*) [124-126] et les simulations de Monte Carlo [127-129] permettent d'obtenir des représentations et des quantifications des comportements de particules magnétiques. Ces méthodes sont adaptées pour simuler des canaux de géométries complexes cependant, ils demandent des temps de calcul importants. Une tentative de tenir compte de l'effet de l'agrégation sur le guidage de particules magnétiques dans des approches numériques itératives est faite dans [81]. Les auteurs proposent une simulation de Monte Carlo incluant une correction au rayon des agrégats pour tenir compte du nombre de particules les constituant. Cette correction est appliquée

à l'aide d'un certain rayon volumétrique qui sert à calculer l'amplitude de la force magnétique et d'un certain rayon de surface qui sert à calculer la friction visqueuse. Cette correction n'est pas justifiée par l'expérience mais correspond à une tentative de tenir compte de l'importance croissante des forces magnétiques sur les forces visqueuses lorsque la taille des agrégats augmente. Les auteurs concluent que l'agrégation permet d'améliorer les performances de guidage. Cependant, cette étude ne permet pas d'établir des liens avec les tailles, les géométries et les vitesses magnétophorétiques d'agrégats magnétiques réels.

2.3.4 Approches par trajectoires

Dans [130-133], la modélisation des trajectoires de particules transportées par un flot dans un canal sous l'effet d'un aimant supraconducteur est effectuée afin de calculer la distance nécessaire pour traverser la largeur du canal. Les calculs ne tiennent pas compte des interactions entre les particules ni de la polydispersité de taille ou de forme. De façon similaire, dans [134], on résout les équations du mouvement de particules sphériques dans un canal soumises à un écoulement de Poiseuille et au champ magnétique non uniforme d'un aimant externe. On cherche à estimer à partir de quelle fraction de chargement magnétique la totalité des particules vont être capables d'atteindre la paroi du canal pour y être capturées. On considère que la capture est assurée dès que la particule entre en contact avec la paroi. On estime que 100% des particules est capturée lorsqu'une particule initialement située contre la paroi opposée est capable de traverser tout le canal et d'être capturée par l'aimant.

Ce type d'analyses se retrouve dans [135,136] et dans les autres articles du même auteur. Le logiciel FEMLAB est utilisé pour résoudre le système d'équations de mouvement décrivant les trajectoires de particules magnétiques placées dans le champ magnétique d'aimants permanents ou de fils magnétisés. Les auteurs se servent de cette analyse pour quantifier l'efficacité de capture de particules entrant de façon homogène dans un canal sur des fils magnétisés ou contre les parois du canal. Les auteurs

déterminent l'efficacité de capture de leur modèle visuellement par comptage des courbes de trajectoires des particules. L'importance de l'agrégation magnétique sur le comportement et la capacité à agir sur les particules est citée dans [136]. On y explique qu'elle pourrait favoriser les forces magnétiques vis-à-vis des forces hydrodynamiques dans le comportement des particules. Les auteurs se questionnent sur la capacité des agrégats à se décomposer sous l'effet du cisaillement ou de l'extinction du champ magnétique et se demandent si cela pourrait causer des complications d'embolisation lors de l'usage clinique. Dans [135], le modèle théorique a été confronté à l'expérience. Les auteurs ont utilisé des particules magnétiques radioactives afin de quantifier l'efficacité de capture. Ces particules étaient injectées dans un canal de 0.75mm de diamètre interne, 1mm de diamètre externe et de 15cm de longueur. Le canal était placé entre deux fils magnétisés à l'aide de deux aimants permanents. Des efficacités de capture élevées (>90%) sont obtenues grâce à la combinaison adéquate d'une amplitude du gradient et d'une longueur du canal suffisamment élevée ainsi que d'un diamètre du canal suffisamment étroit. Des données sont obtenues concernant les effets de la viscosité du fluide, de la vitesse de l'écoulement et de l'amplitude du champ magnétique. Les prédictions de leur modèle théorique cadrent très bien avec les résultats expérimentaux. L'amplitude du champ magnétique, la taille des particules (1.7μm), la concentration des particules (0.04mg/ml) et la magnétisation des particules (10.65emu/g) sont faibles comparées aux montages expérimentaux présentés dans cette thèse. Tous ces paramètres ont tendance à réduire les effets d'agrégation magnétique, ce qui expliquerait pourquoi le modèle proposé par Chen, bien que négligeant l'agrégation magnétique, fournisse des prédictions aussi précises de l'efficacité de capture obtenue expérimentalement.

2.3.5 Approches advection-diffusion

L'étude de [137] porte sur le comportement de particules non magnétiques dans la circulation sanguine. À l'aide d'une approche d'advection-diffusion, on y étudie la diffusion de particules dans la microcirculation sous l'effet du profil d'écoulement non

uniforme, de la diffusion brownienne et de la perméabilité des parois des vaisseaux. L'influence de la taille des particules et des conditions hémodynamiques sur la diffusion longitudinale des particules est étudiée pour des capillaires aux parois perméables et non-perméables. Cette analyse suppose un écoulement unidimensionnel dans un canal rectiligne et considère le sang comme un fluide newtonien. Les auteurs concluent que les vaisseaux ayant la plus grande diffusivité longitudinale seraient ciblés préférentiellement. Cependant, la diffusivité des réseaux capillaires tumoraux est réduite à cause de la plus grande perméabilité de leurs parois et de la plus faible vitesse de l'écoulement sanguin qui y règne. Ainsi, les auteurs concluent que les particules atteindraient préférentiellement les vaisseaux sains. Leurs recommandations sont donc d'utiliser des particules ayant des tailles choisies afin de réduire leur diffusion dans les vaisseaux normaux, d'injecter des particules de tailles différentes qui s'accommoderaient de la variabilité dans les tailles des vaisseaux et dans les conditions d'écoulement et enfin, de trouver une façon de réduire la perméabilité des capillaires tumoraux.

Une autre approche portant sur le ciblage de particules magnétiques basée sur la résolution des équations d'advection diffusion est proposée dans [80]. Le modèle vise à obtenir les répartitions spatiales de particules magnétiques dans des réseaux de vaisseaux sanguins sous l'influence de la force magnétique et de divers effets de diffusion. L'effet de la force magnétique est représenté sous la forme d'un flux advectif. Un flux diffusif provenant des collisions aléatoires entre les particules magnétiques et les cellules sanguines est pris en compte et s'ajoute au flux de diffusion brownien. Les taux d'absorption et de désorption des particules sur les parois du vaisseau sont aussi pris en compte. Il est à noter que les estimations de ces taux ainsi que du flux diffusif cellulaire sont basées à l'heure actuelle sur des données limitées qui devraient être complétées afin d'obtenir des prédictions précises. Le flux diffusif cellulaire devient important lorsque la taille des particules est réduite jusqu'à s'approcher de celle des cellules sanguines (de l'ordre de quelques microns). Dans le cas de la diffusion Brownienne, le coefficient de diffusion des particules est inversement proportionnel à la taille des particules. Dans la

littérature, on s'entend sur le fait que la diffusion Brownienne joue un rôle important pour des particules de taille inférieure à 1μm. Ainsi, pour des particules de tailles importantes, le rapport du flux magnétique advectif sur les flux diffusifs est élevé. L'effet de la force magnétique prédomine donc et l'on s'attend à ce que les prédictions du modèle advection-diffusion s'approchent de celles des approches par trajectoires. Par contre, à mesure que la taille des particules diminue et que des effets diffusifs prennent de l'importance, l'approche advection-diffusion semble plus indiquée pour tenir compte de phénomènes diffusifs antagonistes au guidage magnétique. Une méthode de quantification de l'efficacité de guidage est aussi proposée dans [80]. Les bifurcations de vaisseaux sanguins sont non dimensionalisées à l'aide d'un rapport de la largeur sur la longueur du vaisseau et de la vitesse magnétophorétique des particules sur la vitesse de l'écoulement du sang. L'angle entre la vitesse magnétophorétique et la vitesse de l'écoulement du sang est pris en compte. L'efficacité de guidage est obtenue en considérant la position des particules qui traversent une bifurcation par rapport à la ligne de courant limite qui sépare l'écoulement entre les branches de la bifurcation.

Une synthèse de cette revue des méthodes de modélisation du guidage de particules magnétiques dans des canaux circulants est présentée dans le tableau 2.2. Parmi ces approches, l'on retiendra que les méthodes par trajectoires peuvent fournir des résultats qui s'approchent des données expérimentales [135]. Cependant, un des avantages majeurs de l'approche d'adsorption/désorption par rapport aux méthodes par trajectoires est qu'elle permet de prendre en compte des phénomènes supplémentaires tels que l'effet diffusif de resuspension visqueuse [138] en ajoutant une expression de leur flux aux équations d'advection-diffusion. Cette approche permet ainsi de tenir compte de l'impact d'effets diffusifs et d'adsorption/désorption de façon plus directe que les approches de trajectoires. Bien que basée sur des formalismes mathématiques légèrement différents des méthodes par trajectoires, on peut s'attendre à ce que ses prédictions soient proches lorsque les flux diffusifs et l'adsorption/désorption peuvent être négligés. Toutefois, la méthode d'advection-diffusion semble devoir être privilégiée

lorsque la taille des particules magnétiques devient voisine ou inférieure à la taille des cellules sanguines.

Ces méthodes peuvent être étendues pour tenir compte de géométries non sphériques, analytiquement pour des géométries simples [139] ou expérimentalement en se basant sur des mesures de rayons hydrodynamiques des particules [122,123]. Cependant elles ne permettent pas encore de tenir compte de l'effet de l'agrégation magnétique de façon satisfaisante. Le premier domaine à étudier pour pouvoir étendre ces modèles est l'exploration des paramètres agissant sur la taille, la géométrie et la densité des agrégats magnétiques. Une revue des travaux concernant ce sujet est donc proposée.

Tableau 2.2 : Synthèse des méthodes de modélisations applicables au guidage de particules magnétiques

Méthode	Caractéristiques	Avantages	Inconvénients	Sources
Ferrohydro-dynamique	Comportement des ferrofluides considérés comme un milieu continu	Solides bases théoriques alliant dynamique des fluides et magnétisme pour expliquer le comportement de ferrofluides	Peu adapté au guidage magnétique de particules qui doivent être considérées comme une phase distincte	[120]
Forces, couples et vitesses magnéto-phorétiques	Calcul de la force et du couple magnétique sur un corps ferromagnétique avec symétrie axiale [121] Résolution des équations de mouvement [122]	Effet du champ magnétique sur l'aimantation Effet du champ magnétique non homogène Particules non circulaires Peut être étendu à des particules multiples	Ne fournit pas de prédictions de l'efficacité de ciblage	[121] [122,123]
Numériques itératives	Simulation itérative des mouvements de particules discrètes sous l'effet de diverses forces	Adapté à des canaux de géométries complexes	Temps de calcul importants	[124-126] [128,129, 140]
Trajectoires des particules	Calcul des trajectoires de particules transportées par un flot dans un canal	Les méthodes par éléments finis permettent de résoudre les équations dans des	Expansion difficile pour tenir compte des effets de diffusion et d'adsorption/ désorption contre les	[130-133] [134] [135,136]

	sous l'effet d'un champ magnétique Calcul des distances nécessaires pour traverser la largeur du canal	champs non homogènes L'analyse des trajectoires permet de fournir des estimations d'efficacité de ciblage Prédictions concordent avec l'expérience	parois	
Advection-diffusion	Modélisation du guidage magnétique sous la forme d'un flux advectif D'autres interactions sont introduites sous la forme d'autres flux advectifs ou diffusifs	Permet de tenir compte des flux diffusifs et des adhésions sur les parois de vaisseaux de façon plus directe que les approches par trajectoires Non-dimensionalisation du problème Prédiction de l'efficacité de guidage à partir des lignes de courant limites Pourrait tenir compte d'autre flux tels que la resuspension visqueuse par exemple.	Les estimations de l'amplitude du flux de diffusion et des taux d'adsorption et de désorption sont basées sur des données encore imprécises	[137] [80]

2.4 Structure des agrégats magnétiques

L'agrégation magnétique a pour effet d'augmenter la vitesse magnétophorétique des agrégats en accroissant l'influence de la force magnétique par rapport aux forces de friction visqueuse. La vitesse magnétophorétique atteinte par un agrégat dépend non seulement du volume de particules magnétiques V_p qui le composent mais aussi de son tenseur de friction *[f]*. Le volume V_p ne correspond pas au volume géométrique V_g de l'agrégat puisqu'une certaine porosité est attendue. De plus, le tenseur de friction visqueuse *[f]* dépend des rayons hydrodynamiques de l'agrégat et donc de sa géométrie. Les paragraphes suivants tentent de dresser une liste des paramètres influençant la taille,

la géométrie et la densité/porosité des agrégats magnétiques et des méthodes existantes pour les étudier.

2.4.1 Interaction magnétique

L'interaction magnétique est causée par l'amplitude et le gradient du champ magnétique généré par des particules magnétisées dans leur entourage. Elle peut être attractive ou répulsive et son amplitude est fonction de la distance entre les particules et de l'angle entre le vecteur les séparant et la direction du champ magnétique externe. De ce fait, les agrégats magnétiques ont tendance à adopter une géométrie allongée selon la direction du champ magnétique externe.

La théorie DLVO (Derjaguin, Landau, Verwey, Overbeek) a été utilisée dans [141]. On y trouve un modèle qui tient compte des interactions de van der Waals, électrostatiques, hydrophobes, stériques et magnétiques. À partir de la théorie, ils étudient les équilibres entre les potentiels des différentes interactions. Ils tentent de prédire les cas où les particules s'agrègent dans un minimum secondaire ou primaire du potentiel d'interaction. Cette étude permet de démontrer que la force d'interaction magnétique devient prédominante sur l'énergie d'interaction totale à mesure que la susceptibilité magnétique, la taille des particules ou l'amplitude du champ magnétique externe augmentent. Ainsi, dans le contexte de notre projet, on peut s'attendre à ce que l'interaction magnétique dépasse les forces stabilisatrices de répulsion et que les particules magnétiques s'agrègent en pénétrant dans le champ magnétique de l'IRM.

2.4.2 Polydispersité

Dans [142], on utilise une méthode de minimisation de l'énergie libre pour tirer des conclusions sur les configurations géométriques probables d'un système de particules faiblement concentrées. Ils remarquent que la réalité des suspensions de particules magnétiques n'est pas fidèlement reproduite par les modèles traitant de suspensions monodisperses. En effet, ceux-ci prédisent des chaines de particules très longues et

flexibles qui ne se retrouvent pas de façon absolue dans la réalité. Dans leurs résultats concernant un fluide magnétique bidispersé, les auteurs arrivent à la conclusion que c'est la polydispersité d'une suspension qui cause ces différences de comportement en affectant significativement la taille et la structure des chaînes de particules agrégées. Il est observé que de fortes interactions magnétiques résultent en des chaines de particules bidisperses courtes et flexibles dont le nombre et la longueur augmentent avec la concentration et l'amplitude du champ magnétique externe.

Des simulations de Monte Carlo bidimensionnelles de suspensions magnétiques polydisperses sont effectuées dans [128]. Les résultats confirment que la polydispersité des suspensions réelles est à l'origine du fait qu'elles ne forment pas de chaines de longueur infinie tel que prévu par les études monodisperses. Les auteurs observent que les particules s'alignent avec le champ au fur et à mesure que son amplitude augmente et que les petits agrégats ont tendance à se regrouper pour en former de plus grands. Ils expliquent, par une analyse intéressante, que le phénomène est causé par le fait que les particules de tailles importantes constituent des noyaux de formation des agrégats et que leur attraction sur les petites particules est suffisamment importante pour les forcer à se placer côte-à-côte plutôt que linéairement malgré leur répulsion mutuelle. De plus, ils constatent qu'une plus grande dispersion de taille mène à des structures internes plus compactes et donc à des agrégats plus denses puisque les petites particules peuvent se loger dans les espaces vacants.

2.4.3 Dimension fractale

Les auteurs de [143], ont développé un modèle de simulations bidimensionnelles pour modéliser la dimension fractale des agrégats qui offre une mesure de leur densité. La dimension fractale de masse D_f qu'ils calculent est définie par la loi de puissance

$$M \propto R^{D_f} \tag{2.2}$$

où M est la masse de l'agrégat et R est le rayon de l'agrégat. La valeur limite de la dimension fractale est le nombre de dimensions du système considéré. Dans le cas de ces simulations bidimensionnelles, $D_f \leq 2$. Les dimensions fractales que les auteurs ont obtenues à partir de leurs simulations étaient comprises entre 1,0 et 1,6. Ils ont remarqué que la dimension fractale des agrégats était réduite par les forces magnétiques présentes et qu'elle se réduisait encore avec des particules de susceptibilité magnétique plus élevées ou dans des champs magnétiques plus élevées. Ce comportement est causé par l'alignement des agrégats avec le champ magnétique qui réduit leur densité. D'après leurs modèles, la dimension fractale augmente avec la concentration des particules et ce, à cause du fait que dans ce cas les particules de petites tailles seraient portées à entrer plus facilement en collision avec les agrégats présents.

2.4.4 Effet du cisaillement

L'effet de l'écoulement ou plus précisément du cisaillement a un impact sur la taille des agrégats produits. Le rapport des forces de cisaillement agissant sur les particules sur les forces magnétiques dipolaires est appelé nombre de Mason Mn [144,145]

$$Mn \propto \dot{\gamma} / H^2 \tag{2.3}$$

où $\dot{\gamma}$ est le taux de cisaillement et H l'amplitude du champ magnétique. Lorsque l'interaction magnétique est faible par rapport aux forces de cisaillement (haut nombre de Mason), les agrégats magnétiques vont cesser de s'accroître et même se désagréger sous l'effet du cisaillement. Pour de faibles valeurs du nombre de Mason, les interactions magnétiques sont importantes en comparaison des forces de cisaillement et les agrégats formés sont suffisamment solides pour ne pas être désagrégés par les forces de cisaillement. C'est dans ce régime de bas nombre de Mason que la théorie de Smoluchowski prédit que le taux de formation des agrégats est proportionnel au taux de cisaillement. Si une suspension est très diluée, les particules sont à une distance

importante les unes des autres et l'agrégation magnétique ne se produit que très lentement. Le cisaillement donne des vitesses relatives différentes aux particules selon leurs positions. L'application d'un cisaillement sur une suspension diluée va permettre l'agrégation en mettant en mouvement les particules et en leur donnant l'occasion de se trouver à des distances où l'interaction magnétique permettra leur capture [146]. Une particule (ou un agrégat) et une autre particule (ou un autre agrégat) situées sur deux lignes de courant voisines (et donc se déplaçant à des vitesses différentes) vont avoir l'occasion de s'approcher l'une de l'autre. Si une force d'attraction est présente, les particules situées à une distance suffisamment faible vont s'agréger. La théorie de Smoluchowski prédit donc qu'il existe une région appelée volume de capture autour de chaque particule dans laquelle toute particule présente sera capturée lorsque le cisaillement aura suffisamment réduit sa distance.

La majorité des captures ayant lieu dans un canal circulant se produisent à proximité des parois [146]. En effet, c'est l'endroit où le cisaillement est maximal. Ce type d'agrégation est dite « orthocinétique » par opposition à une agrégation dirigée uniquement par la diffusion des particules qui est appelée « péricinétique ».

Dans [146], on arrive à la conclusion que le phénomène prédominant dans la formation des agrégats est la capture de particules individuelles par des agrégats déjà constitués. En effet, les interactions de type *« particule-agrégat »* sont favorisées par rapport aux interactions *« particules-particules »* qui sont moins fréquentes à cause du faible rayon d'attraction magnétique d'une particule seule ainsi que par rapport aux interactions *« agrégats-agrégats »* qui sont moins fréquentes à cause de l'accroissement des forces de friction visqueuses agissant sur les agrégats. Une analyse basée sur la théorie de Smoluchowski portant sur des collisions particules-agrégats démontre que la longueur des chaines de particules est proportionnelle au nombre de particules par unité de volume, au rayon des particules, au taux de cisaillement, au cube de la distance caractéristique de capture ainsi qu'au temps [146]. Les auteurs constatent que la longueur des agrégats augmente linéairement avec le temps et que la vitesse

d'accroissement de la longueur des agrégats augmente avec le taux de cisaillement et l'amplitude du champ magnétique. Les auteurs semblent conclure que l'accroissement de taille des agrégats n'est limité que par le temps qui leur est alloué pour se former, ce qui suggère que la taille des agrégats pourrait continuer à augmenter si le cisaillement était appliqué continuellement et que les particules demeuraient dans le champ magnétique.

Dans [146], les particules étudiées sont pratiquement monodisperses et forment donc de longues chaines linéaires. Dans un système polydisperse, on s'attend à ce que le même type de dynamique se produise mais qu'elle soit modifiée par la géométrie moins linéaire des agrégats.

Dans le cas de suspensions plus concentrées telles que celles employées dans les travaux entrepris dans la présente thèse, l'attraction magnétique entre les particules leur permet de capturer les particules voisines même en l'absence de cisaillement. Ce phénomène mène à la formation d'agrégats magnétiques dont la taille cesse de grandir lorsque les différents agrégats formés sont en équilibre les uns avec les autres et qu'il ne reste plus d'autres particules individuelles à capturer. On se retrouve alors dans une situation rappelant celle d'une suspension diluée qui ne s'agrège pas beaucoup avant l'application d'un cisaillement. Si un cisaillement est appliqué sur la suspension concentrée après la formation des agrégats, le phénomène qui se produit ressemble lui aussi à ce qui est observé dans [146]. En effet, les petits agrégats sont capturés par les plus massifs et l'on observe un accroissement de la taille des agrégats par rapport à avant l'application du cisaillement. Dans ce cas, les interactions observées sont de type « *petits agrégats – gros agrégats* » plutôt que « *particules-agrégats* ».

En résumé, les modèles décrits offrent des considérations qualitatives sur les phénomènes de l'agrégation magnétique et ne fournissent pas de prédictions suffisamment précises des paramètres de taille, forme et densité (dimension fractale) des agrégats pour permettre un calcul aisé des vitesses magnétophorétiques nécessaire aux

modèles de guidage magnétique. Une approche expérimentale permettant de mesurer ces paramètres pourrait s'avérer utile pour faire le lien entre une suspension utilisée expérimentalement et les vitesses magnétophorétiques des agrégats qu'elle formerait.

2.4.5 Synthèse des paramètres agissant sur l'agrégation

En se basant sur les informations recueillies dans la littérature, il semble possible d'agir sur la taille et la géométrie des agrégats magnétiques en modifiant : les propriétés magnétiques des particules, leur taille, leur concentration, l'amplitude du champ magnétique externe (jusqu'à la saturation magnétique) et le taux de cisaillement. De plus, l'utilisation de suspensions plus polydisperses pourrait amener à une augmentation de la densité et une réduction de la longueur. Enfin, les paramètres colloïdaux de la suspension pourraient être utilisés pour modifier les propriétés des agrégats. Une synthèse des paramètres se retrouve dans le tableau 2.3.

Tableau 2.3 : Synthèse des paramètres permettant d'agir sur les propriétés des agrégats

Propriété des agrégats	Facteurs d'accroissement	Facteur de réduction
Vitesse magnétophorétique	Volume des agrégats Densité des agrégats	
Volume des agrégats	Taux de cisaillement (Mn faibles) Concentration de la suspension Taille des particules Propriétés magnétiques des particules Amplitude du champ magnétique ambiant	Taux de cisaillement (Mn élevés) Parois du canal
Longueur des agrégats	Monodispersité	Polydispersité
Largeur des agrégats	Polydispersité	Monodispersité
Densité de l'agrégat (dimension fractale)	Polydispersité Concentration de la suspension	Propriétés magnétiques des particules Amplitude du champ magnétique ambiant
Linéarité des agrégats	Monodispersité	Polydispersité
Rigidité des agrégats	Interactions colloïdales attractives Propriétés magnétiques des particules Amplitude du champ magnétique ambiant Taille des particules	Interactions colloïdales répulsives Surfactants

Chapitre 3 : Méthodologie

L'objectif général du projet de recherche dans lequel cette thèse se situe est le développement d'une méthode de navigation de microdispositifs médicaux qui permettra d'augmenter le ciblage d'un principe actif dans une région à traiter du corps humain. Pour ce faire, le laboratoire de NanoRobotique propose le développement d'une plateforme de navigation de particules magnétiques basée sur un système d'IRM et l'évaluation de l'efficacité thérapeutique de cette méthode. Parmi les différents aspects du développement de cette plateforme, c'est l'étude du mécanisme de propulsion magnétique et du comportement physique des dispositifs propulsés qui fait l'objet de la présente thèse. Ce travail s'inscrit dans la continuité des travaux décrits dans le mémoire de maîtrise de l'auteur [6,7,86,87]. Les résultats principaux obtenus portaient sur la démonstration *in vitro* de la possibilité de propulser une bille magnétique millimétrique par l'application de gradients d'IRM, l'évaluation et la modélisation des vitesses de propulsion atteintes sous l'effet de la force magnétique et leur mise en relation avec les paramètres physiologiques du système cardiovasculaire et de l'écoulement sanguin.

Sur cette base, les objectifs de recherche principaux de cette thèse ont été définis. Dans un premier temps, il s'agissait de participer aux travaux de l'équipe de recherche du laboratoire de NanoRobotique qui préparait la démonstration *in vivo* du contrôle en boucle fermée d'une bille magnétique millimétrique par IRM. Les aspects de la propulsion et du protocole interventionnels étaient au centre des responsabilités de l'auteur. Il a ensuite été question de développer les méthodes de propulsion magnétique nécessaires pour permettre la navigation simultanée d'un nombre élevé de particules magnétiques micrométriques en vue d'applications de traitements endovasculaires de tumeurs cancéreuses par particules d'embolisation ciblées magnétiquement. Pour ce faire, des lois d'échelles gouvernant le comportement des particules dans des canaux circulants ont été formulées. Les effets de l'agrégation magnétique des microparticules

ont été étudiés car ils ont démontré un effet prononcé sur la dynamique de ciblage. Enfin, les méthodes d'actionnement magnétique on été appliquées à l'étude de la déflexion de cathéters magnétiques par IRM.

3.1 Aspects physiques de l'actionnement magnétique par IRM

Une description des phénomènes physiques impliqués dans l'actionnement de particules magnétiques fera l'objet des prochains paragraphes.

Le vecteur de force magnétique $\vec{F}_{\text{magnetic}}$ qui s'applique sur une particule magnétique de forme sphérique est donné par l'équation suivante :

$$\vec{F}_{magnetic} = (\vec{m}.\nabla)\vec{B} = V_{ferro}.(\vec{M}.\nabla)\vec{B}. \tag{3.1}$$

Dans cette équation, $\vec{m}$ représente le moment magnétique de la particule (A·m^2). Le moment magnétique de la particule est le produit du volume V_{ferro} (m^3) et de l'aimantation $\vec{M}$ (A/m) du matériau ferromagnétique contenu dans la particule. L'aimantation $\vec{M}$ est une propriété du matériau magnétique qui est influencée par l'intensité du champ magnétique dans lequel il est placé. Les systèmes d'IRM produisent un champ statique dénoté B_0. Ce champ est d'amplitude suffisamment importante (de l'ordre de 1.5T) pour amener un matériau magnétique a proximité de sa valeur maximale d'aimantation : l'aimantation de saturation M_{sat}. Enfin, dans l'équation 3.1, ∇B est le gradient ou variation spatiale du champ magnétique (T/m). Dans cette thèse, le gradient magnétique est généré par les trois bobines de gradient orthogonales existant dans les systèmes d'IRM ou par des bobines de gradient de Maxwell placées dans le tunnel d'une IRM clinique.

Lorsqu'une particule magnétique sous l'effet de la force magnétique est immergée dans un fluide et qu'elle est libre de ses mouvements, elle atteint une vitesse

magnétophorétique $\vec{U}_{mag}$ qui est déterminée par l'équilibre entre la force magnétique et la force de friction hydrodynamique.

$$\vec{F}_{magnetic} = \vec{F}_{Hydrodynamique} = \vec{U}_{mag} f \text{ lorsque } 0 \leq \mathrm{Re} \leq 1 \tag{3.2}$$

Où le coefficient de friction pour une particule sphérique est $f = 6\pi\mu a$ et

$$\mathrm{Re} = \frac{\rho |U_{mag}| (2a)}{\mu} \tag{3.3}$$

Dans l'équation 3.2, a est le rayon de la particule tandis que μ représente la viscosité du fluide. Le nombre de Reynolds *Re* représente le rapport des forces inertielles sur les forces visqueuses présentes dans un écoulement où ρ est la densité du fluide. La vitesse magnétophorétique $\vec{U}_{mag}$ est la vitesse relative de la particule par rapport à celle du fluide. Ainsi, si le fluide est en mouvement, le vecteur de vitesse magnétophorétique de la particule s'additionne au vecteur local de vitesse de l'écoulement.

Dans les expériences présentées dans cette thèse, le sang et l'eau sont les fluides considérés. Le sang est une suspension de cellules dans le plasma sanguin. Les valeurs utilisées pour les viscosités du sang humain et canin vont de 3.5 à 4.0 cP à 37°C, La densité du sang est d'environ 1.05 g/cm^3. Tandis que pour l'eau, la viscosité est de 1cP à 20°C et 0.7cP à 37°C et la densité est proche de 1g/cm^3.

L'étude de la force magnétique et de la force de friction hydrodynamique mène au constat suivant : pour une amplitude de gradient donnée, des particules de taille élevée atteindront une vitesse magnétophorétique plus importante que des particules de taille plus faible. En effet,

$$\vec{U}_{mag} \propto a^2 \nabla \vec{B} \text{ lorsque } 0 \leq \mathrm{Re} \leq 1 \tag{3.4}$$

Le constat reste valide lorsque $Re > 1$, cependant, la relation est moins directe puisque la force de friction hydrodynamique n'est plus indépendante de la valeur de Re.

De cette analyse, il découle que l'amplitude du gradient magnétique et la taille des particules doivent être adaptés aux paramètres physiologiques de la circulation afin que la vitesse magnétophorétique soit suffisante pour contrôler la trajectoire des particules. Ceci constitue une des principales contraintes du projet du fait de l'importance des variations des paramètres physiologiques existant dans la circulation sanguine. En effet, les grandes artères ont des diamètres de l'ordre du centimètre et la vitesse de l'écoulement sanguin peut y dépasser un mètre par seconde. Pour ce qui est des diamètres des vaisseaux capillaires et des vitesses d'écoulement du sang, ils réduisent jusqu'à 5-10μm et moins de 1mm/s respectivement.

Dans la discussion du mémoire de maîtrise de l'auteur [7], il est expliqué que des gradients élevés (de l'ordre de 10T/m) seraient nécessaires pour permettre à des microparticules magnétiques d'aller à l'encontre de l'écoulement sanguin dans les vaisseaux capillaires (diamètre 10 μm, vitesse d'écoulement de 1 mm/s) qui sont pourtant les vaisseaux ayant la plus faible vitesse d'écoulement. L'amplitude du gradient pourrait être réduite de façon significative si les microparticules étaient portées par l'écoulement sanguin et que la force magnétique des bobines de gradients n'était utilisée que pour influencer la direction vers laquelle le débit sanguin les porterait.

En l'absence de forces extérieures, une microparticule circulant dans un écoulement est portée par le fluide selon la direction longitudinale du canal en suivant les lignes de courant car elle adopte la même vitesse que le fluide qu'elle déplace (figure 3.1). Lorsqu'elle atteint une bifurcation, elle est entraînée dans un canal fils ou l'autre selon la position qu'elle occupait dans le canal mère. Ainsi, si l'on injecte plusieurs particules à

la fois, il existe une ligne de courant limite qui discrimine les particules qui empruntent chaque canal fils selon leur position spatiale. Si le débit est égal dans les deux canaux fils, cette ligne de courant limite coïncide avec le plan médian du canal mère qui est orthogonal au plan défini par les deux canaux fils.

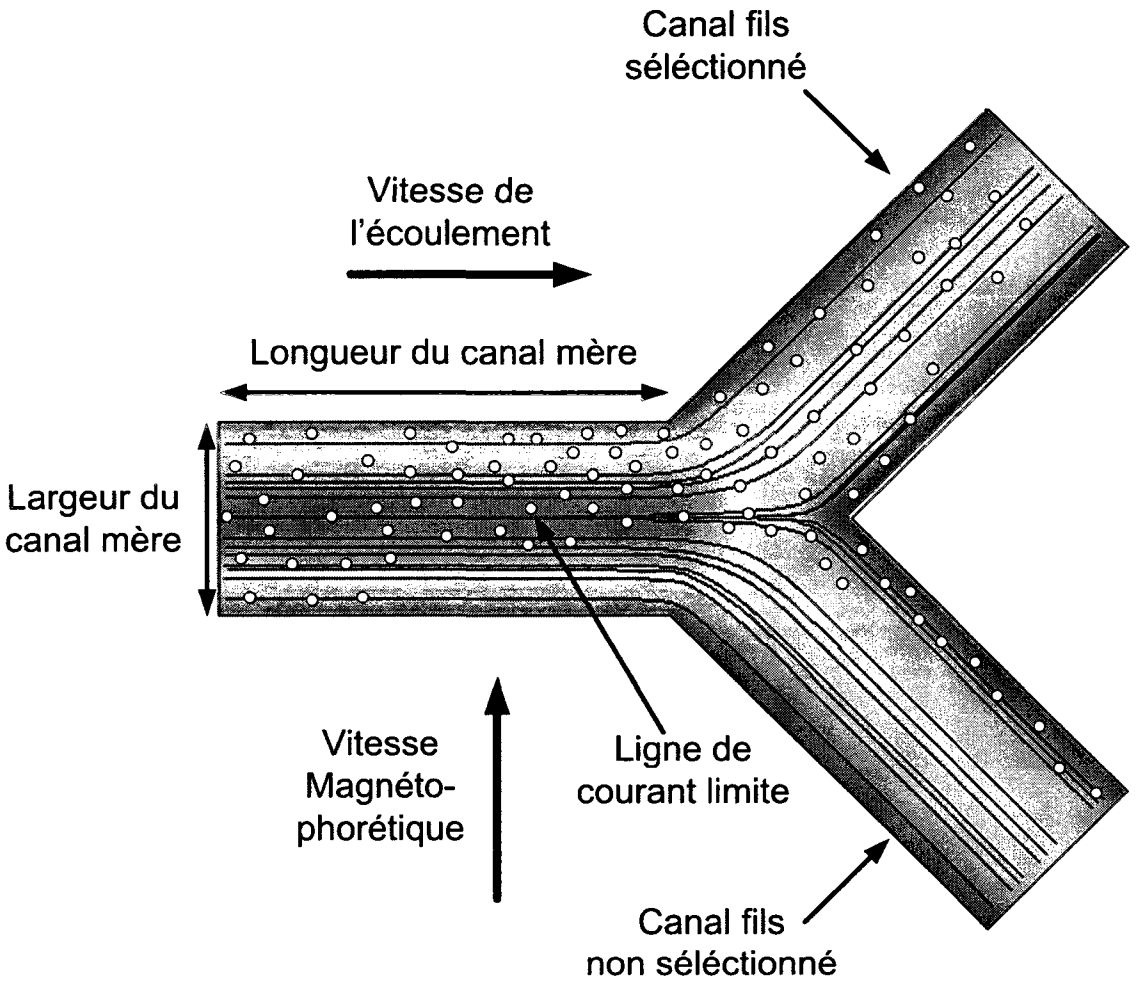


Figure 3.1: Illustration du principe de guidage.

Les particules qui sont au-dessus de la ligne centrale du canal seront naturellement emportées par l'écoulement vers la sortie supérieure en suivant les lignes de courant. La vitesse de l'écoulement suit un profil de poiseuille. La vitesse longitudinale des particules dépend donc de leur position radiale.

La force magnétique est utilisée pour modifier la position spatiale des particules dans la direction transverse du canal mère et de les confiner du côté approprié du plan de discrimination spatiale pendant qu'elles sont transportées longitudinalement par le fluide. Ce guidage a pour effet d'augmenter la fraction de particules empruntant le canal fils qui a été sélectionné.

L'efficacité de guidage est définie comme le rapport de la quantité de particules qui emprunte de canal fils sélectionné sur la quantité de particules totale qui emprunte le canal mère. À partir de l'équation 3.2, il est possible de résoudre les équations de mouvement des particules sous l'effet de l'écoulement et du gradient magnétique dans un canal donné. On peut ainsi calculer l'efficacité de guidage à partir de la vitesse de l'écoulement et de la vitesse magnétophorétique en tenant compte de la longueur et de la largeur du canal. En effet, la vitesse de l'écoulement détermine le temps pendant lequel les particules vont traverser la longueur du canal tandis que la vitesse magnétophorétique détermine le temps dont elles ont besoin pour traverser la largeur du canal. Une analyse plus complète se retrouve au chapitre 6. Le défi est de maximiser l'efficacité de ciblage dans une tumeur malgré le fait que les particules auront à emprunter plusieurs bifurcations successives. Dans le contexte clinique, le ciblage sera efficace si la dose de particule atteignant la tumeur est suffisante pour induire un effet thérapeutique significatif.

Les interactions magnétiques existant entre les microparticules sont à l'origine d'un comportement d'agrégation magnétique. La taille et la géométrie des agrégats ainsi formés diffèrent fortement de celles des particules magnétiques individuelles. L'agrégation magnétique est donc un paramètre d'importance majeure qui influence la vitesse magnétophorétique des particules et donc l'efficacité de ciblage. Le potentiel d'interaction magnétique est fonction de la distance séparant les particules mais aussi de l'angle existant entre le champ magnétique ambiant et la ligne rejoignant le centre des deux particules tel que donné par

$$V_{mag} = -\frac{4\pi M_i a_i^3 M_j a_j^3}{9\mu_0 \left(\frac{r}{a_i} \cdot \frac{a_i + a_j}{2} \right)^3} (1 - 3\cos^2 \alpha) \tag{3.5}$$

Où M_i et M_j sont les aimantations des particules de rayons respectifs a_i and a_j et séparés par une distance r, α est l'angle entre le champ magnétique et la ligne rejoignant le centre des deux particules tandis que μ_0 est la perméabilité magnétique du vide [143]. L'interaction magnétique est dipolaire et peut donc être attractive ou répulsive en fonction de l'angle α (Figure 3.2). Cette dépendance du potentiel magnétique par rapport à l'orientation des particules est responsable du fait que les particules magnétiques forment des chaines (ou agrégats) orientées selon la direction du champ magnétique.

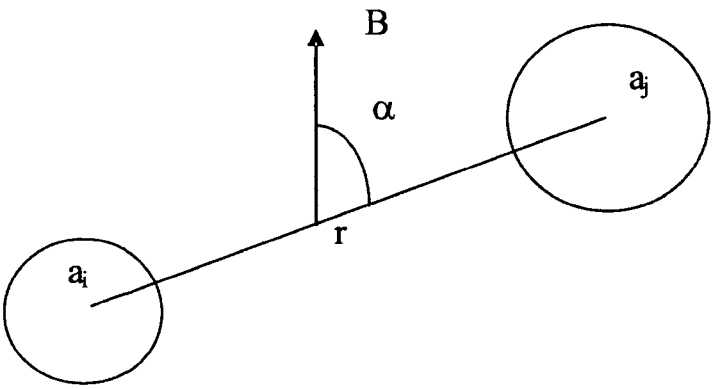


Figure 3.2: Illustration de la ligne rejoignant les particules et de la direction du champ magnétique.

Selon les conditions expérimentales, un nombre très important de particules peut prendre part à la formation d'un agrégat magnétique. Dans le cadre de cette thèse, des agrégats de longueur millimétriques composés de particules de tailles inférieures à 100μm ont été observés. Ces variations importantes de taille et de géométrie des agrégats par rapport aux particules individuelles ont un effet marqué sur la vitesse magnétophorétique. Les agrégats de taille importante permettent d'augmenter

l'efficacité de guidage car ils atteignent une vitesse magnétophorétique plus élevée pour une amplitude de gradient donnée. De plus, de par le fait qu'ils contiennent un nombre élevé de particules, ils ont un impact plus marqué sur l'efficacité de guidage que des particules individuelles. Les paramètres permettant de contrôler les propriétés des agrégats magnétiques sont étudiés dans le contexte du guidage magnétique au chapitre 5.

3.2 Contrôle *in vivo* d'une bille magnétique par IRM

Le premier objectif de cette thèse était de mettre à profit l'expérience et les modèles théoriques développés auparavant et de participer à une démonstration *in vivo* du contrôle en boucle fermée d'une bille magnétique millimétrique par IRM. Les prochains paragraphes visent à décrire le mode de fonctionnement de la technologie de navigation par IRM qui a été développée pour cette démonstration ainsi que les résultats obtenus.

Une bille d'acier au chrome de 1,5mm de diamètre a été contrôlée automatiquement dans l'artère carotide d'un porc placé sous anesthésie générale. Compte tenu de l'état d'avancement du projet à l'époque de cette expérience (séquences de localisation, contrôleur utilisé, modèles physiques de propulsion), une seule bille était contrôlée à la fois. Une séquence d'IRM en temps réel a été développée [10,91-94]. La séquence d'évènements impliqués dans le contrôle automatique de la bille est la suivante (Fig.3.3). Une procédure d'acquisition rapide basée sur des projections obtenues par excitation avec décalage fréquentiel est exécutée [9,147]. Trois projections dont la forme dépend de la position de la bille ferromagnétique sont échantillonnées. Cette information est fournie à la séquence temps-réel qui calcule la position atteinte par des corrélations basées sur les données précédentes. La position atteinte est comparée à la position désirée et un contrôleur de type Proportionnel Intégral Dérivatif (PID) [94] est utilisé afin de calculer l'amplitude ainsi que la direction de la force magnétique à appliquer. Cette force est appliquée sur la bille par le système d'IRM à la demande de la séquence temps-réel et la boucle de contrôle recommence.

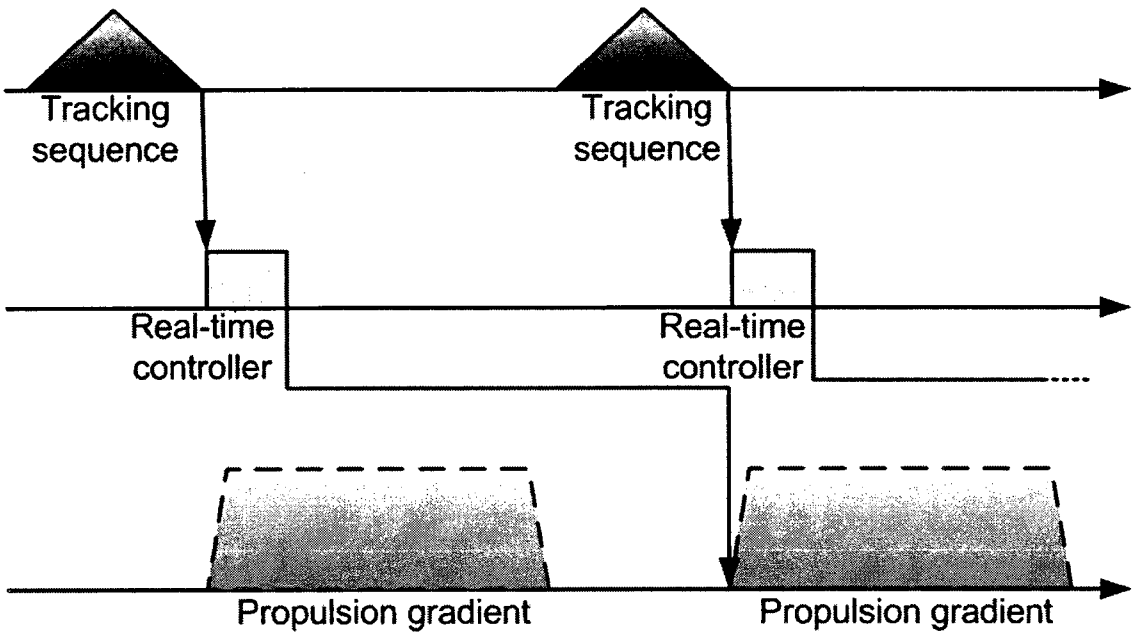


Figure 3.3: Séquence d'évènements impliqués dans le contrôle automatique de la bille [148]

Suite au développement de l'architecture temps-réel, une validation *in vivo* a eu lieu. Une bille d'acier au chrome de 1,5mm de diamètre a été contrôlée automatiquement dans l'artère carotide d'un porc placé sous anesthésie générale [149]. Cette démonstration a nécessité la mise sur pieds d'un protocole interventionnel couvrant la préparation de l'animal, l'introduction de la bille magnétique dans l'animal, la navigation *in vivo* en boucle fermée et la récupération de la bille à la fin de l'expérience [150,151]. Un cathéter introducteur de 80cm de longueur a été placé sous fluoroscopie par une approche fémorale droite dans la portion proximale de l'artère carotide droite de l'animal. Un ballon d'angioplastie de 5mm x 18mm a été placé par-dessus un fil guide de 0,018 pouces sous fluoroscopie dans la portion distale de l'artère carotide droite (10cm en aval de l'extrémité distale de cathéter introducteur) par une approche fémorale gauche (Fig.3.4). Le cathéter introducteur servait de voie de libération pour la bille magnétique tandis que le cathéter ballon était utilisé pour contrôler le débit sanguin et afin de bloquer la bille pour faciliter sa récupération en fin d'expérience.

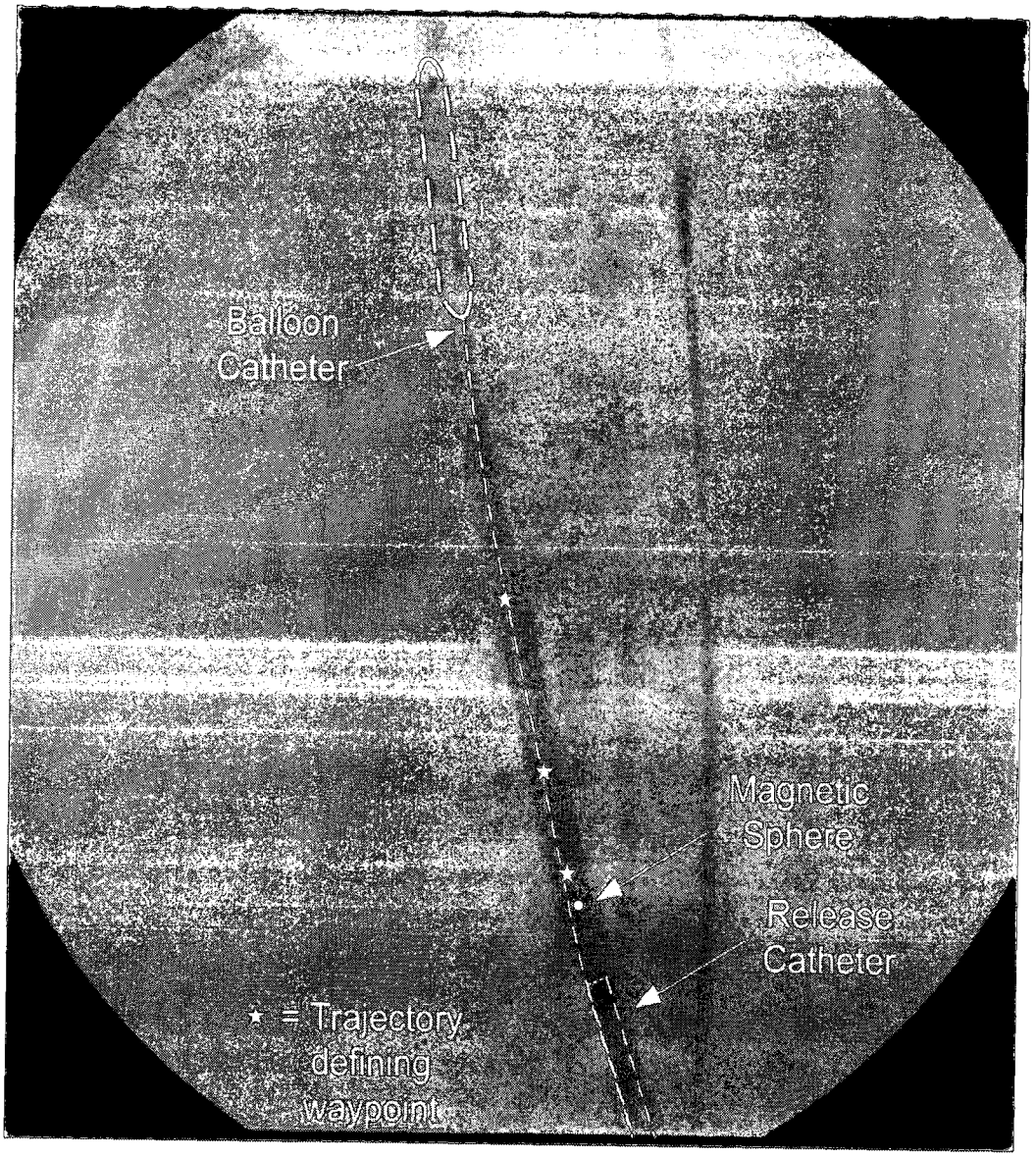


Figure 3.4: Angiographie par rayons X de l'artère carotide droite de l'animal illustrant les positions des cathéters.

Les marqueurs étoiles indiquent les positions des points de contrôle de la trajectoire. Le point blanc illustre une des positions de la bille qui a été contrôlée [148].

Un cathéter dilatateur 6-F était coupé à son extrémité distale et servait à pousser la bille d'acier au chrome au travers du cathéter de libération. La bille était amenée en position de pré-libération 15mm en amont de l'extrémité distale du cathéter de

libération. Le cathéter ballon était gonflé pour empêcher la bille d'être emportée en cas de problème imprévu. La séquence de contrôle était ensuite démarrée et affichait la position de la bille au chirurgien afin de lui permettre de suivre la libération de la sphère et la procédure de contrôle. Le chirurgien libérait la bille en insérant le dilatateur complètement. Une fois la sphère libérée, son mouvement était pris en charge sans aucune intervention humaine par la boucle de contrôle selon une trajectoire de 10 allers-retours dans l'artère carotide en suivant les points de contrôles placés sur une image préalable de l'artère de l'animal (Fig.3.5 et 3.6). La récupération de la bille était faite sous imagerie temps réel à l'aide d'un cathéter magnétique spécialement modifié.

Les données recueillies lors de ces expériences ont été traitées et ont permis de valider les modèles de propulsion magnétique dans des conditions *in vivo* (propriétés visqueuses du sang à température du corps de l'animal, coefficient de friction et géométrie des parois vasculaires réelle) [150]. Pour analyser ces données et simuler le comportement dynamique de la bille, le taux de rafraîchissement de système était de 24Hz, le diamètre de l'artère (5mm) a été mesuré à partir des angiographies par IRM et rayon X, le sang était considéré comme un fluide monophasique avec une densité de 1.05g/cm^3 et une viscosité de 3,5cP [152], le coefficient de friction entre la bille d'acier au chrome et les parois des vaisseaux sanguins de 0,094 provenait de [153]. La corrélation de [154] a été utilisée pour simuler l'effet de retardation visqueux des parois artérielles.

La courbe expérimentale de la figure 3.7 ne contient que peu de données. En effet, ces données proviennent d'une expérience en boucle fermée pendant laquelle le gradient changeait en temps réel d'une acquisition à l'autre. Les points expérimentaux sélectionnés pour la figure 3.7 ont été choisis parce qu'une commande constante de 40mT/m était appliquée à chaque acquisition et qu'ils témoignent de l'accélération de la bille de 0cm/s à la vitesse maximale atteinte pendant l'expérience de contrôle (13cm/s). Cette courbe d'accélération est donc adéquate pour la validation des modèles de

propulsion et démontre une bonne correspondance entre les données expérimentales et de simulation.

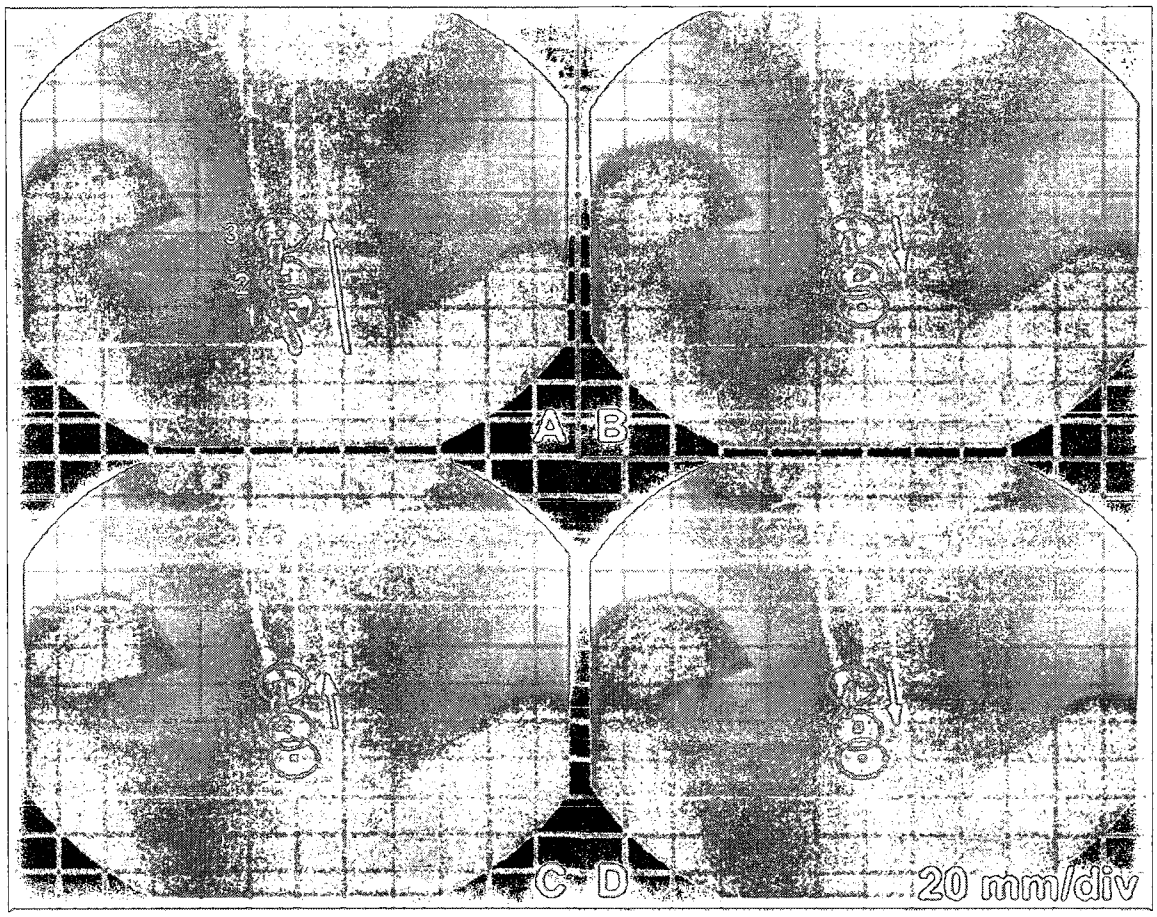


Figure 3.5: Contrôle *in vivo* automatique d'une bille ferromagnétique de 1.5mm de diamètre à l'intérieur de l'artère carotide d'un porc sous anesthésie générale.

Les trajectoires sont superposées sur une angiographie par rayons X. Les séries de points par-dessus l'artère montre le déplacement réel de la bille. Les cercles (20mm de diamètre) autour de chaque point de contrôle délimitent la région de précision tolérée. Des flèches indiquent la direction du déplacement. Image A : La bille se déplace au travers des points de contrôle 1 et 2 et atteint la région de précision du point de contrôle 3. Image B : le point de contrôle ciblé a changé du point 3 au point 2. Image C et D : deux déplacements subséquents alors que le point de contrôle ciblé alterne entre le 2 et le 3 [149].

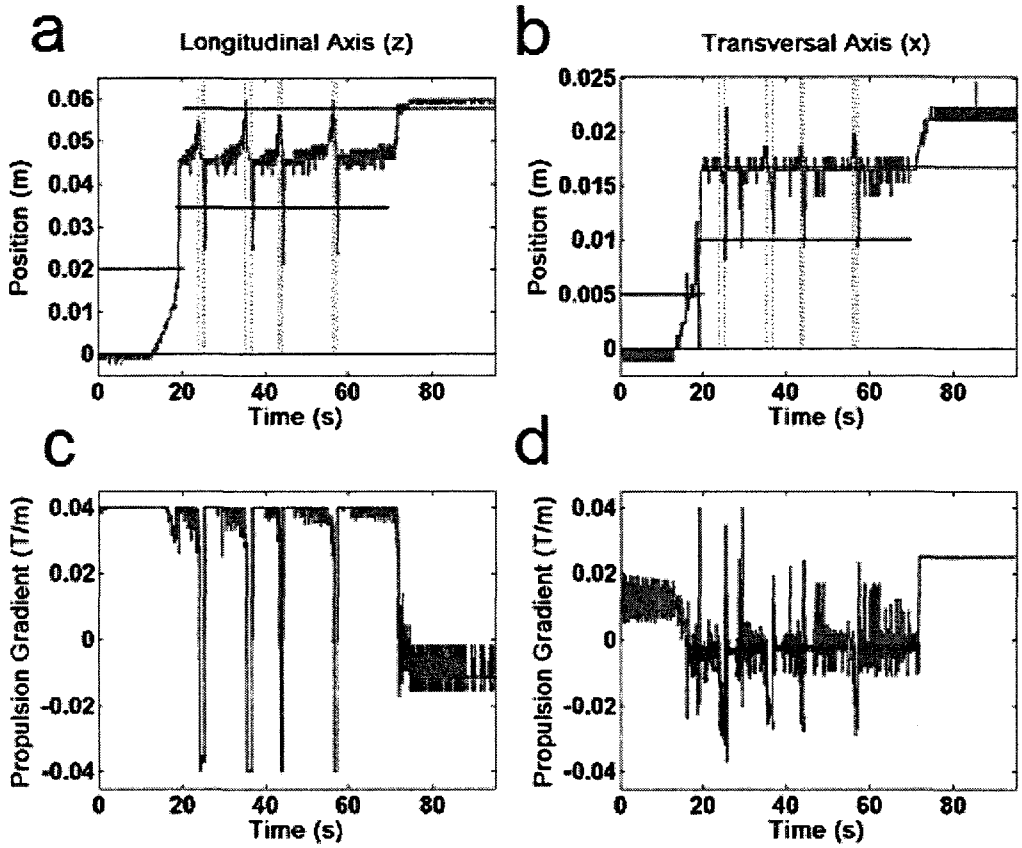


Figure 3.6: Données brutes de position et de gradient provenant de l'expérience de contrôle *in vivo* d'une bille magnétique au travers de 11 points de contrôle dans l'artère carotide d'un porc sous anesthésie générale.

Dans a et c, les données montrent les positions occupées par la bille selon les axes correspondant. Les lignes horizontales représentent les points de contrôle 1, 2 et 3. Les lignes verticales en pointillé indiquent que le logiciel a effectué un changement de point de contrôle ciblé. Dans b et d, l'on peut voir l'amplitude du gradient magnétique appliqué en fonction du temps. Les données concernant l'axe *y* (vertical) ne sont pas affichées pour plus de clarté car aucun contrôle vertical n'a été requis pendant ces expériences [149].

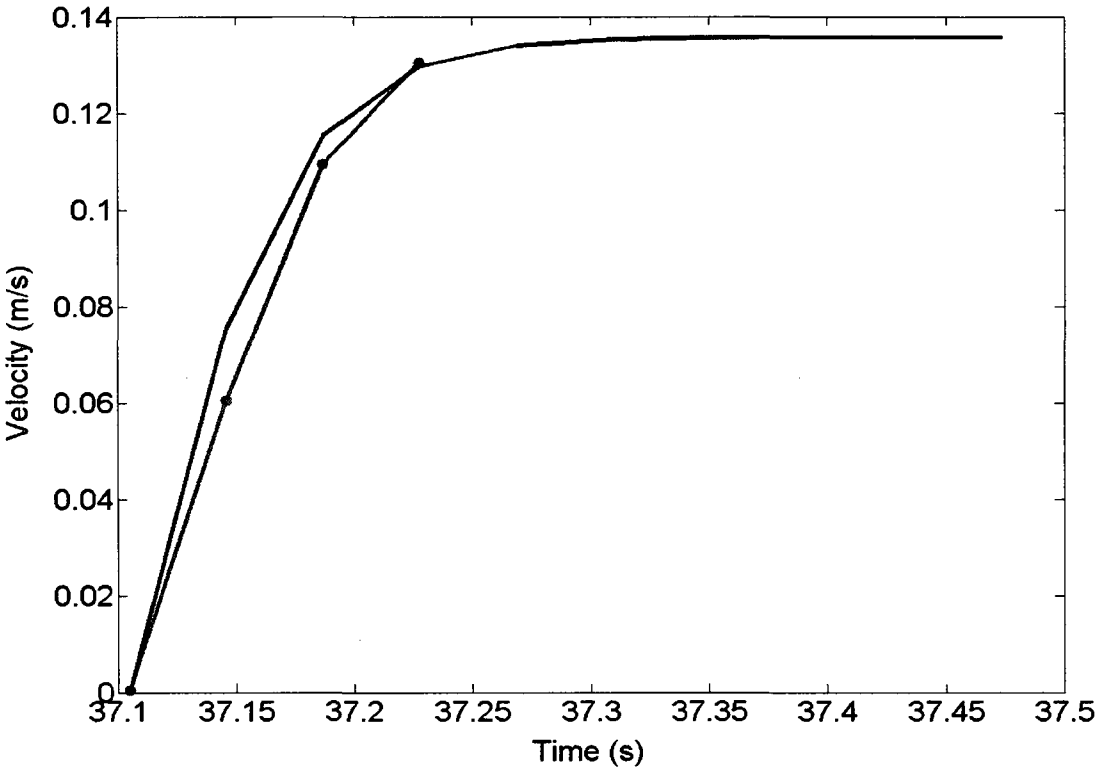


Figure 3.7: Données de vitesse provenant de l'expérience *in vivo* selon l'axe z du système d'IRM. La ligne pleine provient de la simulation et la ligne avec des points montre des données expérimentales. Le gradient de propulsion était de 40mT/m en z, un gradient de 30mT/m était appliqué verticalement pour réduire la friction, le pourcentage d'application du gradient était de 44.5% et un coefficient de friction dynamique de 0.094 a été utilisé pour la simulation.

Une fois les objectifs de la démonstration *in vivo* remplis et la validation *in vivo* des modèles de propulsion de billes millimétriques achevée, l'étude du mécanisme d'actionnement magnétique par IRM en vue d'ouvrir la voie au développement des applications médicales de guidage microparticules magnétiques s'est poursuivie.

3.3 Bobines de gradient dédiées à l'actionnement magnétique

Les travaux précédents concluaient que les règles d'échelle de la propulsion magnétique nécessitaient l'augmentation de l'amplitude des gradients à mesure que la taille des particules à propulser diminuait [7]. De plus, des expériences préliminaires de

déflexion de cathéter magnétiques à l'aide des gradients magnétiques de systèmes d'IRM standard indiquaient aussi le besoin d'accroitre l'amplitude des gradients magnétiques d'actionnement. Dans le but d'investiguer les applications de l'actionnement par IRM, il est apparu nécessaire de préparer un prototype de bobines de gradient de taille réduite qu'il serait possible de placer de façon non invasive dans l'IRM clinique de l'Hôpital Notre-Dame du CHUM. Ce prototype devait être en mesure de fournir un gradient homogène avec une amplitude accrue d'un ordre de grandeur par rapport à celui d'un appareil d'IRM standard.

La conception des bobines de gradients d'IRM est optimisée pour des contraintes d'imagerie qui sont différentes de celles reliées à l'actionnement magnétique. La façon dont les performances d'une bobine sont mesurées dépend de l'application pour laquelle elle est conçue [155]. Les mesures de ces performances incluent l'efficacité η (champ ou gradient généré par unité de courant d'alimentation), l'inductance L, la puissance dissipée W et l'homogénéité du champ ou du gradient produit.

Les bobines de gradients conçues pour produire des images en IRM doivent générer un gradient aussi élevé (de l'ordre de 40 mT/m) et homogène que possible. Leur taille doit être suffisamment importante pour pouvoir accueillir un être humain adulte. Ainsi, des amplitudes de courants de plusieurs centaines d'Ampères sont requises pour atteindre les amplitudes nécessaires. La résistance des bobines de gradients doit être minimale afin que leur système de refroidissement puisse dissiper la chaleur produite par effet Joule. Les bobines de gradient de l'IRM doivent être alimentées et éteintes avec des temps de montée de l'ordre de 200µs. Il apparaît donc que l'inductance de ces bobines est le paramètre primordial. C'est elle qui fixe les limites des autres paramètres.

Des bobines de gradient dédiées à la propulsion doivent composer avec les mêmes paramètres mais leur ordre de priorité est différent. Le paramètre dominant pour des bobines d'actionnement semble donc être l'efficacité du gradient généré. Dans leur cas, c'est la puissance dissipée qui fixe les limites des autres paramètres [156].

$$\nabla B \propto N, \nabla B \propto I,$$
$$W \propto N, W \propto I^2 \tag{3.6}$$

Le gradient produit ∇B est proportionnel au courant I et au nombre de tours N tandis que la puissance dissipée W, bien que proportionnelle au nombre de tours N, varie selon le carré du courant d'alimentation I. Il y a donc tout intérêt à augmenter le nombre de tours au détriment de l'inductance $L \propto n^2$ afin de réduire le courant d'alimentation nécessaire. En effet, dans le cas de bobines de propulsion, le temps de montée $\tau \propto L$ est secondaire. La première raison est que, contrairement au cas des bobines d'imagerie, le gradient qu'elles produisent est utilisable même lorsqu'elles ne sont pas encore alimentées à pleine puissance. La seconde raison est que, dans les contraintes des boucles de contrôle implantées par notre laboratoire, le taux de rafraîchissement de la force de propulsion n'excède pas les 100Hz alors qu'il peut être plus de 10 fois supérieur dans une séquence d'imagerie d'IRM. Enfin, les limites imposées par Santé Canada et la FDA requièrent des temps de montée allongés pour des gradients d'amplitude élevée afin de limiter les risques de stimulations nerveuses indésirables [157]. En bref, un temps de montée de plusieurs millisecondes à plusieurs dizaines de millisecondes apparait comme acceptable pour des bobines dédiées à l'actionnement et leur nombre de tours semble donc pouvoir être supérieur à celui des bobines de gradients magnétiques d'imagerie.

Turner a passé en revue les méthodes de conception de bobines de gradients dans [155]. Les premières bobines utilisées pour générer des gradients d'IRM sont les fameuses bobines de Maxwell pour le gradient longitudinal (z) et de Golay pour les gradients dans les directions transversales (x et y). Ces bobines sont décrites comme discrètes en opposition aux bobines distribuées enroulées de façon à approximer des densités de courant variant de façon continue. Les bobines à enroulement distribués offrent de meilleures homogénéités, une plus faible inductance et se portent mieux à optimisation. De nombreuses approches ont été proposées afin de trouver les

distributions de courant optimales pour des bobines à enroulement distribués. Parmi ces approches, on peut compter l'inversion de matrices et les méthodes de "champ cible".

Les méthodes d'inversion de matrices, tout comme les méthodes d'éléments finis permettent de calculer des bobines de géométrie quelconque, demandent des ressources de calcul importantes et ne donnent que peu d'informations sur la dépendance du champ sur l'enroulement. Ces méthodes sont particulièrement adaptées aux bobines comportant un faible nombre de tours à cause des temps de calcul requis.

L'approche de "champ cible" simplifie le calcul du champ de façon radicale en utilisant la symétrie cylindrique de l'enroulement. Proposée par Turner dans [158,159], cette approche dans laquelle la loi d'Ampère est inversée afin de calculer directement les courants nécessaires à partir du champ désiré s'est imposée par son élégance, son efficacité et sa rapidité de calcul [156,160-164]. Basée sur la transformée de Fourier, cette approche peut bénéficier de la rapidité de l'algorithme de transformée de Fourier discrète (FFT). En introduisant les expressions de la puissance dissipée, de l'inductance ou une combinaison pondérée des deux dans ce formalisme, il est possible d'obtenir une densité de courant optimale. Le contenu fréquentiel de la distribution de courant peut être filtré afin d'éliminer les variations trop rapides dans les enroulements et de simplifier la fabrication des bobines tout en réduisant légèrement leur inductance et ce sans compromettre leurs performances. Une fois la densité de courant connue, la position des enroulements permettant de l'approximer peut être facilement déterminée en utilisant la méthode de la fonction de courant (stream function). La méthode des fonctions de courants donne des résultats équivalents à une distribution de courant continue lorsqu'on se place à une distance supérieure à la moitié de l'écartement entre deux conducteurs adjacents.

Après étude approfondie de la littérature concernant la conception et la fabrication de bobines de gradients et la réalisation de quelques montages et prototypes de validation, il a été décidé, dans le cadre de cette thèse, de privilégier un design de bobines de Maxwell

qui allie une excellente efficacité [155] et des méthodes de fabrication plus simples(figure 3.8). La paire de Maxwell réalisée fournit un gradient unidirectionnel selon l'axe longitudinal de l'IRM. L'expression du gradient dB/dz par une expansion en série de Taylor/McLaurin est la suivante

$$\frac{dB}{dz} \approx 48 * N * \frac{\mu_0 i a^2 d}{\left(d^2 + 4a^2\right)^{5/2}} + O(z) \tag{3.7}$$

Où N = 100 est le nombre d'enroulements de chaque bobine, a est le rayon moyen des bobines, μ_0 la permeabilité du vide, i le courant éléctrique, $d = a * 3^{1/2}$ la distance entre les bobines, z la position le long de l'axe longitudinal des deux bobines.

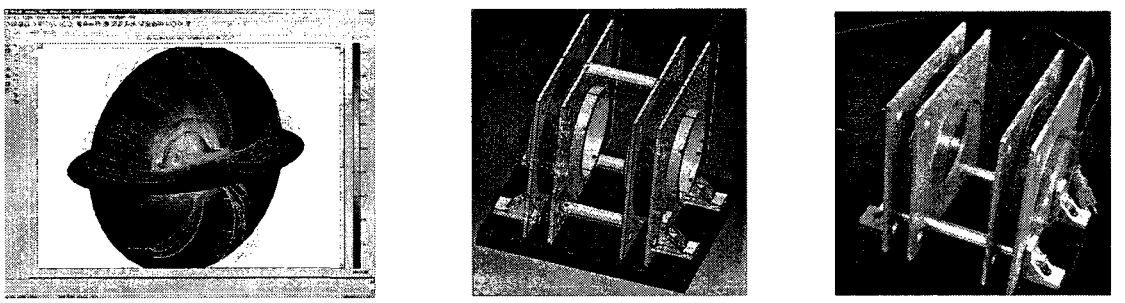


Figure 3.8: Étapes de conception du prototype de bobines de Maxwell

Son diamètre de 12cm a été choisi afin d'être suffisamment important pour accommoder des montages microfluidiques et suffisamment petit pour fournir une efficacité de gradient élevée. Avec 100 tours d'enroulement par bobine, l'efficacité de la bobine est de 22.15mT/m/A. La paire de Maxwell étant simplement refroidie par l'air ambiant sans convection forcée, elle atteint une température avoisinant les 100°C en 15 minutes d'opération lorsqu'elle est alimentée avec un courant de 20A (amplitude de 443mT/m). Les matériaux impliqués dans la fabrication de la bobine ont été choisis pour pouvoir opérer dans cette gamme de température. La durée des expériences effectuées

doit cependant tenir compte de l'accroissement de température en fonction de l'amplitude du courant.

Chacune des bobines composant la paire de Maxwell est traversée par un courant égal et de sens opposé. Ainsi, le couple magnétique appliqué par le champ magnétique B_0 de l'IRM sur la paire de Maxwell est annulé et les efforts résultants sont transmis à la structure du montage. L'amplitude du couple magnétique agissant sur chaque bobine est

$$\left|\vec{T}\right| = \left|\vec{m} \times \vec{B}_0\right| = N.I.A.\left|\vec{B}_0\right|.\sin\alpha \tag{3.8}$$

où m est le moment magnétique généré par la bobine, B_0 et le vecteur du champ magnétique de l'IRM, N est le nombre de tours d'enroulements dans la bobine, I est l'amplitude du courant électrique, A est l'aire de surface de la bobine et α est l'angle entre le moment magnétique de la bobine et le champ B_0 de l'IRM.

3.4 Preuve de concept du principe de guidage de microparticules magnétiques : synthèse de l'article intitulé « Magnetic Microparticle Steering within the Constraints of an MRI System: Proof of Concept of a Novel Targeting Approach »

Cet article publié dans « Biomedical Microdevices » [26] est présenté dans son intégralité au chapitre 4. On y utilise le prototype de bobines de Maxwell fabriqué pour infléchir la trajectoire de microparticules de magnétite Fe_3O_4 portées par le flot dans un canal microfluidique divergeant de 100μm de diamètre en forme de *Y*. L'objectif principal de l'article est de fournir un modèle théorique permettant d'estimer l'efficacité de guidage des particules magnétiques ainsi qu'une méthode expérimentale permettant de réaliser des expériences de guidage magnétique en IRM et de quantifier l'efficacité de guidage obtenue.

3.4.1 Modèle théorique

Un modèle théorique de type numérique itératif (voir revue de littérature) est proposé dans cet article. Une fonction MatLab a été écrite qui simule en deux dimensions les trajectoires de particules générées aléatoirement en fonction du temps. Ces particules sont monodisperses et ont les propriétés magnétiques de la magnétite. Les interactions magnétiques entre les particules ainsi que les contacts avec les parois du canal ne sont pas pris en compte. Le canal simulé a les mêmes dimensions que celui utilisé dans la partie expérimentale de l'article et un profil de vitesse parabolique est utilisé. Les ratios des nombres de particules quittant le canal de chaque côté de la ligne de courant discriminatrice sont calculés. De multiples itérations sont effectuées afin d'obtenir des courbes prédictives d'aspect lissé.

3.4.2 Résultats expérimentaux

L'objectif premier de cet article était de fournir une démonstration de la faisabilité du guidage magnétique de particules en IRM. Cet objectif est rempli puisqu'une quantité accrue de particules a été détectée de façon reproductible (n=4) dans le canal fils vers lequel la force magnétique était dirigée. Cependant, le pourcentage moyen de particules guidées efficacement était de 61% alors que d'après le modèle théorique proposé dans cet article, les paramètres expérimentaux choisis laissaient espérer une efficacité de 100%. Les causes potentielles de ces différences sont attribuées à la simplicité du modèle théorique proposé. En effet, des paramètres critiques ne sont pas pris en compte : polydispersité de la suspension, interactions entre les particules et les parois du canal, interaction colloïdale et agrégation magnétique entre les particules. Il était discuté dans cet article que des agrégats magnétiques de tailles importantes pouvaient se séparer en deux au niveau de la bifurcation et ainsi réduire l'efficacité de guidage. Malgré les différences enregistrées, les prédictions d'amplitudes de gradients nécessaires sont dans le bon ordre de grandeur et mènent à des variations mesurables de l'efficacité de guidage. Le modèle théorique a été recalé sur les données expérimentales et l'effet de la

taille des particules et de la vitesse d'écoulement a été extrapolé. D'après ces prédictions l'efficacité de guidage devrait s'accroître en diminuant la vitesse de l'écoulement et en augmentant la taille des particules ou des agrégats magnétiques.

3.5 Retour sur les méthodes d'injection de suspensions de microparticules magnétiques en IRM et amélioration des protocoles et montages

Plusieurs changements basés sur le savoir faire acquis au cours de la réalisation de la preuve de concept décrite dans [26] ont été apportés aux protocoles et aux montages de guidage magnétique en IRM.

3.5.1 Dimensions du canal

Le faible diamètre du canal (100μm) utilisé dans [26] avait été choisi pour correspondre aux dimensions des artérioles qui sont présentes à proximité d'une tumeur. Cette approche semble maintenant être d'un intérêt plutôt académique que pratique. En effet, dans une procédure de thérapie d'embolisation réelle, les particules sont injectées à l'aide d'un cathéter dans une artère de quelques millimètres de diamètre. Ainsi, le défi principal qui se pose est de savoir comment cibler les particules à partir du cathéter de libération jusqu'à proximité de la tumeur plutôt que de savoir ce qui se passe une fois que les particules ont déjà pénétré dans la microcirculation. Étant donné la complexité du projet, nous avons décidé d'adopter une approche pas à pas pour la suite. Nous commencerons donc à étudier le guidage de particules dans des canaux simulant les artères moyennes. Une fois que le comportement à cette échelle sera bien documenté et contrôlé, les efforts devront être portés sur l'extension des modèles à des artères plus petites pour enfin terminer dans la microcirculation.

Un autre inconvénient du petit diamètre du montage de première génération était qu'il empêchait tout suivi visuel du comportement des particules pendant les expériences. L'utilisation d'un canal plus large a permis l'installation d'une caméra compatible avec

l'IRM (MRC Systems GmbH, Heidelberg, Allemagne) qui permet d'obtenir des informations qualitatives et quantitatives sur les phénomènes qui ont lieu dans le canal. Le canal en plexiglas est placé entre une Diode ÉlectroLuminescente (DEL) et la caméra afin d'obtenir un éclairage en transmission qui offre un bon contraste. Tel que décrit plus loin, la caméra est cependant limitée par sa résolution à l'étude des comportements des grosses particules et agrégats. Un montage de troisième génération devra être équipé d'un système de grossissement optique.

Ainsi, la conception du montage de deuxième génération commence par la fabrication d'un canal de section rectangulaire de 2.5mm de largeur intérieure et de 2cm de longueur pour imiter les dimensions de l'artère hépatique du lapin dans laquelle les premières validations *in vivo* auront lieu. La profondeur du canal a été fixée à 300μm en fonction de la profondeur de champ de la caméra compatible IRM. L'avantage de cette façon de faire est que la caméra pouvait détecter en même temps les particules qui transitaient à différentes profondeurs dans le canal. L'inconvénient était que les effets de la sédimentation, de la friction contre les parois et de la retardation visqueuse des parois étaient exagérés par rapport à une artère réelle au détriment de l'efficacité de guidage.

3.5.2 Introduction des particules et contrôle du débit

Dans le montage de première génération [26], les particules étaient injectées par une pompe seringue placée à l'extérieur du tunnel de l'IRM. Un inconvénient majeur de ce mode d'injection était que les particules devenaient aimantées au fur et à mesure qu'elles s'approchaient de l'IRM et qu'elles passaient au travers de la zone de haut gradient qui se situe juste à l'entrée du tunnel. Ce gradient avait pour conséquence de plaquer les particules contre les parois du tube flexible d'entrée et causait des accumulations pour peu que celui-ci ne soit pas parfaitement parallèle au tunnel de l'IRM. Étant donné qu'un alignement parfait entre le tube et l'IRM ne se produit jamais et que d'une expérience à l'autre, le trajet emprunté par les particules était toujours légèrement différent, la quantité de particules accumulées variait constamment. Ces variations se répercutaient

sur la quantité et la concentration de particules atteignant le canal de guidage. Ainsi, d'une fois à l'autre, la taille des agrégats observés variait fortement. Il était donc important d'obtenir un contrôle plus serré sur ce facteur susceptible d'influencer l'efficacité de ciblage de façon significative. Il a donc été décidé d'introduire les particules dans le canal depuis l'intérieur du tunnel de l'IRM afin d'éviter la zone d'entrée de l'IRM. Comme il n'était pas possible d'opérer la pompe seringue dans un champ magnétique aussi intense, il a été décidé de dissocier l'introduction des particules de la pompe seringue en ayant recours à une valve trois voies. Cette façon de procéder s'inspire de la manière dont les radiologues interventionnels introduisent les particules d'embolisation dans les cathéters d'injection. Ainsi, avant l'expérience les particules sont injectées manuellement dans le montage à l'aide d'une seringue connectée à l'une des entrées de la valve trois voies (figure 3.9).

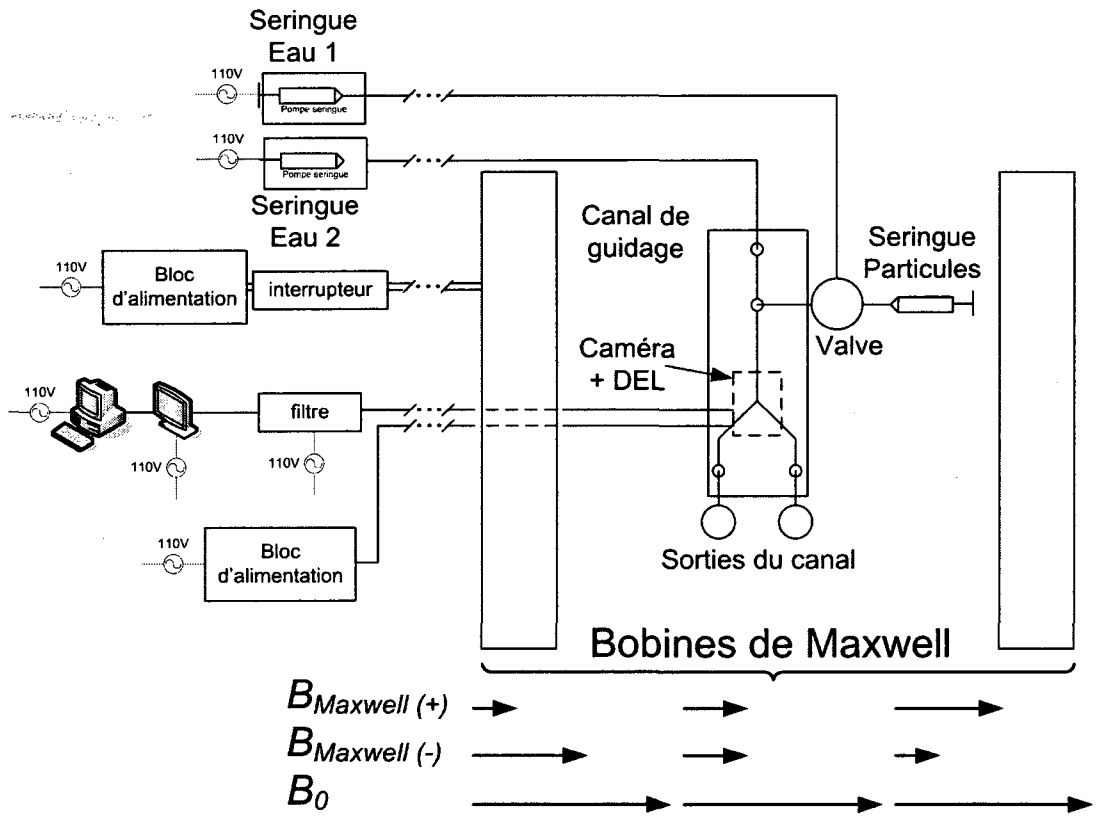


Figure 3.9: Schéma du montage de guidage magnétique de deuxième génération

Une fois les particules introduites, la pompe seringue envoie de l'eau déionisée par l'autre entrée de la valve. Ce débit d'eau pousse les particules dans le canal de guidage et contrôle la vitesse de l'écoulement. Bien que la seringue d'introduction des particules soit agitée avant chaque expérience, les particules agrégées sédimentent vers la sortie de la seringue. Ainsi, la concentration des particules introduites tend à être plus élevée lorsque la seringue d'introduction vient d'être rechargée et a tendance à diminuer d'expérience en expérience. Malgré tout, cette façon de procéder a permis de réduire fortement la variabilité dans la taille des agrégats observés. Une seconde entrée d'eau déionisée alimentée par une deuxième pompe seringue a été ajoutée au canal de guidage. Ainsi, l'entrée des particules se situe à 2cm de la bifurcation tandis que la seconde entrée de l'eau déionisée se situe à 3cm de la bifurcation. L'utilité de la seconde entrée d'eau déionisée est de permettre des purges faciles du canal de guidage. Cette fonctionnalité est pratique lorsqu'il s'agit de se débarrasser des bulles d'air et des particules qui sont déjà présentes dans le canal de guidage avant l'application du gradient. La vitesse d'écoulement dans le canal de guidage est donc en fait déterminée par la somme des débits des deux pompes seringues.

3.5.3 Symétrie des débits régnant dans les canaux fils

La présence de bulles d'air dans un seul des deux canaux fils a pour effet d'augmenter sa résistance et de briser la symétrie de l'écoulement. Tout le débit ainsi que toutes les particules sortent donc par le canal fils qui n'est pas obstrué par la bulle et rend l'effet du guidage magnétique inquantifiable. La présence des bulles dans les canaux est le paramètre le plus influent sur la symétrie de l'écoulement. Cependant, même en l'absence de bulles d'air, la symétrie n'est pas garantie. Les tubes de sortie du montage s'écoulent au goutte à goutte lorsqu'ils sont placés dans des fioles vides. Les forces causées par la tension de surface sont très sensibles à la moindre perturbation et peuvent briser la symétrie à tout moment sans raison apparente. Une façon de rétablir la symétrie est d'ajuster la hauteur d'un tube de sortie par rapport à celle de l'autre. Une autre façon est d'immerger les tubes de sortie dans des fioles de récupérations

préalablement remplies d'eau déionisée pour éviter la formation des gouttes. Cette seconde façon de faire requiert moins d'interventions.

3.5.4 Excentrage du canal de guidage

Lorsque le gradient des bobines de Maxwell peut agir sur les particules avant qu'elles ne pénètrent dans le canal de guidage, celles-ci ont tendance à s'accumuler dans un connecteur fluidique à l'entrée du canal microfluidique. Elles cessent donc d'arriver dans le canal jusqu'à ce que le courant soit coupé dans les bobines. Pour régler ce problème, le canal peut être excentré dans les bobines de Maxwell d'une distance de 62.5mm correspondant au centre de l'enroulement ce qui a pour effet d'éliminer le phénomène.

3.5.5 Ajustement de la position d'entrée des particules dans les canaux

La sédimentation des particules dans le tube flexible d'entrée a été identifiée comme étant la cause d'un biais expérimental influençant l'efficacité de guidage. En effet, si le tube flexible d'entrée n'est pas bien aligné selon l'axe du canal de guidage, les particules y pénètrent excentrées car elles ont eu le temps de sédimenter dans le fond du tube flexible. Cela a pour effet de biaiser le guidage puisque des particules injectées de façon excentrées ont naturellement tendance à sortir par le canal fils dont elles sont le plus proches. Pour corriger ce problème, un dispositif a été ajouté au montage afin d'ajuster l'angulation du tube flexible d'entrée. Le centrage des agrégats se fait en modifiant l'angulation du tube flexible en l'absence de gradient magnétique jusqu'à ce que les agrégats apparaissent répartis de façon homogène dans toute la largeur du canal sur l'image de la caméra. Cette méthode de centrage reste cependant limitée par les performances de la caméra et une grande partie de la variabilité enregistrée dans les données de ciblage est attribuée aux imperfections du centrage de la position d'entrée des particules. Malgré cette variabilité, l'effet de la position d'entrée sur les moyennes des valeurs d'efficacité de guidage mesurées est supposé avoir été minimisé par le

changement aléatoire du sens du gradient magnétique pendant la prise des données expérimentales randomisées.

3.5.6 Protocole d'injection

Une fois le montage ajusté et prêt à accumuler les données, le protocole de mesure était le suivant.

- Introduire les particules dans le tuyau
- Purger le canal dans les tubes poubelles avec la seringue d'eau déionisée
- Placer les nouveaux tubes à prélèvements préalablement remplis avec de l'eau déionisée
- Allumer le gradient (courant de ±18A, ±9A, ±4.5A, ±2.25A aléatoirement)
- Lancer la vidéo
- Allumer les pompes : débit total de 550µl/min=275µl/min/seringue, volume injecté de 1.7ml par chaque pompe
- Lorsqu'il n'y a plus de particules qui arrivent,
    - Arrêter le débit, arrêter le gradient, arrêter la vidéo
    - Purger avec la seringue d'eau propre jusqu'à ce que le canal et les tubes de sortie soient vides
    - Retirer les tubes à prélèvements et replacer les tubes poubelles
    - Purger tout le système dans les tubes poubelles

Afin de réduire les effets des biais expérimentaux, la prise de données est randomisée. L'amplitude du gradient ainsi que son sens d'application sont décidées de façon aléatoire.

3.6 Étude de l'agrégation de microparticules magnétiques dans le contexte du guidage en IRM : synthèse de l'article intitulé « Aggregation of Magnetic Microparticles in the Context of MRI Actuated Targeted Therapies »

Dans cet article [27] soumis au « Journal of Applied Physics » et présenté dans son intégralité au chapitre 5, un montage expérimental a été développé pour étudier l'agrégation de microparticules magnétiques dans un champ magnétique. Pour ce faire, un stéréomicroscope a été adapté sur un électroaimant. La taille des agrégats formés par la même suspension de microparticules qui a été utilisée dans l'article publié dans Biomedical Microdevices [26] a été mesurée par analyse d'image en fonction de la concentration de la suspension. La longueur des agrégats s'est vue augmenter linéairement avec la concentration tandis que les particules de taille importante servaient de noyaux pour la croissance des agrégats. L'aire des agrégats et leur facteur de forme semblent suivre des tendances proportionnelles à la longueur des agrégats avec un exposant 1.41 et -0.5, respectivement. Ces tendances suggèrent que les agrégats croissent plus rapidement en longueur qu'en largeur et deviennent donc plus allongés en croissant. Ces données démontrent la possibilité de moduler la géométrie et la taille des agrégats selon les conditions d'une expérience de guidage magnétique en agissant sur la concentration de la suspension injectée. L'effet conjoint du cisaillement et du champ magnétique plus élevé de l'IRM sur la longueur des agrégats a été quantifié. Une augmentation de près de douze fois a été mesurée à partir d'images prises avec la caméra compatible IRM. Cependant, cette estimation est probablement exagérée car la résolution de la caméra ne permet pas de détecter les agrégats de taille inférieure à environ 100 micromètres. La taille et la géométrie des agrégats magnétiques peuvent être affectées en agissant sur une multitude de facteurs. À partir des expériences

réalisées, la concentration de la suspension semble être un facteur commode à modifier. L'effet du cisaillement et des dimensions des canaux d'injection pourrait complexifier la relation existant entre la taille des agrégats et la concentration. En plus d'augmenter la vitesse magnetophorétique des particules, l'agrégation magnétique pourrait aussi apporter une solution au large éventail de diamètres et vitesses d'écoulement des vaisseaux sanguins. En effet, des agrégats millimétriques à haute vitesse magnétophorétique pourraient être injectés dans les artères les plus grandes. Ils pourraient ensuite se morceler sous l'effet des forces de cisaillement au fur et à mesure qu'ils pénétreraient dans des petites artères à faible écoulement.

3.7 Étude du guidage magnétique de microparticules magnétiques agrégées : synthèse de l'article intitulé « MRI Steering of Aggregating Magnetic Microparticles for Enhanced Therapeutic Efficacy in Cancer Targeting »

Cet article qui est présenté dans son intégralité au chapitre 6 a été soumis au journal « Magnetic Resonance in Medicine » [28]. Le ciblage d'un bolus de particules magnétiques dans un arbre vasculaire est ramené à une succession de bifurcations individuelles. Les interactions pouvant affecter le comportement des particules magnétiques pendant un essai de guidage, on peut séparer les forces hydrodynamiques (friction visqueuse, effet de retardation visqueuse de parois du canal et resuspension visqueuse) des forces non-hydrodynamiques (poids et poussée d'Archimède, diffusion, forces colloïdales : van der Waals, électrostatique, surfactants, interaction magnétique dipôle-dipôle, friction contre les parois des canaux etc.).

3.7.1 Modèle théorique

Contrairement au modèle présenté dans [26], celui utilisé dans cet article n'est pas basé sur une simulation numérique moyennée sur de multiples itérations. Son exécution est donc bien plus rapide car sa résolution est basée sur des considérations géométriques et analytiques apparentées aux méthodes de modélisation par trajectoires [134,135]. Le

champ étant homogène et le gradient étant linéaire, une résolution analytique des équations de mouvement est effectuée. À partir des trajectoires des particules ainsi obtenues, le calcul de l'efficacité de guidage est basé sur un facteur géométrique adimensionnel apparenté à celui introduit par [80]. Ce facteur décrit le rapport entre longueur et largeur du canal et vitesse de l'écoulement et vitesse magnétophorétique des particules. Sous l'effet de la force magnétique, les particules sont amenées à traverser le canal dans sa largeur. Pour une taille de particule donnée, il y a un lien entre le facteur géométrique et la position initiale de la dernière particule (particule ultime) qui aura le temps de franchir la ligne de courant discriminante. Toutes les particules situées à une position initiale inférieure seront guidées efficacement et toutes les particules situées à une position initiale supérieure emprunteront le mauvais canal fils. Si l'on approxime que les particules sont réparties de façon aléatoire dans le vaisseau lorsqu'elles y pénètrent, l'efficacité de guidage est donnée par le rapport de l'aire de la section droite (« *cross section area* ») de la portion du canal comprise sous la position initiale de la particule ultime sur l'aire de la section droite totale du canal. Le facteur géométrique adimensionnel ainsi que la fonction qui le relie à l'efficacité de guidage permettent de calculer directement l'efficacité de guidage sans analyse visuelle ni comptage des lignes de trajectoires contrairement à [134,135]. L'avantage de ce modèle par rapport aux autres modèles décrits dans la revue de littérature est qu'il permet de tenir compte de la polydispersité en taille. Il peut accepter en paramètre un histogramme de taille obtenu expérimentalement à partir d'une suspension réelle.

Dans sa version actuelle, le modèle proposé reste très simple et suppose que les particules sont sphériques pour calculer leur volume et leur friction visqueuse. De plus, le modèle ne prédit pas l'effet de l'agrégation magnétique sur la taille des agrégats. Afin qu'elle soit prise en compte, des données plus complètes concernant les distributions de tailles des agrégats, géométries et densités des agrégats doivent faire l'objet d'études ultérieures. Enfin, il ne tient pas compte de la sédimentation progressive des particules sous l'effet de la gravité ni des frottements contre les parois des vaisseaux. Les effets des paramètres non pris en compte pourraient être inclus dans le modèle de la vitesse

magnétophorétique des particules et agrégats afin d'augmenter la justesse des prédictions. Cependant, des données chiffrées approfondies concernant chacun de ces paramètres ne sont pas encore disponibles à notre connaissance.

3.7.2 Expérience de guidage magnétique

Le nouveau montage de guidage magnétique a été utilisé pour évaluer l'efficacité de ciblage pour une vitesse d'écoulement (12.2mm/s), une concentration de particules (1.125mg/ml) et 5 amplitudes de gradient différentes (0, ±50, ±100, ±200, ±400mT/m).

L'efficacité de guidage a été quantifiée par deux méthodes : analyse des vidéos capturées par la caméra compatible avec l'IRM et la Spectroscopie par Absorption Atomique (SAA). Les données expérimentales ont été comparées aux prédictions du modèle théorique. L'analyse théorique montre le comportement idéal de la suspension constituée de particules considérées sphériques lorsque l'agrégation, la friction contre les parois, la retardation visqueuse des parois et la resuspension visqueuse ne sont pas prises en compte. La courbe théorique augmente de façon continue avec l'amplitude du gradient et prédit environ 80% d'efficacité pour une amplitude de 400mT/m. Les données obtenues avec la caméra compatible IRM reflètent le comportement des agrégats suffisamment massifs pour être détectés. Ceux-ci ont une efficacité de guidage qui atteint les 95% à partir d'une amplitude de gradient de 50mT/m et atteint un plateau autour de 100mT/m. Les données de SAA offrent une quantification de l'efficacité de guidage qui tient compte de la totalité du contenu en Fer de la suspension. Cependant, ces résultats ne sont pas corrélables à la distribution de taille des particules et des agrégats. L'efficacité de guidage mesurée à la SAA plafonne avec une amplitude de gradient de l'ordre de 100mT/m tout comme les données vidéo. Cependant, la valeur de l'efficacité maximale est significativement plus faible avec la SAA et reste aux alentours de 75%. Ce comportement est attribué à la présence possible d'une fraction de la suspension qui n'est pas visible à la caméra. Cette fraction semblerait être peu influencée par le gradient magnétique. Il se pourrait que l'efficacité de guidage plafonne

au-dessus du gradient magnétique nécessaire pour permettre à toutes les particules de taille importante d'être guidées efficacement. Cependant, les particules et agrégats qui n'auraient pas répondu au gradient magnétique continueraient à ne pas être guidés efficacement. La validation de cette hypothèse devra faire l'objet d'autres travaux et nécessite le développement de systèmes de quantification améliorés. Un système optique compatible IRM amélioré pourrait permettre de mieux quantifier le comportement de la suspension à plus petite échelle. Si l'hypothèse se vérifie, il sera question de réduire la contribution de la fraction qui ne répond pas au gradient afin de mieux contrôler l'issue des expériences de guidage.

Les résultats obtenus à partir du modèle théorique permettent de prédire les ordres de grandeurs des paramètres requis pour réaliser du guidage magnétique en IRM malgré la simplicité du modèle. Les résultats expérimentaux semblent suggérer que les particules agrégées et non agrégées contribuent de façon différente à l'efficacité de guidage. En effet, les deux fractions de particules ont des tailles et des frictions visqueuses différentes. La proportion relative de chaque fraction reste à quantifier pour pouvoir être prise en compte par le modèle. L'amélioration de la précision du modèle passe aussi par l'estimation de la vitesse magnétophorétique. Cette estimation passe par l'étude de l'effet de retardation visqueuse des parois et de la friction contre les parois des canaux en fonction de l'angle de déplacement ainsi que des géométrie et friction visqueuse des particules individuelles et agrégats et de l'effet du cisaillement et des tailles de canaux empruntés par les agrégats.

3.8 Préparation au guidage in vivo de particules magnétiques

Le dernier chapitre de la présente thèse présente les travaux effectués dans le but de réaliser une démonstration *in vivo* de guidage de microparticules magnétiques en IRM. Les aspects couverts sont l'anatomie et les paramètres physiologiques du foie de lapin, le choix des particules envisagées, la conception d'un insert de bobines de gradients adapté pour ces tests et des approches de quantification de l'efficacité de guidage. Cette

démonstration n'a pas encore été complétée et dépasse le cadre de cette thèse. Cependant, les résultats déjà obtenus ainsi que les protocoles développés en préparation de ces tests se doivent d'être présentés ici dans le but de servir aux étudiants qui auront à poursuivre le projet.

3.9 Étude des applications de l'actionnement magnétique à la déflexion de cathéters magnétiques en IRM: synthèse de l'article intitulé «Application of MRI Guidance Force for Navigation of Magnetic Catheters »

Cet article est en attente de soumission au journal « Magnetic Resonance in Medicine » [29]. Pour cette raison, il est présenté dans son intégralité à l'annexe A du présent document. Tel que décrit dans la revue de littérature, les applications de l'actionnement magnétique se trouvent aussi bien dans le guidage de dispositifs microscopiques que macroscopiques. L'objectif de cet article [29] est d'étudier le potentiel de l'IRM dans les applications de guidage de cathéter ainsi que les contraintes techniques. Des contraintes de dépôt de brevet n'ont pas permis la soumission de cet article dans les délais prescrits pour figurer dans le corps de ce document. Ainsi, le manuscrit se retrouve à l'annexe A.

La plateforme de guidage IRM proposée par le laboratoire de NanoRobotique est d'une complexité élevée. Après rédaction de [26], il est apparu que le matériel requis pour le guidage de particules magnétiques en IRM pouvaient être mis à profit pour le guidage de cathéters et de fils guides magnétiques. La compagnie Stereotaxis a démontré l'existence d'un marché pour les plateformes de navigation magnétique de dispositifs endovasculaires. Stratégiquement, l'éventualité que la technologie de guidage IRM développée puisse y être appliquée requiert investigation afin de réduire les risques du développement à leur minimum, d'assurer le financement de la recherche ainsi que sa valorisation et son transfert technologique. La déflexion de cathéters en IRM pourrait être appliquée entre autre aux traitements par ablation RF ou cryogénique, à

l'électrophysiologie et au placement de cathéters dans des configurations difficiles d'accès.

Trois cathéters ont été évalués dans cette étude. Le premier était un cathéter glidecath 5F utilisé dans de nombreuses procédures interventionnelles. Une bille magnétique d'acier au chrome de 2.5mm de diamètre a été fixée à son extrémité. Le second cathéter était un cathéter à ballon (Cordis 5F 5 mm x 2 cm x 110cm) rempli à l'aide d'un demi-millilitre de ferrofluide. Les ferrofluides sont des suspensions colloïdales de nanoparticules magnétiques stabilisées à l'aide de surfactants. À cause de sa forte teneur en nanoparticules magnétiques, le fluide adopte un comportement magnétique décrit dans [120]. Le troisième cathéter évalué était un cathéter Navistar® RMT distribué par Cordis pour utilisation avec la plateforme de guidage magnétique Stereotaxis. Les propriétés mécaniques de ce cathéter sont optimisées pour les besoins du guidage magnétique. Il est équipé de trois aimants permanents distribués le long des 7 derniers centimètres de son extrémité distale.

La déflexion du cathéter Glidecath et du cathéter à ballon a été mesurée dans le champ magnétique de l'IRM. Les cathéters étaient maintenus encastrés entre deux plaques d'aluminium et leur extrémité était placée entre les bobines de Maxwell décrites précédemment. Des gradients magnétiques ont été appliqués par les bobines de Maxwell et la déflexion était mesurée à l'aide d'une caméra compatible IRM.

Le but de l'expérience de déflexion du cathéter Navistar® RMT était de comparer l'effet de l'utilisation d'un cathéter avec une extrémité flexible aux déflexions enregistrées avec les autres cathéters. Le cathéter Navistar® RMT n'a pas été évalué en IRM à cause du fait que les aimants logés dans son extrémité étaient des aimants permanents qui résistent à la réorientation dans le champ de l'IRM. Pour fins de comparaison, des poids ont été appliqués à l'extrémité distale du cathéter et la déflexion a été mesurée à l'aide d'une caméra digitale.

Conformément aux principes de résistance des matériaux décrivant les poutres en flexion, la déflexion et l'angle de déflection mesurés sont proportionnels à la force appliquée ainsi qu'à la longueur libre du cathéter à la puissance trois pour la déflection et deux pour l'angle de déflection. Les angles de déflection enregistrées à 400mT/m étaient de 11° pour le cathéter glidecath (force appliquée = 4.4mN) et de 5° pour le cathéter ballon (force appliquée ≈ 2.7mN). Une déflexion de 28° a été enregistrée avec le cathéter Navistar (force appliquée ≈ 8.8mN).

Ces résultats démontrent que la force appliquée par des gradients magnétiques de même amplitude que ceux utilisés pour le guidage de microparticules peut être utilisées pour induire des déflections sur des cathéters équipés d'extrémités (têtes) magnétiques. De plus, ils confirment l'utilité d'optimiser les propriétés mécaniques des cathéters utilisés. Cependant, les déflexions enregistrées demeurent limitées lorsqu'on les compare à celles offertes par la plateforme de Stereotaxis qui peuvent dépasser les 90° [56,58]. Des gradients magnétiques d'amplitude de l'ordre de 3000 à 4000mT/m seraient nécessaires afin d'obtenir des forces et déflexions similaires. Cependant, l'utilisation de têtes magnétiques de volume plus élevé permet de réduire l'amplitude du gradient nécessaire de manière significative. En effet, à cause de la dépendance de la force magnétique avec le cube du diamètre de la tête magnétique, l'utilisation d'une bille d'un diamètre de 5.1mm devrait permettre à un gradient magnétique de 400mT/m d'induire une déflexion de 90° sur le cathéter glidecath. Enfin, l'utilisation d'un cathéter avec des propriétés mécaniques optimisées pourrait permettre une réduction additionnelle de l'amplitude du gradient magnétique requise.

Bien que le guidage par IRM de cathéters magnétiques puisse sembler limité en termes de déflexion ou de miniaturisation de la tête magnétique lorsqu'on le compare à Stereotaxis, la versatilité, la non-invasivité et l'ubiquité de l'IRM sont des avantages importants de cette méthode. Les effets de la déflexion des cathéters en IRM sur la durée des procédures n'ont pas encore été quantifiés et pourraient être significatifs malgré le fait que les déflexions atteignables restent plus faibles que celles de Stereotaxis.

Il semble envisageable que la plateforme de guidage magnétique développée puisse être adaptée pour couvrir une application de navigation de cathéter. Pour ce faire, une méthode de localisation adaptée basée sur [9] devra être implémentée pour permettre le suivi des perturbations magnétiques de taille importante requises. De plus, l'architecture informatique devra être redéveloppée pour piloter les bobines de gradients et accommoder une interface et des contrôles en fournissant une plus grande interactivité au chirurgien passant par des systèmes d'affichage cliniques et des systèmes de contrôle à rétroaction.

Chapitre 4 : Article - Magnetic Microparticle Steering within the Constraints of an MRI System: Proof of Concept of a Novel Targeting Approach

4.1 Title page

Jean-Baptiste Mathieu[1], Sylvain Martel[1]

[1]NanoRobotics Laboratory, Department of Computer and Software Engineering and Institute of Biomedical Engineering, École Polytechnique de Montréal (EPM), Montréal (Québec) Canada.

Statut : Article publié dans le journal **Biomedical Microdevices**, vol.9, no. 6, pp. 801–808, 2007.

4.2 Abstract

This paper presents a magnetic microparticle steering approach that relies on improved gradient coils for Magnetic Resonance Imaging (MRI) systems. A literature review exposes the motivation and advantages of this approach and leads to a description of the requirements for a set of dedicated steering gradient coils in comparison to standard imaging coils. An experimental set-up was developed to validate the mathematical models and the hypotheses arising from this targeting modality. Magnetite Fe_3O_4 microparticles (dia. 10.9 μm) were steered in a Y-shaped 100 μm diameter microchannel between a Maxwell pair (dB/dz = 443 mT/m) located in the center of an MRI bore with 0.525 m/s mean fluid velocity (ten times faster than in arterioles with same diameter). Experimental results based on the percentage of particles retrieved at the positive outlet show that the mathematical models developed provide an

order of magnitude estimate of the magnetic gradient strengths required. Furthermore, these results establish a proof of concept of microparticle steering using magnetic gradients within an MRI bore for applications in the human cardiovascular system.

4.3 Introduction

Medical applications of magnetic guidance have been studied for more than fifty years [35]. Removal of foreign metallic bodies using external magnets was one of the first applications envisioned. Then the concept evolved and applications like steering of magnetic tipped catheter [37] and endovascular treatment of intracranial aneurism using iron particles [38] emerged. Nowadays, the catheter steering approach is commercially available from Stereotaxis [25] while the aneurism treatment approach is mostly discarded in favour of Guglielmi's coils [45,46]. In the eighties, the Video Tumor Fighter (VTF) project aimed at controlling a small magnet through brain tissue. This small magnet was brought inside a tumour using an external electromagnet and was heated using Radio Frequency (RF) in order to deliver hyperthermia [48-52]. The VTF and Niobe systems by Stereotaxis have common roots and both rely on X-Ray fluoroscopy projections for tracking.

Applications using magnetic particles as drug delivery carriers have already been described as early as the end of the seventies [66,67]. Ever since, most of the research effort seems to have been placed on particles and carriers development [68-77] while the targeting and tracking methods remained almost unchanged.

The most common targeting strategy relies on injecting the particles intravenously then on placing the strongest possible magnet next to the tissue to be targeted. Trapping is ensured by friction of the particles on the vessel wall [78]. For the remainder of the text, this approach will be referred to as "Classical Magnetic Targeting" (CMT). Its main drawback is that it is limited to organ close to the surface of the skin or to murine specimens. This limitation was mathematically demonstrated in [80] where they state that it is impossible to target regions deep within the body using an external magnet

without targeting some surrounding regions more strongly. Some improvements over classical magnetic targeting rely on magnet tipped catheters [37], magnetic needles, wires or stents [81] [82-84]to reach internal organs. Nevertheless, the non linear geometry of the induced field and the resulting distribution of the particles remain uncontrolled.

The magnetic force F (N) acting on a magnetized body is proportional to its magnetic moment m (A.m^2) and to the gradient of the magnetic field H (A/m) as shown in Eq.4.1 where μ_0 (N.A^{-2}) is the permeability of vacuum.

$$\vec{F}_{mag} = \mu_0.(\vec{m}.\nabla)\vec{H} \tag{4.1}$$

In this paper, we show that the characteristics of modern Magnetic Resonance Imaging (MRI) systems can be used to address the magnetic limitations of the classical magnetic targeting approach. By providing linear spatial encoding magnetic gradients, they can be used to induce a force on a magnetized body. This force is constant wherever the magnetized body is located inside the field of view of the MRI [6,86,87].

MRI systems offer a level of control and flexibility over particle distribution that cannot be achieved by classical magnetic targeting.

Besides addressing the purely magnetic limitations of the classical approach, MRI systems also provide concentration and tracking information, real-time interventional capabilities and are already widespread in hospitals.

A medium term research strategy would be to produce biodegradable microparticles with tunable degradation time and a diameter slightly larger than the lumen of human capillaries as first generation devices. Particle sizes in the order of 5 to 20 microns diameters are envisioned. Once guided using an MRI based navigation platform to a predefined target area, these particles will embolize in the capillaries and dissolve while

releasing an active principle. This approach does not require extra propulsion power to sustain blood flow once particles have reached targeted tissues and ensures confined drug release. The composition and molecular weight of the polymer chains allow tuning of the pharmacokinetics as well as of microcarrier degradation time required to unblock the capillary network. A longer term approach could comprise an active and reversible anchoring mechanism (either mechanical or chemical) that could be embedded in future micro/nanodevices.

In this paper, we propose an experimental MRI steering set-up designed to approach the conditions of our first generation devices. Hence Fe_3O_4 magnetic particles with average size (10.9 μm ± 1.6 μm) slightly larger than the lumen of human capillaries were chosen. These particles were steered using a custom Maxwell pair (443 mT/m gradient) inside a 100 μm microvascular channel (0.5 m/s average fluid velocity) placed at the center of the bore of a clinical MRI system.

4.4 Dedicated steering coils

Clinical MRI gradient coils are designed with imaging constraints in mind and generate typical maximum amplitudes of approximately 40mT/m. Such gradient amplitude, while sufficient to propel millimetric magnetized spheres [86,87], appears to be more than two orders of magnitude lower than what is required for nanoparticles targeting [78]. Table 1 presents classical magnetic targeting strategies.

As a solution, additional steering gradient coils with higher gradient strengths are proposed to be installed in the MRI bore and to operate synchronously in a time-multiplexed fashion with the MR-imaging coils.

In [78] several T/m gradients are used for efficient steering of magnetite nanoparticles in mice blood vessels. Figure 4.1 shows predictions of microparticle steering gradients range.

Table 4.1 : Examples of recent trapping strategies

Method	Ref
Magnetoliposomes : magnetite 10nm, Electromagnet : field strength between two poles > 0.3T (0.4T max) when poles are 1cm apart applied for 15,30, 45, 60, 100 minutes.	[75]
100 nm (hydrodynamic diameter) starch covered magnetic particles 10 min. application of ferrofluid, 50 minutes external magnetic field (e.g. at a distance of 10 mm to the tip of the pole shoe the flux density was B= 1.0T, the gradient was dB/dx=30T/m)	[68]
Ne-Fe-B magnets were arranged above the target area with a frame attached to the patient's bed and in minimal distance (less than 0.5cm) to the tumor. Up to ten magnets ($8*4*2cm^3$ or $3*3*1cm^3$) resulted in a total field of at least 0.5T and in general 0.8T.	[76]
Dextran magnetite (DM) particles 5-10nm (average 8nm) incorporated inside thermosensitive magnetoliposomes (1.16+-0.37μm). Coercivity= 240 A/m, magnetic susceptibility 0.3 $(gFe)^{-1}$, saturation magnetization= 0.1 $Wb/m^2.gFe$ and T2 relaxivity= 220 $liter.mmol^{-1}.sec^{-1}$.	[77]

In addition to predicting the gradients required for microparticles in 5 and 10 μm human capillaries, a third curve was plotted in accordance to the conditions of our experimental set-up. Bold vertical bars show the magnetic gradient required to bring a magnetic particle past the centerline of a given microchannel before the next symmetric bifurcation. This simple criterion served as an experimental set-up design rule of thumb. It was used to set the gradient amplitude and flow velocity inside the microvascular channel proposed in this paper.

Gradients in the 100 to 500 mT/m range are required for steering microparticles in these microchannels. This only represents one order of magnitude increase compared to standard MRI gradient amplitude. Such upgrade seems achievable when human sized gradient coil design constraints are taken into account.

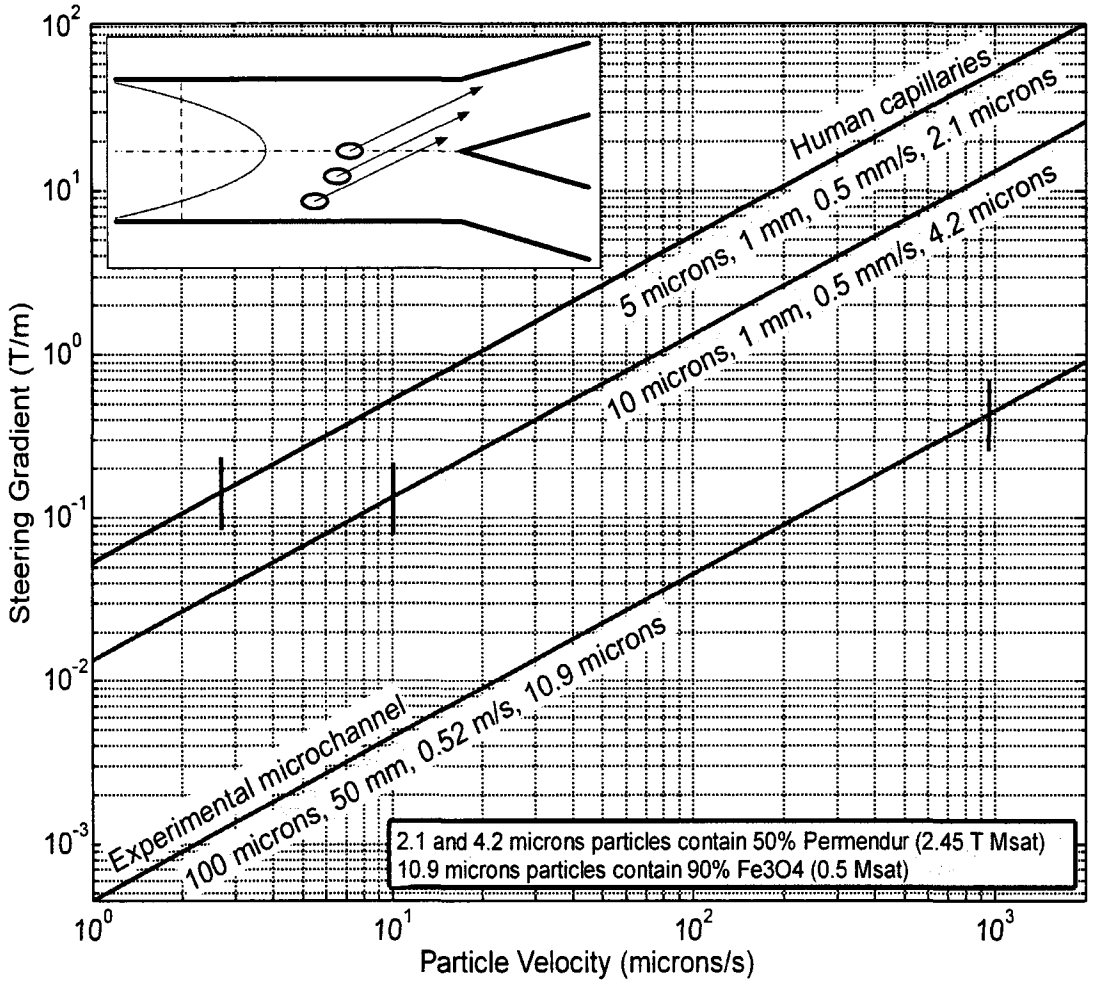


Figure 4.1: Steering gradient versus particle velocity.

Bold vertical bars show the magnetic gradient required to bring a magnetic particle past the centerline of a given microchannel before the next symmetric bifurcation. Channel and particle simulation parameters are displayed underneath curves with format: "channel diameter, channel length, average velocity of Poiseuille flow, particle diameter". Steering gradients for 2.1 and 4.2 micrometer diameter containing 50% volume Permendur sphere in human capillaries with diameters of 5 and 10 micrometers (physiological specifications from [165,166]. Steering gradients for 10.9 microns Fe_3O_4 particles were simulated according to conditions described in materials and method section. 100 to 500 mT/m gradients are required for steering of 2.1, 4.2 and 10.9 micron particles in such vessels.

Measures of coil performance are dependent upon specific requirements related to the application [155]. These measures include coil efficiency η (gradient per unit current), inductance L, power dissipation W and gradient homogeneity.

There are three phases in gradient pulses: Rise Time (RiT), Up Time (UT) and Fall Time (FT) (Fig. 4.2).

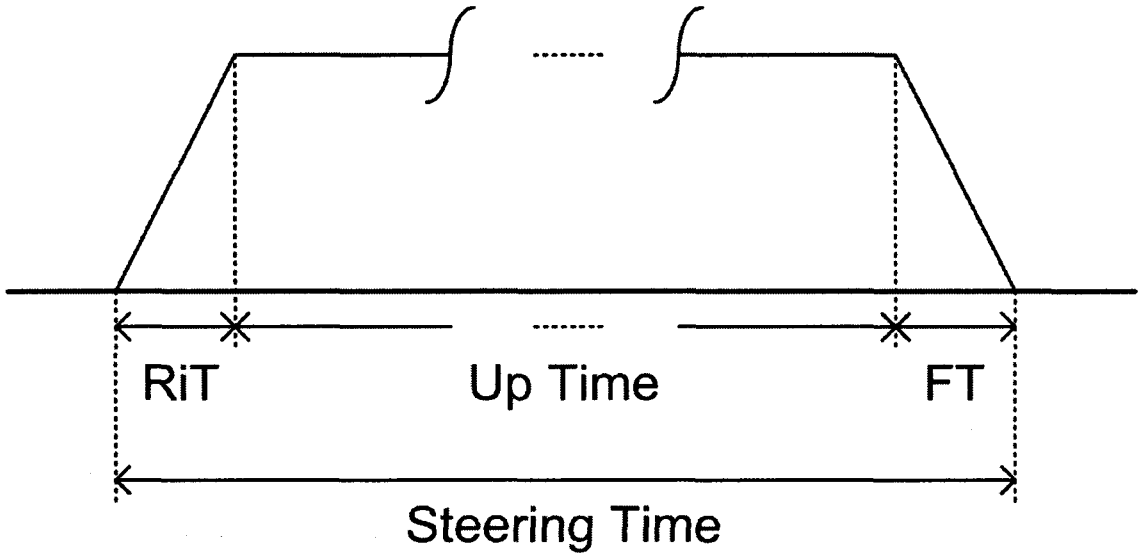


Figure 4.2: Description of a gradient pulse

MRI gradient coils are designed to provide rise time as short as 200 μs due to proton relaxation times. Hence, low inductance appears to be a dominant design parameter for imaging. While gradient amplitude can be limited by low inductance requirements, coil resistance has to be minimized due to cooling system design issues. They can be powered approximately 50 % of the time when supplied with maximum allowed current.

Envisioning steering gradient coils for magnetic microparticles requires dealing with those same design constraints but with a different priority order. Rise time is a secondary parameter for steering coils. The first reason is that unlike imaging gradients, steering gradients can be effective even in transient state. The second reason is that the gradient switching frequency of the interleaved propulsion phases in our control loops [93] is

lower than 100 Hz while it can be ten times higher during fast MRI sequences. Steering gradient pulses need to be as long as sustainable by gradient coils/amplifiers in order to maximize the effect of steering force. Hence, a rise time of a few milliseconds seems acceptable in the context of steering coils.

Since gradients with maximum amplitudes must be generated for steering, gradient efficiency is the parameter to optimize. In this context, power dissipation becomes the limiting factor. The gradient amplitude varies linearly with the number of winding N and current I, while power dissipation W varies linearly with N and I^2. Therefore, since $\nabla B \, \alpha \, NI, W \, \alpha \, NI^2$ increasing winding number N at the expense of inductance L to reduce the current I is a practical approach to loosen the power dissipation limitations and allows an increase of the duty cycle. If steering gradient coils are to be built, their gradient strength should have priority over their inductance and linearity. Increased inductance will lead to a longer rise time and fall time that will prevent them from being used for imaging. Therefore, standard imaging coils would still be used for tracking purposes. The two sets of coils would be powered in a time multiplexed fashion in order to alternate propulsion and tracking phases as fast as possible.

The theoretical gradient amplitude steering coils should generate in order to improve targeting efficacy of microparticles needs to be validated experimentally. A small scale Maxwell pair able to generate a one-dimensional gradient along the longitudinal axis of an MRI system is used to steer microparticles inside a micro-channel. This set-up aims at gathering experimental data in order to validate our predictions of the steering gradient amplitude range for microparticle in an MRI system. For that purpose, a Maxwell pair is a simple and effective solution even though it only allows one dimensional steering. Once experimental validation is performed, the gradient amplitude range becomes a design requirement for a 3D insert. Such insert will be able to generate a steering force in any direction of space by vectorial sum of the gradient generated by each coil. Hence, control in any possible direction for blood vessel bifurcation can be

performed. It will be used to generate extensive data in 1D, 2D and 3D microvascular channels.

4.5 Materials and methods

Modeling of the interactions taking place while steering a magnetic microparticle suspension in presence of blood constituents inside a tumour angiogenic circulation is of formidable complexity. One has to associate a model or scan of tumour angiogenic network [167-169] with ferrohydrodynamics and colloid interparticle interactions which include London-van der Waals potential, electrostatic double layer, electrosteric repulsion, magnetic dipole [120], Stokes law of fluid friction weighted by a wall effect correlation [154,170] and to a lower extent gravity and Brownian motion. As a first validation step, a simple Y-shaped microvascular channel geometry was chosen for better experimental parameters control and data analysis simplicity.

In this set-up, the B_0 static field of the MRI system is used to magnetize the microparticles up to their saturation; the gradient from the Maxwell pair is used to induce a constant magnetic force on the entire microvascular channel and to choose a preferential outlet or branch of the Y-shaped channel, as shown in Fig. 4.3.

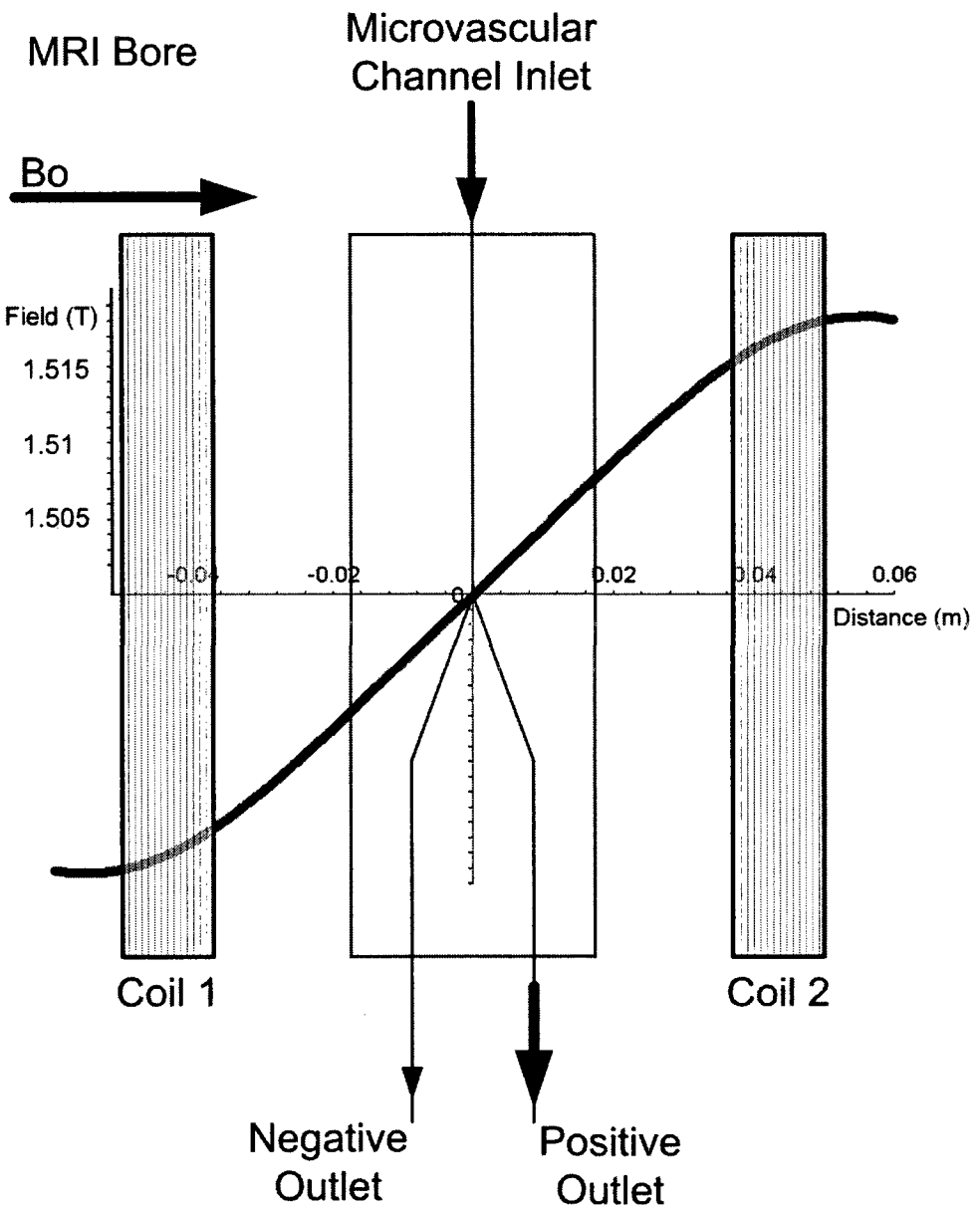


Figure 4.3: Schematic of the magnetic suspension steering set-up

4.5.1 Maxwell pair

The longitudinal component of the magnetic field and the magnetic field gradient produced by two electrical current loops are given by Eqs. 4.2 and 4.3, respectively.

$$B(z) = N * \left(\frac{\mu_0 i a^2}{2\left(\left(\frac{1}{2}d - z\right)^2 + a^2\right)^{3/2}} - \frac{\mu_0 i a^2}{2\left(\left(\frac{1}{2}d + z\right)^2 + a^2\right)^{3/2}} \right) + B_0 \tag{4.2}$$

$$\frac{dB(z)}{dz} = N * \left(-\frac{3\mu_0 i a^2(-d + 2z)}{4\left(\left(\frac{1}{2}d - z\right)^2 + a^2\right)^{5/2}} + \frac{3\mu_0 i a^2(d + 2z)}{4\left(\left(\frac{1}{2}d + z\right)^2 + a^2\right)^{5/2}} \right) \tag{4.3}$$

In the above equations, $N = 100$ is the number of windings in the coil, a the radius of the current loop, μ_0 the vacuum permeability, i the electrical current, d the distance between the coils, z the position along the longitudinal axis of the loops and B_0 the static field of the MRI system.

Equation 4.4 shows a Taylor/McLaurin power series expansion of dB/dz keeping only the first order term.

$$\frac{dB}{dz} \approx 48 * N * \frac{\mu_0 i a^2 d}{\left(d^2 + 4a^2\right)^{5/2}} + O(z) \tag{4.4}$$

A Maxwell pair is a simple two coil arrangement used to generate a linear magnetic field gradient. The coils are separated by a distance $a * 3^{1/2}$ and supplied with equal but opposed currents. This configuration minimizes all but the linear longitudinal term of the field (Fig.4.4). Table 4.2 lists the main specifications of our Maxwell pair. A TTi TSX 1820P DC power supply was used for the purpose of the experiment [171].

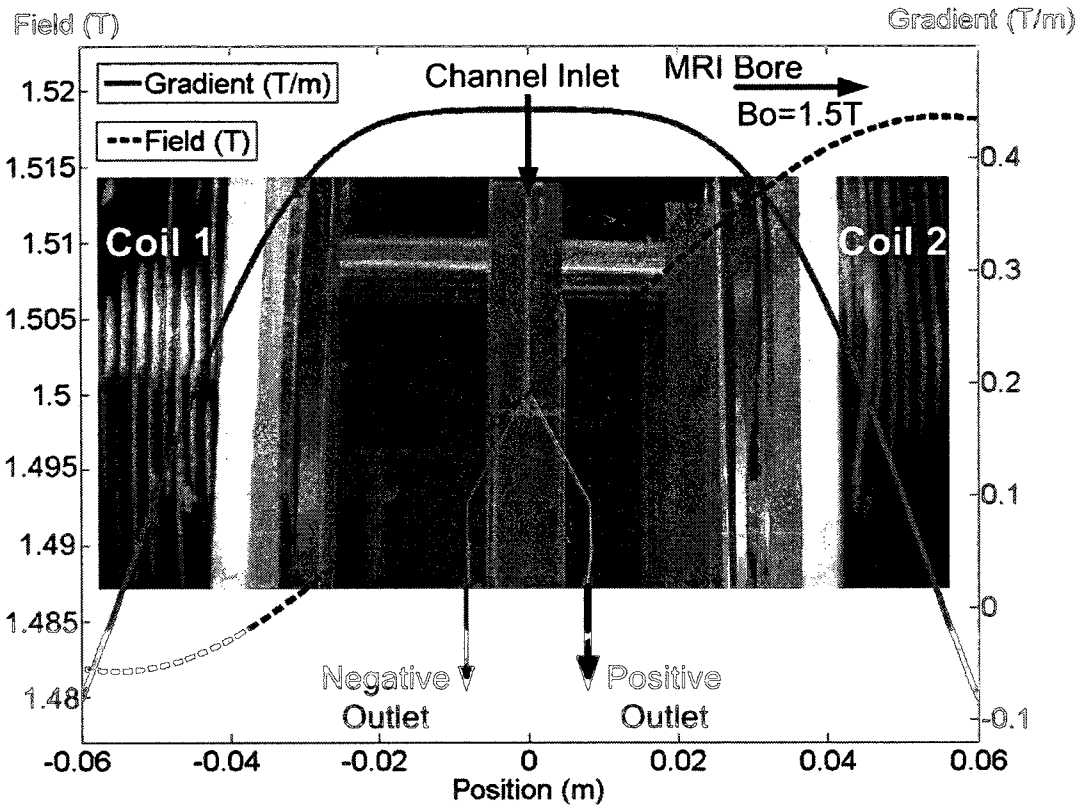


Figure 4.4: Magnetic field and gradient of the Maxwell pair (I=20A)

Table 4.2 : Specifications of the Maxwell pair.

Wire	Cu wire, AWG 13, square section, high temperature insulation, supplied by MWS wire industries http://www.mwswire.com/
Maximum current	20 A
Maximum Gradient (20 A)	0.443 T/m
Winding	100 turns
Radius	0,0603 m

4.5.2 Iron oxide suspension

A magnetic suspension from Bangs Laboratories [172] containing iron oxide magnetic particles in distilled water with an average particle size of 10.9 μm ± 1.6 μm was used. Saturation magnetisation of the magnetic suspension was measured M_{sat} = 92

emu/g. Magnetic particles in the suspension contain above 90% magnetite weight fraction. Hence, a *minimum* particle saturation magnetisation of 82.8 emu/g is expected. Equilibrium of forces between magnetic force and Stokes law of fluid friction weighted by a wall effect correlation [154] allows for a theoretical particle terminal velocity calculation [170]. A 443 mT/m gradient applied on 10.9 μm particles with magnetic moment m = 82.8 emu/g inside a 100 μm cylindrical channel yields a theoretical magnetophoretic terminal velocity is 956 μm/s.

4.5.3 Microvascular channel

A Y shaped 100 μm diameter microvascular channel (Fig. 4.5) with a 5 cm long inlet channel splitting towards two 100 μm diameter outlet channels was fabricated by direct-write assembly [173].

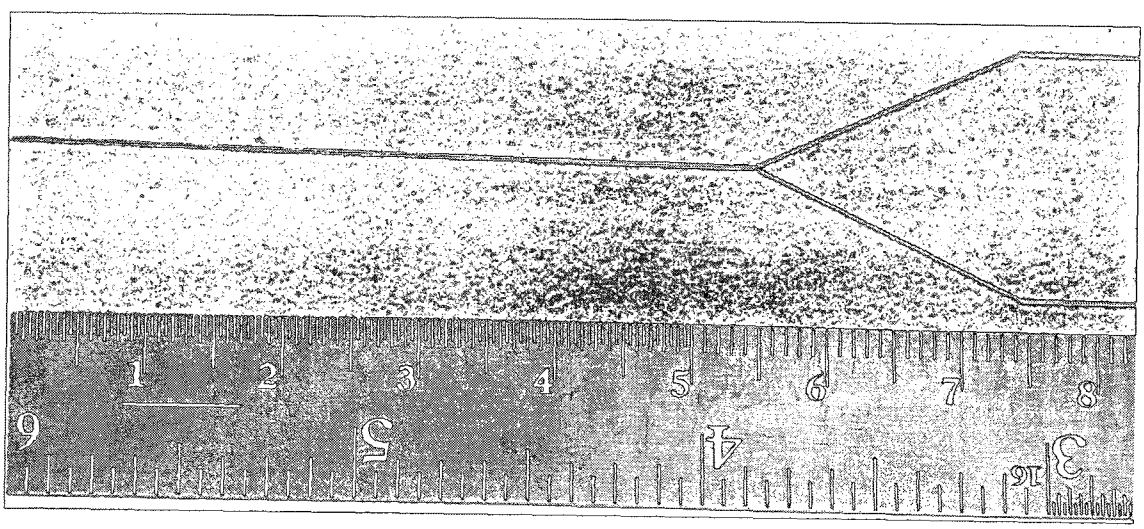


Figure 4.5: Y-shaped microvascular channel fabricated by direct write assembly

The microvascular channel's split is placed at the center point of both a Maxwell pair and the MRI bore. The magnetic particles suspension is injected through the inlet of the microvascular channel. While travelling through the channel longitudinally because of the flow, the magnetic particles cross the radius of the channel transversally because of the magnetic force. A difference in the quantity of suspension being collected at each of

the two outlets is caused by the magnetic gradient generated by the Maxwell pair. For convenience, the channel towards which the particles are deflected is defined here as the positive outlet.

This experiment aims at comparing the percentage of the iron oxide particles driven towards the positive outlet channel when the Maxwell pair is *'on'* versus when it is *'off'*. A larger targeting efficacy (yield) is correlated with a larger percentage of the particles reaching the positive outlet.

Yield is defined as the ratio of the number of particles in the positive outlet of the channel over the total number of particles.

4.5.4 Experimental protocol

The maximum flow Q_{max} is calculated from the theoretical 956 μm/s magnetophoretic terminal velocity of the particles. According to the steering rule of thumb described sooner, all the particles located on the same side of the centerline of the channel prior to the Y split should exit through the same outlet. Hence, according to this set-up design criterion, if all the particles travel half the channel's diameter (50 μm), one should expect a 100% steering efficiency. The time required for the particles to cross 50 μm while travelling at 956μm/s is $t = 0.0523$ s.

Therefore, the longitudinal flow velocity is calculated in order to allow the particle a $t = 2 \times 0.0523$ s = 0.104 s transit time in the channel prior to the split. A "factor of safety" of 2 is arbitrarily applied to compensate for the simplicity of both the steering criterion and the terminal velocity calculation method. This transit time yields an average fluid velocity $v_{av} = 0.5$ m/s inside the channel.

A parabolic flow velocity profile in the channel is expected. Such flow profile yields an average velocity $v_{av} = 0.5$ m/s inside the channel. The theoretical maximum velocity being $v_{max} = 2 * v_{av} = 1.05$ m/s at the centerline of the channel [174].

The flow was set to $Q = v_{av} * A = 0.25$ ml/min using a New Era NE-1000 programmable syringe pump [175] located outside the bore of the MRI system. A is the cross sectional area of the channel. The quantity of particles at each outlet of the microvascular channel was measured by optical density using a Varian Cary 50 Bio UV Visible spectrophotometer [176]. Tests were conducted as shown in table 4.3.

Table 4.3 : Experimental protocol

Pre control *'Off'*	Gradient Applied *'On'*	Post control *'Off'*
1.5 ml of suspension injected. Gradient is Off 0.75ml is collected at each outlet.	1.5 ml of suspension injected. Gradient is applied towards the left or right hand side of the inlet channel. 0.75ml is collected at each outlet.	1.5 ml of suspension injected. Gradient is Off 0.75ml is collected at each outlet.

This protocol was repeated two times for each gradient polarity (+443mT/m and -443mT/m), $N = 4$ for the positive outlets. All experiments were performed on a clinical MRI system. For each data point, at least 1 ml of magnetic suspension was injected in the microvascular channel during 4 minutes while maintaining an average fluid velocity of 0.5 m/s. The gradient coil insert was designed to generate a high gradient. Since it is air cooled and temperature in the core of the windings reaches 80°C after 10 minutes with 20A (443mT/m), 30 to 40 minutes was required after every single injection to allow the system to cool down to 27°C. Considering this cooling period with the time required for sample preparation results to approximately 1 hour per data point. More than 7 hours on an MRI scanner was required to gather the experimental data.

4.5.5 Simulations of yield

A microvascular channel with same length and diameter as the experimental one was simulated using MatLab. Magnetic particles were generated with random origins for every particle. Their trajectories were computed while subjected to a magnetic gradient

and to several parabolic flow profiles. Several simulations of yield versus particle diameters and flow were averaged and plotted.

Some assumptions were made to simplify the model. First, it was assumed that the outlet a particle would be steered into is determined according to its position with respect to the centerline of the channel only. Second assumption was to neglect interactions between the particles and the walls of the channel. Third assumption was to neglect magnetic particle-to-particle interactions. Even though this last assumption is common in recent literature [177,178], its impact regarding particle aggregate shape and size is believed to affect yield significantly. Nevertheless, the mathematical complexity of particle-to-particle interactions requires models that are beyond the scope of this paper.

4.6 Results and discussion

As shown in Fig. 4.6, a Maxwell pair providing a 443 mT/m gradient was used to steer magnetite microparticles inside a microvascular channel. An increased amount of particles was measured at the positive outlet (left hand outlet when the gradient pointed leftward and right hand outlet when the gradient pointed rightward).

The proposed steering method relying on the deflection of magnetic particles while travelling along the flow towards a preferential direction is validated. Nevertheless, a higher than 60% targeting efficacy would be suitable in the positive outlet within the constraints imposed by clinical MRI systems. While a 85% fraction was achieved in [179], their experimental conditions differ too much from ours to allow any direct comparison. In our study, the diameter of the microvascular channel was chosen to emulate a human arteriole. Its length was maximized within the radius of the coils in order to increase steering efficacy. Nevertheless, the fluid velocity inside the channel is much higher than stated in physiological data charts and is closer to arterial flow. These choices were made in order to reduce the duration of each individual trial during the experiments and to increase the number of samples N.

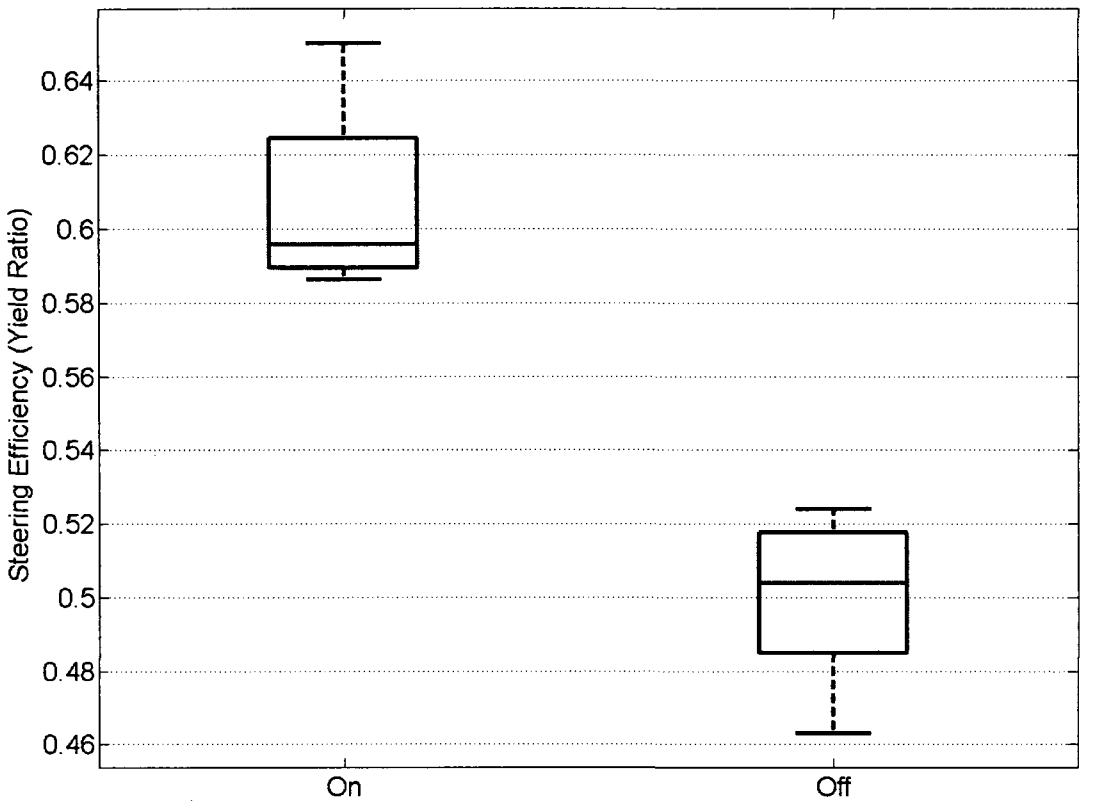


Figure 4.6. Box plot showing experimental measurement of yield.

The 'On' box shows the yield ratio when the gradient coil is supplied with 20A current (average = 0.61), the 'Off' box shows the yield when the gradient coil is turned off (average = 0.5). Box plots show no overlap between the yield distributions.

According to the simulations of yield, a 100 % efficiency was to be expected. This steering criterion and the theoretical model used are simplified and it must be remembered that they are merely experimental set-up design rules of thumb. Critical parameters such as interactions with channel walls, particle magnetic aggregation, and dependence of aggregate size on terminal velocity and yield were not taken into account.

It is to note that when aggregate size becomes similar to the diameter of the channel, the assumptions underlying the calculations of yield can not be relied on anymore. As a matter of fact, it was observed that aggregates made of magnetic particles form and dissolve to fit in the channel.

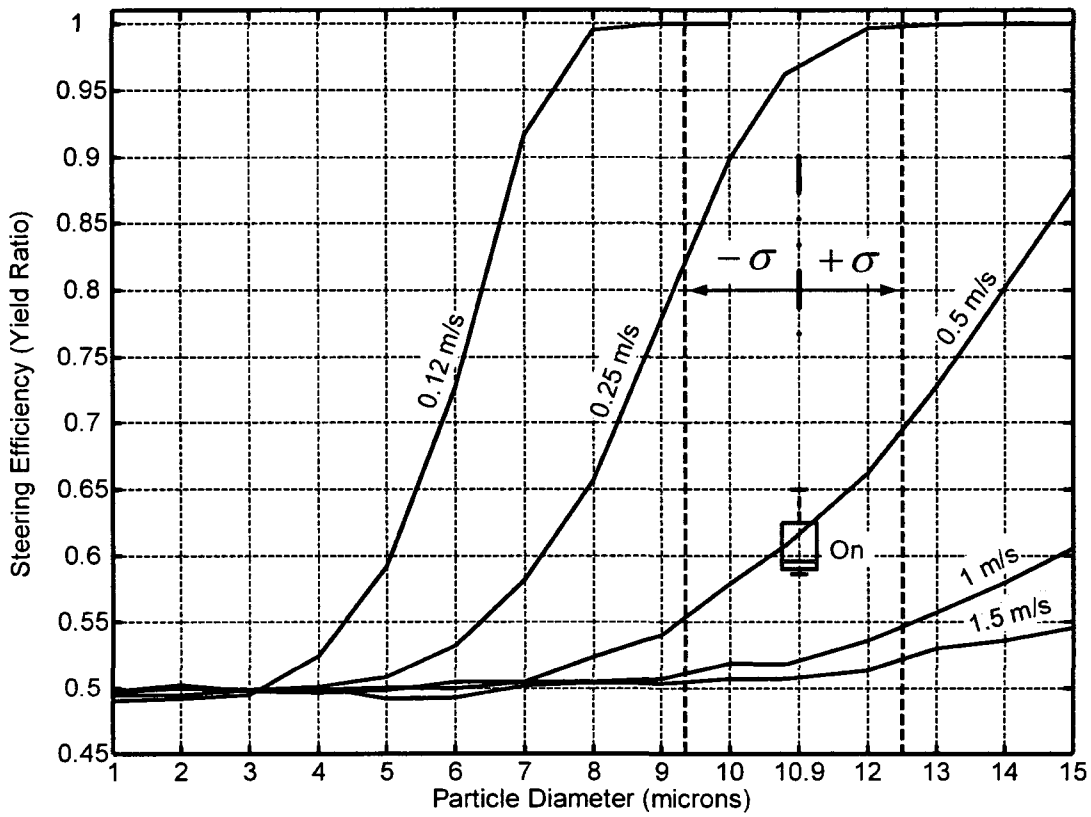


Figure 4.7: Simulated impact of flow and particle size on average yield of Fe_3O_4 particles in water.

Channel diameter and length are 100μm and 50 mm, respectively; magnetic gradient is 443 mT/m. A Poiseuille flow profile was simulated. Average velocity of the flow profile is displayed above each curve. Experimental data box from Fig. 6 was superimposed on simulated data. Dashed vertical lines indicate average and standard deviation values from the size distribution of the magnetic suspension used in experimental set-up.

Therefore, a large aggregate reaching the Y branch might split regardless of the position of its center of mass with respect to the centerline of the channel. A strong correlation between aggregate size and suspension concentration is expected and further studies will focus on this topic. Nevertheless, gradient amplitude range predictions are in the right order of magnitude and, to our point of view, confirm the viability of the proposed steering method. A tentative extrapolation of the impact of particle size and flow on yield is proposed (Fig. 4.7). Theoretical curves were fitted on experimental data.

A correction factor of 0.4 was applied to the magnetophoretic velocity of the particles. This factor was chosen because it allows a fit between the 0.5 m/s average flow curve with 10.9 microns particles and the experimental data (box on Fig. 4.7). From Fig. 4.7, yield is predicted to increase with lower flows and larger particle sizes or aggregates.

This manuscript aims at providing a preliminary proof of the feasibility of steering magnetic microparticles using modified gradient coils inside an MRI system. Similar tests with different flow rates, suspension concentrations, channel diameters and gradient amplitudes will be performed to further refine our models. Once a fit is achieved between theoretical and experimental data and required gradient amplitudes and scaling laws well characterized, a multilayer steering gradient coil insert for animals will be designed and built using a target field method [158,159,180]. It will be used to implement magnetic suspension 3D control loops relying on imaging gradient coils for tracking and on steering gradient coils for targeting. The long term motivation is magnetic microparticles controlled delivery in tumour angiogenic networks for chemo-embolization applications.

4.7 Acknowledgments

The authors wish to thank Pr. Daniel Therriault and Jean-François Dufresne for their support in the design and fabrication of the microvascular networks, Pr. David Ménard and Louis-Philippe Carignan for VSM measurements and Mahmood Mohammadi for his support with the light absorption measurements.

Chapitre 5 : Article - Aggregation of Magnetic Microparticles in the Context of MRI Actuated Targeted Therapies

5.1 Title page

Short title: Magnetic Aggregation for MRI Drug Targeting

Jean-Baptiste Mathieu[1], Sylvain Martel[1]

[1]NanoRobotics Laboratory, Department of Computer and Software Engineering and Institute of Biomedical Engineering, École Polytechnique de Montréal (EPM), Montréal (Québec) Canada.

Statut : Article en cours de révision par le journal **Journal of Applied Physics.** Soumis le 04 février 2009.

5.2 Abstract

A study of magnetic aggregation in the context of MRI actuated targeting is proposed. MRI systems can induce displacement forces on magnetized particles as they flow through the blood vessels. The interparticle interactions arising when a magnetic suspension is placed in the intense magnetic field of an MRI machine cause the particles to form aggregates. The magnetophoretic velocities of magnetic aggregates differ significantly when compared to individual particles due to their important differences in size, density and shape. Aggregation tends to facilitate magnetic steering by causing the magnetic actuation forces to gain influence over the viscous friction forces. Magnetic aggregation experiments of a Fe_3O_4 suspension were conducted. The effects of magnetic aggregation of the particles in magnetic fields of 0.4T and 1.5T were studied. Several

parameters such as particle concentration, magnetic properties, size distribution and shear rate to name a few can be used to affect the size, geometry, stiffness and density of magnetic aggregates.

Keywords: Magnetic Colloids, Aggregation, MRI Actuation, Magnetophoresis

5.3 Introduction

Magnetic fields can be used to tailor the properties of a magnetic suspension over a wide range of amplitudes and directions. The formation of anisotropic magnetic aggregates leads to modification of the rheological [181,182], optical [183], and magnetic properties [184,185] of the suspension. Applications of the body force acting on a ferrofluid are liquid sealants, heat dissipation, magnetic separation, highspeed printing and drug targeting [120]. Magnetic targeting aims at using magnetic particles as drug carriers and directing them with magnetic field in the intention of increasing the drug dosage in the targeted region and lowering it in the healthy tissues. Conventionally, external magnets are used to attract magnetic particles in a selected region [68,69,75-77,186]. Magnetic Resonance Imaging (MRI) systems can be used to improve the guidance of magnetic microparticles. Actually, the magnetic gradient coils used for slice selection and image encoding in MRI can also be used to apply 3D guidance forces on magnetized particles. These gradient coils offer constant force over regions as wide as 50cm in the center of the MRI bore. Moreover, MRI's excellent sensitivity to magnetic susceptibility differences allows the use of standard imaging techniques to detect and track magnetic carriers as they are being injected and targeted [22]. The combination of the actuation force and tracking feedback information with real-time interventional software architecture of a modern MRI system makes it possible to put into action closed loop control over the position of a particle cloud or bolus. MRI targeting is an elegant approach that relies on a single platform, a single frame of reference and a single software architecture to control the trajectory of a bolus of magnetic carriers through the cardiovascular system [9,10,26,94,149].

The propulsion force induced by an MRI system on a magnetic particle or aggregate is given by

$$\vec{F}_{magnetic} = (\vec{m}.\nabla)\vec{B} = V_{ferro}.(\vec{M}.\nabla)\vec{B} \tag{5.1}$$

Where $\vec{F}_{magnetic}$ is the magnetic force (N), $\vec{m}$ is the magnetic moment of the ferromagnetic body (A·m^2), $\vec{M}$ is the magnetization of the material (A/m), V_{ferro} is the volume of the ferromagnetic body (m^3), $\vec{B}$ is the magnetic field (T), and ∇B is the gradient or spatial variation of the magnetic field (T/m).

The viscous drag force acting on a particle is

$$F_f = fU \tag{5.2}$$

Where U is the velocity difference (or relative velocity) between the particle and the fluid and f is the friction coefficient. From Stoke's law of friction, in the case of a spherical particle,

$$f = 6\pi\mu a \tag{5.3}$$

In Eq. 5.3, a is the radius of the sphere and μ the viscosity of the fluid. Friction factors for such shapes as cylinders and spheroids are available in the literature. Nevertheless, magnetically aggregated particles often depart from simple analytical shapes. In this case, the aggregated particle is assimilated to a spherical particle with hydrodynamic radius a_h. The hydrodynamic radius is the radius of a hypothetical sphere that experiences the same friction force as the actual non-spherical particle. The friction

tensor [f] of non spherical magnetic aggregates describes the resistance to flow of non spherical particles in three dimensions.

$$[f]=\begin{bmatrix} f11 & 0 & 0 \\ 0 & f22 & 0 \\ 0 & 0 & f33 \end{bmatrix}=6\pi\mu.\begin{bmatrix} a_{h11} & 0 & 0 \\ 0 & a_{h22} & 0 \\ 0 & 0 & a_{h33} \end{bmatrix} \tag{5.4}$$

In Eq. 5.4, magnetic clusters are regarded as non spherical particles with their long axis oriented along the direction of main magnetic field. They can be considered as having a different hydrodynamic radius for each direction of space. In the context of drug targeting, magnetic forces are used to guide drug loaded magnetic particles. Application of an external magnetic force F_{mag} on a microparticle or a cluster will translate to magnetophoretic velocity U_{mag}

$$\vec{U}_{mag} = \vec{F}_{mag}[f]^{-1} \tag{5.5}$$

Magnetic aggregation strongly affects the hydrodynamic interactions between the particles and the surrounding fluid since aggregates and individual particle volumes, densities and shapes differ significantly. This work aims at evaluating the effects of magnetic aggregation and at studying the parameters influencing geometry, volume and density of magnetic aggregates and hence affecting their magnetophoretic velocity.

5.4 Magnetic dipole-dipole interaction

Magnetic interaction originates from the magnetic fields and magnetic field gradients generated by magnetized particles in their surrounding space. It is a dipolar force where the interaction energy is both a function of the distance between particles and the angle between the direction of the magnetic field and the centerline between the magnetic particles (a straight line through the centers of both particles) as given in

$$V_{mag} = -\frac{4\pi M_i a_i^3 M_j a_j^3}{9\mu_0 \left(\frac{r}{a_i} \cdot \frac{a_i + a_j}{2}\right)^3}(1 - 3\cos^2 \alpha) \tag{5.6}$$

where M_i and M_j are the magnetizations of particles i and j respectively with radiuses a_i and a_j and separated by distance r, α is the angle between the magnetic field direction and the particle center line and μ_0 is the magnetic permeability of vacuum [143].

In the case of ferromagnetic particles, the magnetization M is a non-linear function of the magnetic field amplitude. It can be obtained from a magnetization curve measured using a magnetic properties measuring system such as a Vibrating Sample Magnetometer (VSM) for example. The strength of the magnetic interaction increases with the magnetization of the particles, hence with the magnetic field. Nevertheless, at high magnetic field (in the order of one Tesla), the magnetization reaches a plateau value called saturation magnetization (M_{sat}). Beyond this state, the magnetic attraction between particles cannot increase any further with the amplitude of the magnetic field.

The magnetic interaction force can be both attractive and repulsive depending on the orientation of the particles with regards to the direction of the magnetic field. Because of this sign dependence of the magnetic potential over particle orientation, when becoming magnetically aggregated, magnetic particles form chains that tend to orient themselves along the direction of the magnetic field. The DLVO (Derjaguin, Landau, Verwey, Overbeek) theory predicts that the magnetic interaction potential becomes predominant over other colloidal interaction as the magnetic moment of the particles increases [141]. In general, the magnetic potential has a longer range in comparison to the van der Waals and electrostatic potentials [187]. Nevertheless, particle size is a parameter that modifies the balance between the magnetic potential and the other colloidal potentials. As a matter of fact, the magnetic force is proportional to particle volume, while the van der Waals and electrostatic forces are functions of the particles radius. Therefore, the

magnetic potential decreases faster and becomes less influential as smaller particles are considered. In the context of this project where we rely on concentrated suspensions of large and strongly magnetized particles in the intense field of an MRI system, the magnetic interaction overcomes the repulsive colloidal potentials and magnetic aggregation occurs.

Both experimental studies and computer simulation agree on the fact that strong dipole-dipole interaction results into short flexible chains which amount and length grow with an increase in the concentration of the suspension and in the strength of the external magnetic field. Magnetic clusters grow using large particles as nuclei that capture the smaller particles [128]. Aggregates in real ferrofluids are made of a small number of large particles in the center and small particles at the edge [142]. Polydispersity in size of the suspensions causes the aggregates formed to depart from a linear chain configuration [128,142]. It causes small particles to also be able to aggregate side by side rather than only in linear configuration. As a matter of fact the influence of the attractive interaction between large particles and small particles dominates over the influence of the repulsive interaction between small particles. Therefore, small particles that have been captured by larger ones can stand in a side by side configuration even though they tend to repel each other [128].

A measurement of aggregate density is provided by the fractal dimension. In two dimensions it was found to vary between 1.0 and 1.6 [143]. It decreases with increasing magnetic susceptibility or magnetic field but increases with particle concentration.

The effect of shear on aggregate size depends on the balance between shear forces and magnetic forces. The non-dimensional ratio of the shear forces to the magnetic forces is called the Mason number *Mn*

$$Mn \propto \dot{\gamma}/(B/\mu_0)^2 \tag{5.7}$$

where $\dot{\gamma}$ is the rate of shear [144,145].

For low values of the Mason number, shear will lead to an increase in aggregate size [146] while a reduction in aggregate size will occur at high values of the Mason number. In the context of MRI actuated targeted therapies, low Mason numbers and shear enhanced aggregation are encountered inside the bore of the MRI while high Mason numbers and shear induced aggregate breakdown occur when the patient or the set-up exits the MRI bore.

5.5 Materials and methods

5.5.1 Magnetic suspension

A magnetic suspension (BioMag BM547, Bangs Laboratories, IN, USA, commercial concentration: 45mg/ml) containing Fe_3O_4 magnetic particles in distilled water with an average particle diameter of 10.5 μm was used. Size distribution (Malvern Mastersizer S, Worcestershire, UK) is displayed in figure 5.1. In this work, the suspending fluid is DeIonized (DI) water. Figure 5.2 provides a magnetization curve of the Fe_3O_4 suspension used (Walker Scientific VSM, Worcester, MA, USA).

5.5.2 Electromagnet set-up

A stereomicroscope (Stemi 11, Carl Zeiss GmbH, Germany) was adapted on an electromagnet (GMW 5403, Power and Buckley, New Zealand) (figure 5.3). The magnetic field amplitude was 0.4T (measured using a Lake Shore 450 Gaussmeter with a transverse hall probe (Lake Shore Cryotronics, Inc., OH, USA)). From figure 5.2, the magnetization of the suspension at B=0.4T is $M_{0.4T}$= 48.7emu/g. When the current was turned off, the ferromagnetic poles of the electromagnet kept a remanent field in the

order of $1.5*10^{-3}$T. Several concentrations of the magnetic suspension were tested: 45mg/ml, 4.5mg/ml, 2.25mg/ml, 1.125mg/ml, 0.563mg/ml.

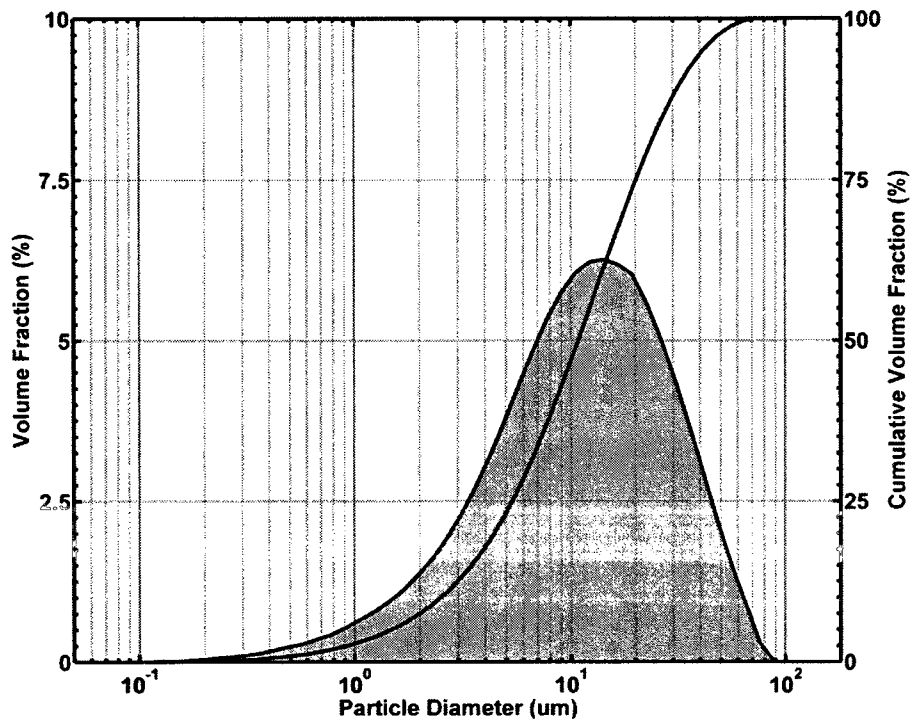


Figure 5.1 : Size distribution of the Fe_3O_4 magnetic suspension without magnetic field.

The magnetic suspension was injected manually using a syringe in a 1mm wide and 100μm deep Poly(Methyl MethAcrylate) (PMMA) fluidic channel under the objective of the microscope. The magnetic field was then applied while low residual flow subsisted during the aggregation process. A videocamera (DCR-HC1000, Sony, Japan) was fitted to the microscope and connected to a computer to record the aggregation behaviour of the magnetic suspension. Image analysis was performed over three images for each concentration using software SigmaScan (Systat Software Inc., San Jose, CA, USA). A few additional experiments were conducted in order to examine the effect of stronger flow on the aggregates. A flow was applied manually after aggregation had reached a stable state. The current in the electromagnet was either on or off during the injection.

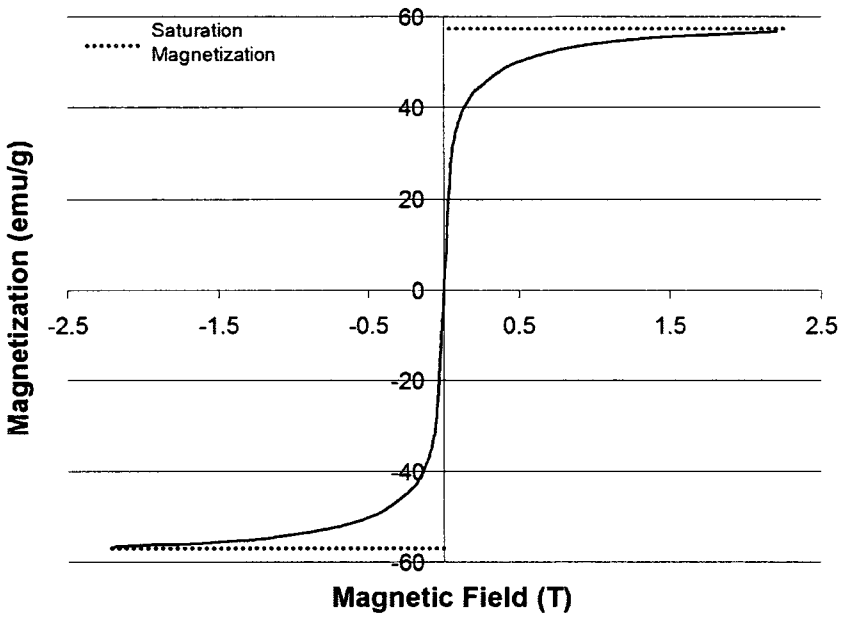


Figure 5.2 : Magnetization curve of Fe_3O_4 magnetic suspension.

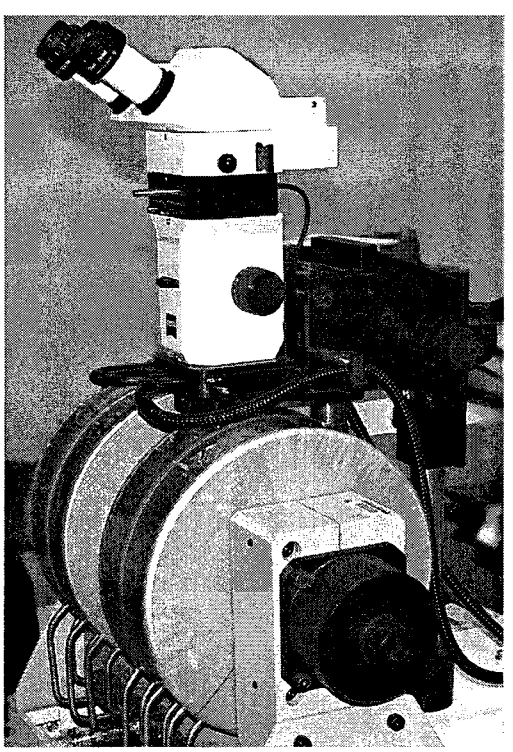


Figure 5.3 : Microscope-Electromagnet set-up.

5.5.3 MRI set-up

The effect of higher magnetic field and constant shear was evaluated using an MRI set-up. From figure 5.2, the magnetization of the suspension at B=1.5T is $M_{1.5T}$ = 58emu/g. A PMMA Y-shaped MRI steering fluidic channel with a rectangular cross section (length = 20mm, width = 2.5mm, depth = 0.3mm) was centered inside a 1.5T Siemens Avanto scanner (Siemens, Erlangen, Germany). The main branch of the channel was oriented along the horizontal transverse axis of the MRI scanner (x axis) causing the flow to be orthogonal to the direction of the magnetic field there. Size measurements were carried out in the outlet branches where the angle between the flow and the magnetic field was +30 and -30 degrees. The flow was generated by two syringe pumps (New Era Pump Systems, Inc., NY, USA) with amplitude 0.55ml/min which corresponds to an average velocity of 12.2mm/s and 6.1mm/s in the main branch and in the outlet branches of the channel respectively. The magnetic suspension with concentration: 1.125mg/ml was injected in the channel through a three way valve. An MRI compatible camera (MRC systems GmbH, Heidelberg, Germany) was fastened on top of the fluidic channel and recorded the behaviour of the aggregated suspension as it was flowing through the channel. A Light Emitting Diode (LED) was used for transmission lighting of the fluidic channel. Channel depth (0.3mm) was chosen so that it was smaller than the depth of focus of the camera in order to monitor the entirety of the particulate flow. Manual aggregate size measurement over randomly selected frames from 5 experimental video files (10 frames per video file) was performed using software Zeiss Axiovision software (Carl Zeiss GmbH, Germany).

5.6 Results

Figure 5.4 and video 5.1 show the images captured with the camera using the electromagnet set-up. The length and width of aggregates increase with concentration.

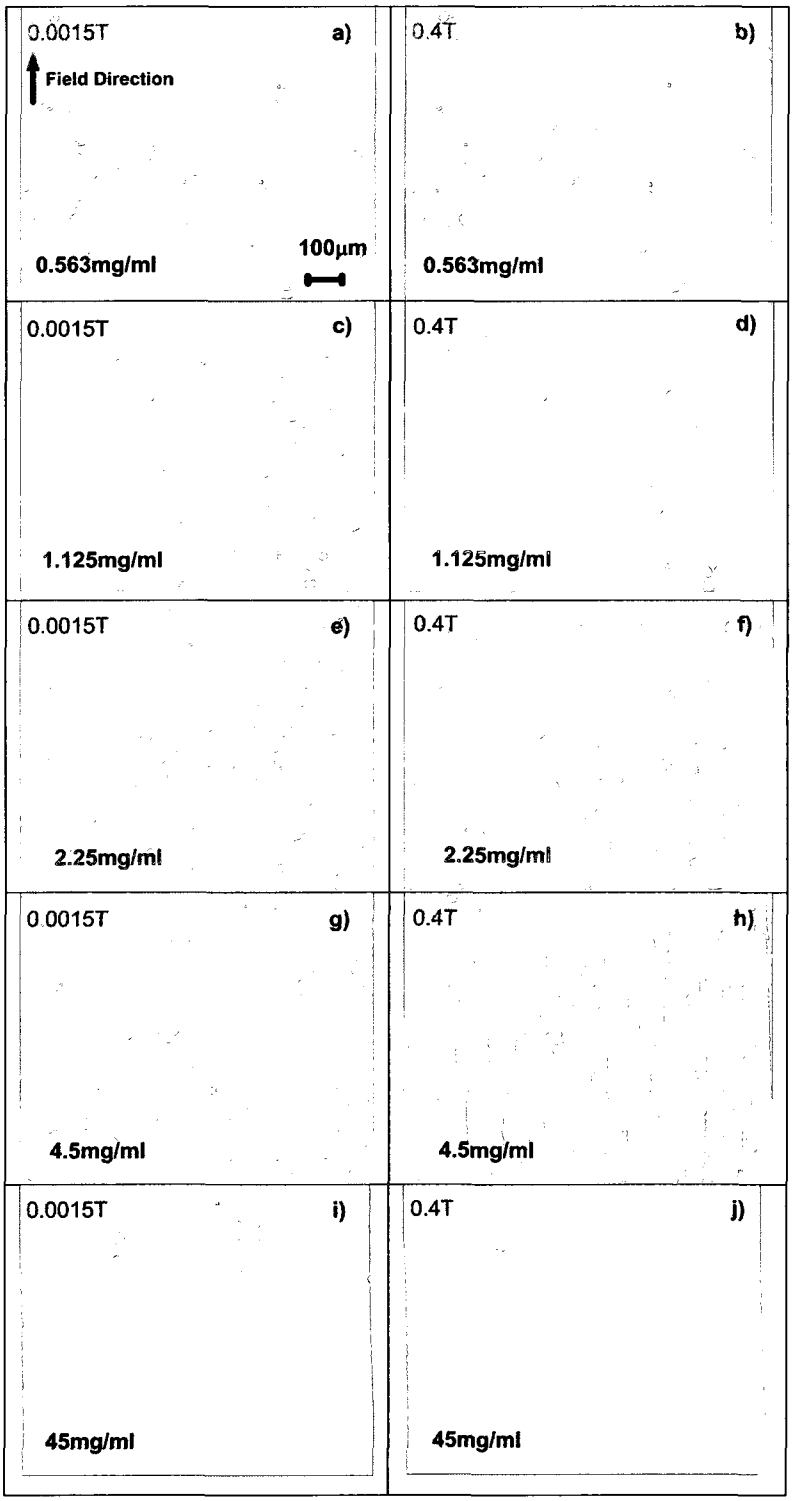


Figure 5.4 : Effect of particle concentration on the magnetic aggregation of Fe_3O_4 microparticles under the influence of a 0.4T magnetic field.

By comparing the low and high field pictures of each concentration, it can be seen that larger particles are nuclei for cluster formation. The polydispersity of the suspension can be appreciated by the fact that aggregates are of finite length (as predicted by [142]) with particles able to also aggregate side by side rather that only in linear configuration (as predicted by [128]). The smallest particles cannot be seen individually but their presence is revealed by the shade of brown that becomes darker in the background of the images with increasing concentration.

When aggregated (field=0.4T), these smallest particles are captured by the clusters grown on the largest particles. When concentration is between 1.125 and 4.5mg/ml, one can see this effect leaves the brown shade of the background (between the clusters) of the aggregated images less dark than the background of the corresponding non-aggregated images.

This behaviour can be related with the results of [128] where the authors observe that the larger particles form chainlike structures, that the smaller particles disperse as single particles throughout the space among the clusters and that the particles that do not belong to the clusters are separated clearly from the particles in the clusters. This last statement is also predicted by [142].

Figure 5.5 shows the length of aggregates major axis which average value follows a linear trend as a function of suspension concentration. The spread of the distribution increases with concentration. This is attributed to the fact that smaller aggregates would form in between the larger aggregates where the concentration appears as locally lower. It is to note that aggregates smaller than approximately 1μm were difficultly quantifiable due to the optical limits of the microscopy set-up.

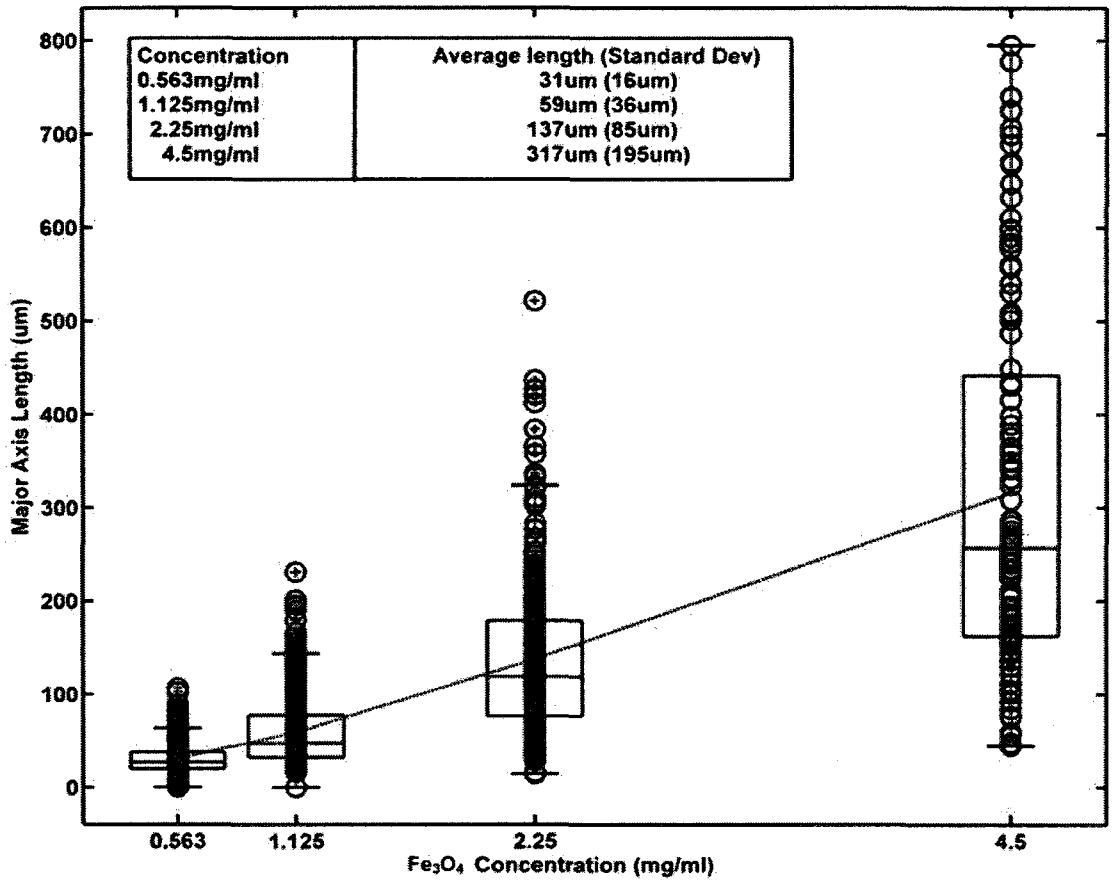


Figure 5.5 : Box plots show variations of major axis length of aggregates as a function of Fe_3O_4 concentration under the influence of a 0.4T magnetic field.

The boxes have lines at the lower quartile, median, and upper quartile values. The lines (whiskers) extending from each end of the boxes show the extent of the rest of the data. Outliers (plus signs) are data with values beyond the ends of the whiskers. The datapoints were superimposed on the graph (circles) and a line joining the average values of each distribution was drawn.

As seen on Figure 5.6, aggregate area follows a trend that is proportional to the major axis length with exponent 1.41. This is a quantification of larger aggregates' more elongated shape. As a matter of fact, isotropic growth would follow a square dependence between area and length.

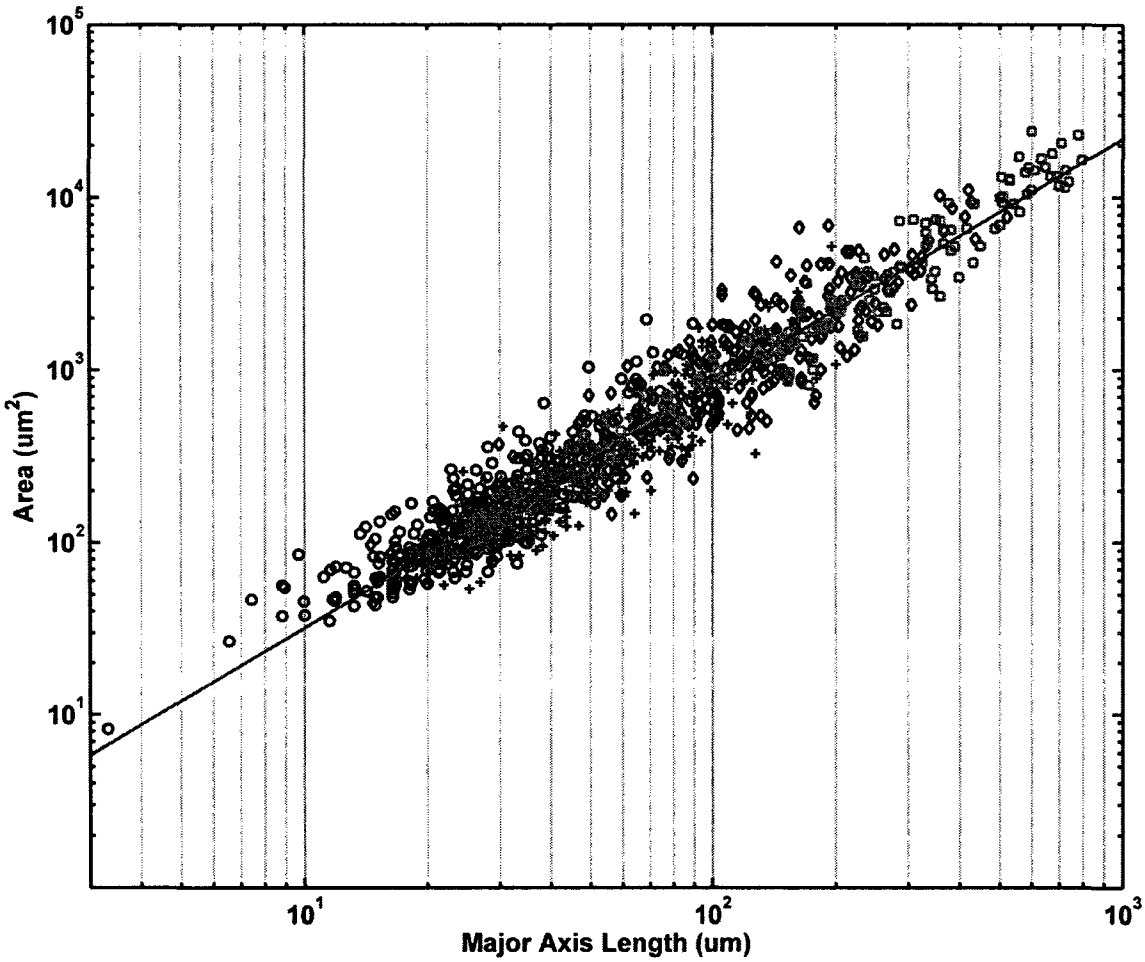


Figure 5.6 : Aggregate area versus major axis length.

The data originating from each concentration can be seen from left to right with a different symbol: circles (0.563mg/ml), pluses (1.125mg/ml), diamonds (2.25mg/ml), squares (4.5mg/ml).

This last statement is confirmed by the trend of the shape factor's graph that follows the -0.5 exponent of the major axis length (figure 5.7). The shape factor is defined as $SF = 4\pi A / P^2$ where A and P are the area and perimeter of the aggregate respectively. It is equal to 1 for a circular particle and decreases with elongation. These data demonstrate the possibility to modulate aggregate size and geometry accordingly to the experimental conditions of a given steering experiment by acting on the concentration of the suspension.

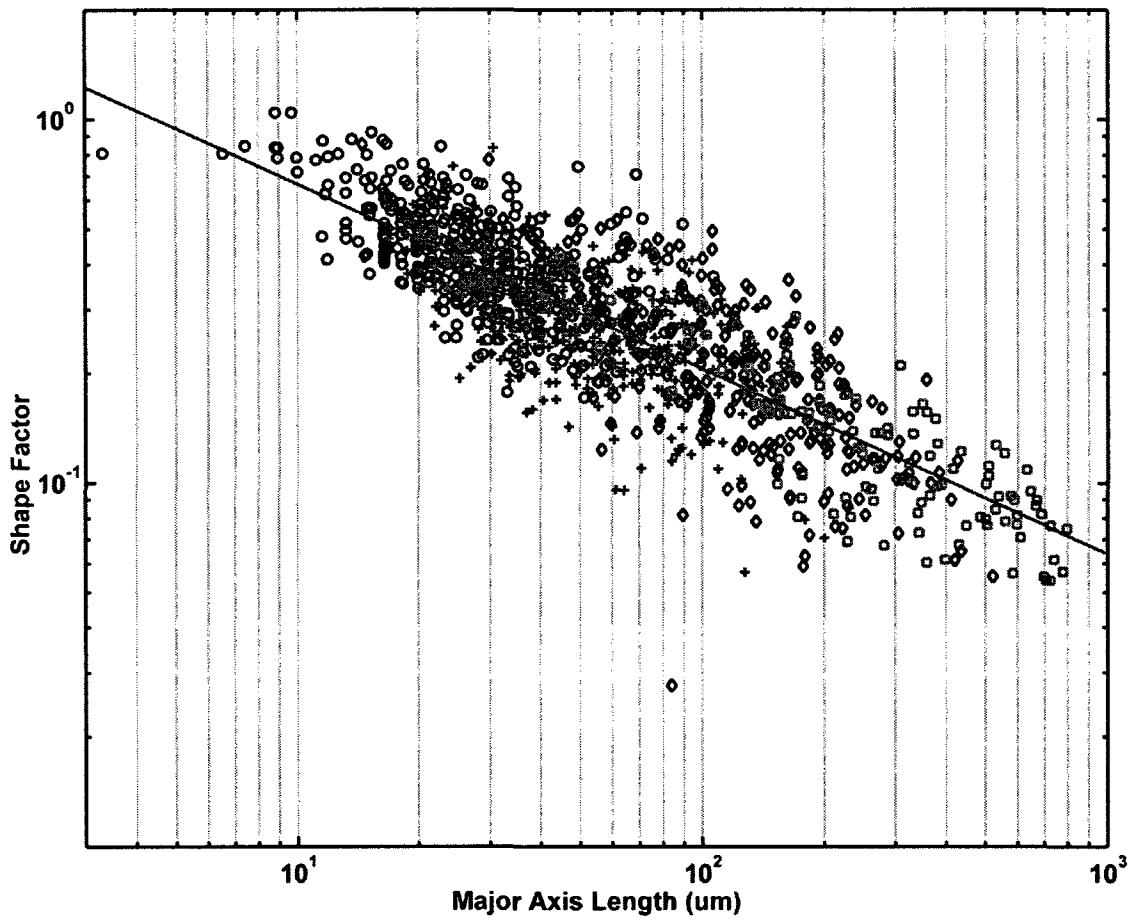


Figure 5.7 : Aggregate shape factor versus major axis length.

The data originating from each concentration can be seen from left to right with a different symbol: circles (0.563mg/ml), pluses (1.125mg/ml), diamonds (2.25mg/ml), squares (4.5mg/ml).

Data of figures 5.4 to 5.7 was complemented by evaluating the effect of applying a higher and constant flow on the same suspension once static magnetization has been achieved using the MRI set-up. Other effects such as lumen diameter of the channels and tubing used are also expected to play significant role. Figure 5.8 shows cumulative counts of aggregate length measurements that were obtained through image analysis of video frames captured during the injection of the particles inside the MRI.

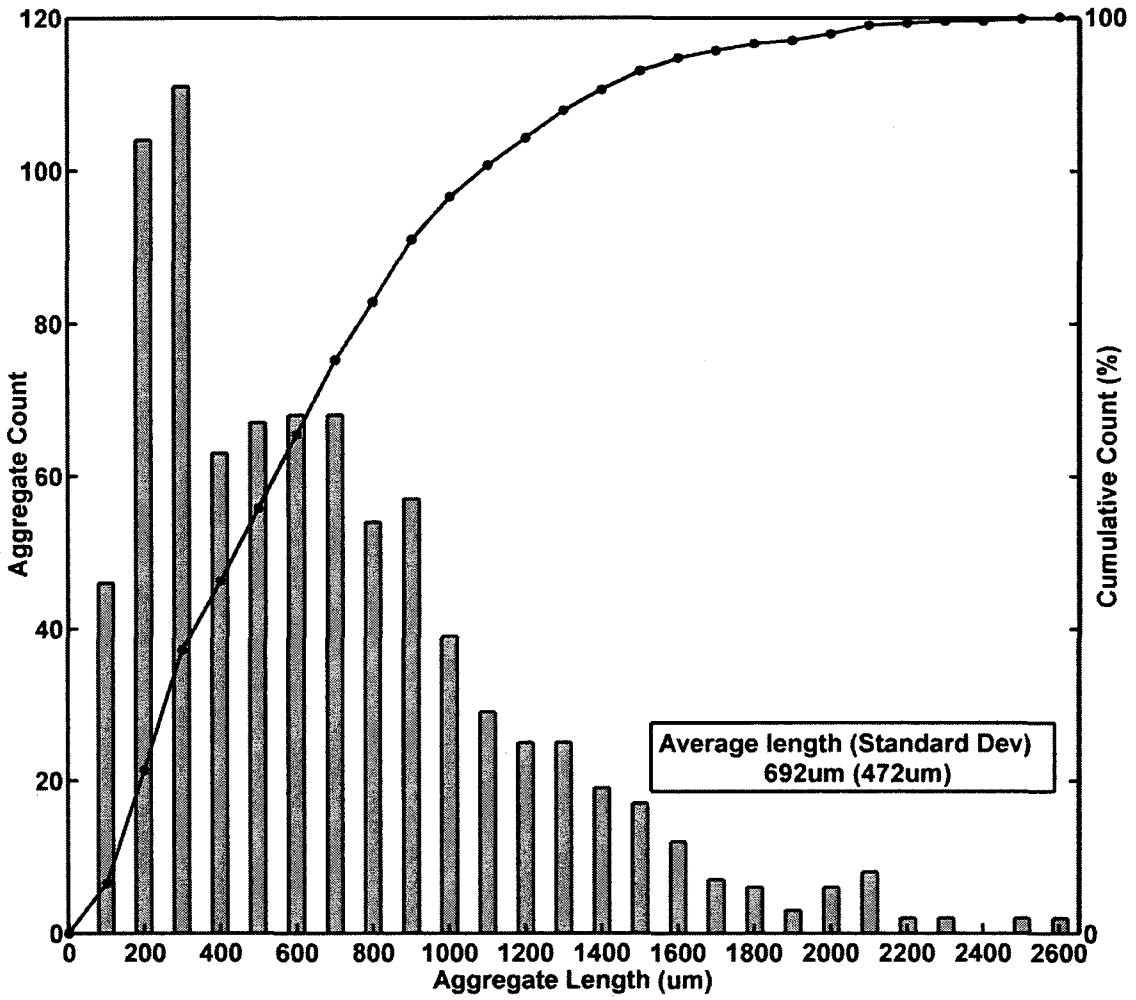


Figure 5.8 : Length distribution of shear enhanced aggregation of the magnetic suspension in MRI. Suspension concentration was 1.125mg/ml.

The effect of higher shear, tubing and of the slightly higher magnetization of the particles in the MRI magnetic field caused the 1.125mg/ml concentration to display aggregate lengths of 692 +/- 472μm as can be seen on video 5.2. This average length is almost 12 times larger than the data of Figure 5.5 for the same concentration. It is to note that the average length is likely to have been overestimated since the resolution of the camera did not allow the measurement of the aggregates smaller than approximately 100μm. In the case of the injection of the magnetic microparticles inside the bore of the

MRI, shear is applied while a high enough magnetic field is present. In this regime of low Mason numbers, magnetic attraction between the particles is strong enough to sustain viscous forces and orthokinetic aggregation of the existing aggregates occurs when shear is applied. Larger aggregates capture the smaller ones leading to the formation of even larger sized aggregates. While being injected within the bore of an MRI system, the particles are subjected to shear within the tubing or catheters used. One should therefore expect a shear induced increase of aggregate size in the bore of an MRI scanner.

High Mason numbers correspond to regimes where the shear forces are comparatively stronger than the magnetic forces. A similar behaviour will occur when removing the patient outside of the MRI scanner. The stiffness of aggregates wedged inside small arteries will drop as the magnetic interaction decreases. The aggregates are expected to break apart under the forces existing in the blood vessels and the magnetic particles would be carried farther down the vascular path they had been steered towards. If their size is sufficient, they will wedge in smaller arteries. In the opposite case, they are expected to exit the capillary network and to scatter in the vascular system. Low and high Mason numbers regimes were produced using the electromagnet set-up and can be observed in video 5.3. Aggregate size increases if shear is applied while the magnetic field is turned on. On the other hand, viscous forces overcome magnetic attraction and the aggregates collapse into single particles when shear is applied after turning the magnetic field off.

5.7 Discussion

In order to tune the behaviour of the suspension to the parameters of the magnetic steering experiment, one can act on each one of the following parameters: ionic content, viscosity and electromagnetic properties of the suspending fluid, the magnetic properties of the particles, their diameter, their volume fraction and the amplitude of the magnetic field (until magnetic saturation of the particle is reached). The influence of shear inside

the MRI increases the size of the aggregates. When subjected to a flow when inside the MRI, the smaller aggregates and individual particles are captured by the larger ones leading to much larger aggregates sizes. Therefore, shear and the way particles are injected in a set-up is another method the experimenter can use to affect the size and geometry of the aggregates. Of all these parameters and for a given experimental set-up and magnetic suspension, the most convenient one to vary for the magnetic steering experimenter is the concentration of the particles in the suspension. Therefore, we propose the starting point of steering experiments to be the choice of a magnetic suspension followed by the tuning of aggregate size to configuration of the magnetic steering set-up by acting on the suspension's concentration.

MRI steering of magnetic microparticles is a multivariate problem. Due to the complexity of the MRI drug targeting project, we chose to adopt a step by step approach and start with guiding the particles in the medium arteries. Once this step is well documented, we will focus our efforts on smaller arteries towards microcirculation. Therefore, the aggregates we are currently looking for must allow steering in vessels with 1 to 3mm wide lumens. The MRI compatible size measurement method and the list of the parameters that can be used to affect aggregates size and geometry proposed here are the tools required to assess whether aggregate dimensions are appropriate to the pursued arterial size range. As described, magnetic aggregation significantly affects the magnetophoretic velocity achieved by magnetic particles. Future works to model the magnetophoretic velocity of aggregates will need to be carried out to study several parameters in more detail: aggregate volume and density (3D fractal dimension) in order to better estimate the magnetic force, geometry and 3D aggregate hydrodynamic diameter tensor for viscous drag calculation, viscous wall retardation effect and friction force between the particles/aggregates and channel walls as a function of the angle between the flow and the direction of magnetization since these forces work against the magnetic force. Finally, adverse effects such as viscous resuspension [138] and diffusion might play significant roles in some cases.

Since magnetic aggregation of the particles in MRI steering appears inevitable, the experimenter must try to make the most of it and get it to affect the steering efficiency in the most positive way possible. The application of this MRI steering technology being chemoembolization, the maximum size of the clusters must be set by the lumen of the smallest vessels the experimenter wants to target. Standard particles for Transcatheter Arterial Embolization (TAE) and Transcatheter Arterial ChemoEmbolization (TACE) are as large as several hundred micrometers [14,188]. Magnetic aggregation appears to be a valid solution to the design constraints originating from the wide range of physiological parameters existing in the vascular system. As a matter of fact, in the context of MRI targeted chemo-embolization, magnetic particles need to flow from millimeter sized arteries with flow velocities as high as several tens of cm/s to vessels as small as 5-100μm with flow velocities below 1cm/s. Individual particles small enough to flow through the microcirculation will not be adapted to larger arteries due to their low magnetophoretic velocity. On the other hand, a particle large enough to sustain the flow of large arteries will embolize prematurely and will not be able to reach the vicinity of a tumor. Magnetic suspensions with controlled aggregation properties could be designed in order to form aggregates adapted to large arteries upon injection. While reaching smaller vessels, the design of the particles would cause the aggregates to dissolve in order to comply with the geometry of the vascular system. When the individual particles reach vessels with small enough sizes, they will wedge and perform the embolization therapy. The compliance of magnetic aggregates with vessel geometry will have to be studied in more details in order to define the design parameters of the particles (Mason number, magnetic moment, surfactants and colloidal properties).

5.8 Conclusion

Throughout this study, we have worked at identifying the parameters and studying the process of magnetic aggregation in the context of MRI guidance of magnetic particles. Experiments were conducted on the aggregation of magnetic particles in a magnetic field. The data obtained demonstrates that aggregating particles form clusters with a

longer axis oriented along the direction of the magnetic field. With the electromagnet set-up, their average length appeared to be a linear function of the suspension concentration. The application of shear can either lead to aggregate collapse or growth depending on the balance between shear forces and magnetic forces. Aggregation can facilitate magnetic steering by increasing the influence of the magnetic propulsion force over the viscous friction forces. Future work should include precise estimations of the magnetophoretic velocity of magnetic aggregates, the fraction of aggregated versus non-aggregated particles and the compliance of the aggregates.

5.9 Acknowledgments

This project is supported in part by a Canada Research Chair (CRC) in Micro/Nanosystem Development, Fabrication and Validation, the Canada Foundation for Innovation (CFI), the National Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC), Fonds Québécois de la Recherche sur la Nature et les Technologies (FQRNT), the Canadian Institutes of Health Research (CIHR) and the Government of Québec. The authors wish to acknowledge the assistance of Mr. Pierre Pouponneau in the MRI experiments, Static Light Scattering and VSM measurements, Mr. Charles C. Tremblay for his assistance in the design of the fluidic channels, Pr. Basil D. Favis and Mr. Pierre Le Corroller for their assistance with aggregate size measurement, Pr. David Ménard for his kind counsel and for allowing access to his research facilities, VSM and electromagnets and Hôpital Notre Dame for allowing access to the MRI scanner.

Chapitre 6 : Article - MRI Steering of Aggregating Magnetic Microparticles for Enhanced Therapeutic Efficacy in Cancer Targeting

6.1 Title page

Jean-Baptiste Mathieu[1], Sylvain Martel[1]

[1]NanoRobotics Laboratory, Department of Computer and Software Engineering and Institute of Biomedical Engineering, École Polytechnique de Montréal (EPM), Montréal (Québec) Canada.

Statut : Article en cours de révision par le journal **Magnetic Resonance in Medicine.** Soumis le 25 février 2009.

6.2 Abstract

Upgraded gradients coils can effectively enhance the MRI steering of magnetic microparticles in a branching channel. Applications of this method are direct MRI targeting of magnetic embolization agents for oncologic applications. A magnetic suspension containing Fe3O4 magnetic particles (Avg. dia. 10.5μm) was injected inside a y-shaped microfluidic channel. Magnetic gradients of 0, 50, 100, 200 and 400mT/m were applied (5 times each in a randomized order) on the magnetic particles perpendicularly to the flow by a custom built gradient coil inside a 1.5T MRI scanner. Characterization of the steering efficiency was performed by: videos analyses and quantification of the particles by Atomic Absorption Spectroscopy (AAS). Highest magnetic particles steering efficiencies of 0.99 and 0.75 were obtained with 400mT/m gradient amplitude by video analyses and AAS respectively compared to 0.5 with 0mT/m amplitude. Steering efficiency increases with higher magnetic gradients, larger

particles (or aggregates), higher magnetizations and lower flows. The technological limitation of the approach is the need for an MRI gradient amplitude increase to a few hundred mT/m. The predictions of the proposed theoretical model appear to be in the proper order of magnitude but could benefit from future refinements in the estimation of some physical parameters.

Keywords: MRI Steering, Magnetic Microparticles, Gradient Coils, Direct Cancer Targeting

6.3 Introduction

Magnetic targeting traditionally aims at attracting circulating magnetic particles in a selected region of the body using external magnets [68,69,77]. The most common targeting strategy relies on injecting the particles intravenously then on positioning a strong magnet next to the tissue to be targeted. It was demonstrated that this approach could improve tumor remission and that toxicity was reduced by lowering dosages in healthy tissues [189]. Even though state-of-the-art magnetic carriers are available [75,186,190], magnetic targeting in deep tissues is still limited by the use of external magnets as explained in [80]. In fact, the use of external magnets restricts the targeting possibilities to organs that are close to the skin and does not allow precise control over the trajectory of the magnetic particles.

MRI systems can overcome the limitations of magnetic targeting by becoming the core element of a targeting platform that will deal with the position of the magnetic particle bolus from the release catheter, through the arterial system to the targeted area of the body [10,94,149]. Actually, guidance forces can be applied along any direction on magnetic particles through vectorial sum of the fields generated by the three orthogonal magnetic gradient coils used for MRI image encoding [26,95]. Gradient coils can act without depth limitations since they offer constant amplitude over regions as wide as 50cm. Moreover, the high sensitivity of MRI systems to magnetic susceptibility differences [8,22,76,191] combined with fast imaging sequences allows real-time *in vivo*

imaging of the biodistribution of the particles, which is an important advantage over conventional magnetic drug targeting. Finally, the real-time software architecture of modern MRI systems makes it possible to link tracking information and guidance force in order to establish closed loop control over the position of the particle bolus. In [149], automatic control of a wireless millimeter sized bead was achieved in the carotid artery of a live swine. The present paper aims at gathering concrete experimental data concerning the behavior of MRI-guided magnetic suspensions in order to prepare subsequent steps in the demonstration and optimization of the therapeutic efficacy of MRI-based navigational platform for endovascular micro-devices for the treatment of cancer.

Thus, the purpose of our study was to prospectively identify, by using a magnetic microparticle suspension flowing in a branching channel under the influence of a magnetic gradient in an MRI scanner, the parameters that influence MRI steering efficiency of magnetic microparticulate agents and to formulate associated scaling laws as well as design constraints.

6.4 Materials and methods

6.4.1 Magnetic suspension

A magnetic suspension (BioMag BM547, Bangs Laboratories, IN, USA) containing Fe_3O_4 magnetic particles in deionized water with an average particle diameter of 10.5μm (Fig. 6.9) was used (Malvern Mastersizer S, Worcestershire, UK). Magnetization of the particles inside the MRI is $M_{1.5T}$=58emu/g and was measured using a Vibrating Sample Magnetometer (VSM) (Walker Scientific, Worcester, MA, USA)

6.4.2 MRI steering experiments

A *y*-shaped fluidic channel with a rectangular cross section (length = 20mm, width = 2.5mm, depth = 0.3mm) was centered inside a 1.5T Siemens Avanto scanner (Siemens, Erlangen, Germany) and placed inside a custom built Maxwell pair gradient coil with an

efficiency of 22.15mT/m/A. The channel was oriented along the horizontal transverse (x) axis of the MRI scanner. The magnetic gradient was directed along the longitudinal (z) axis of the scanner (orthogonal to the flow inside the channel). An MRI compatible camera (MRC systems GmbH, Heidelberg, Germany) was fastened on top of the fluidic channel. A Light Emitting Diode (LED) was used for transmission lighting of the fluidic channel. Channel depth (300μm) was chosen so that it was smaller than the depth of focus of the camera in order to monitor the entirety of the particulate flow. The magnetic suspension at a concentration of 1.125mg/ml was injected in the channel through a three way valve. The flow was generated by two syringe pumps (New Era Pump Systems, Inc., NY, USA) while the magnetic gradient was turned on (0, 50, 100, 200 and 400mT/m). Experiments were performed so that each gradient amplitude was repeated five times in a randomized order. Moreover, the channel outlet (left or right) to be targeted was alternated between each experiment by inverting the gradient polarity in a randomized fashion. The flow in the channel was 0.55ml/min which corresponds to an average flow velocity of 12.2mm/s.

Characterization of the steering efficiency was performed using the following methods. Software MatLab (The Mathworks, MA, USA) was used in order to average video data over several thousands of frames and obtain density images of the position of particles in the channel. Five video files (one per gradient amplitude) were processed. The second method was manual aggregate size measurement over randomly selected frames from the same 5 video files (10 frames per video file). Zeiss Axiovision software (Carl Zeiss GmbH, Germany) was used for manual data gathering. In order to perform the volume weighting of curve b in Fig. 6.2, the volume of aggregates was estimated from manual length measurement as $V \propto L^{\alpha}$ where V, the volume of an aggregate, was related to aggregate length L by the exponent $1 \leq \alpha \leq 3$. While $\alpha = 1$ corresponds to anisotropic aggregate growth made of strictly linear chains of particles, $\alpha = 3$, corresponds to isotropically growing aggregates that keep the same proportions as they grow longer. Values of $\alpha = 1$, 2 and 3 were plotted in order to provide an estimation of

the impact of aggregate volume weighting on steering efficiency. This approach could be a simplification since it assumes that aggregates with various lengths display the same aspect ratio. It is to note that steering efficiency should be 0.5 with gradient amplitude 0mT/m for curve *b*. Efficiency without volume weighting had an acceptable value of 0.51. The deviation from 0.5 at amplitude 0mT/m is amplified to 0.58 ($\alpha = 2$) in curve *b* due to the volume weighting. Nevertheless, it was chosen to present the data as is. The third method was Atomic Absorption Spectroscopy (AAS). The suspension was collected at both outlets of the *y*-shaped channel and the iron content of each vial was measured using a S series Thermo Scientific AAS system (Thermo Fisher Scientific, MA, USA).

6.4.3 Theoretical model

A theoretical model is proposed to estimate the steering efficiency of magnetic particles guided in a symmetrical branching vessel. The trajectories of the particles in a non dimensional representation of the channel are calculated under the influence of a Poiseuille flow and of the magnetic field gradient. A so called geometry factor is used and is related to the steering efficiency based on geometric considerations. More details can be found in the appendix.

6.5 Results

6.5.1 Video image analysis

Figure 6.1 shows the video image data for five steering experiments with different gradient amplitudes. In column 1, magnetically aggregated particles are flowing through the channel as can be seen on the supplemental video 6.1. The aggregates are oriented along the direction of the main magnetic field of the MRI system B_0 (vertical) and move under the influence of the flow (left to right) and magnetic gradient (bottom to top in these videos). When the gradient is not applied (line 1 of the figure), aggregates flow indifferently through both outlets of the channel.

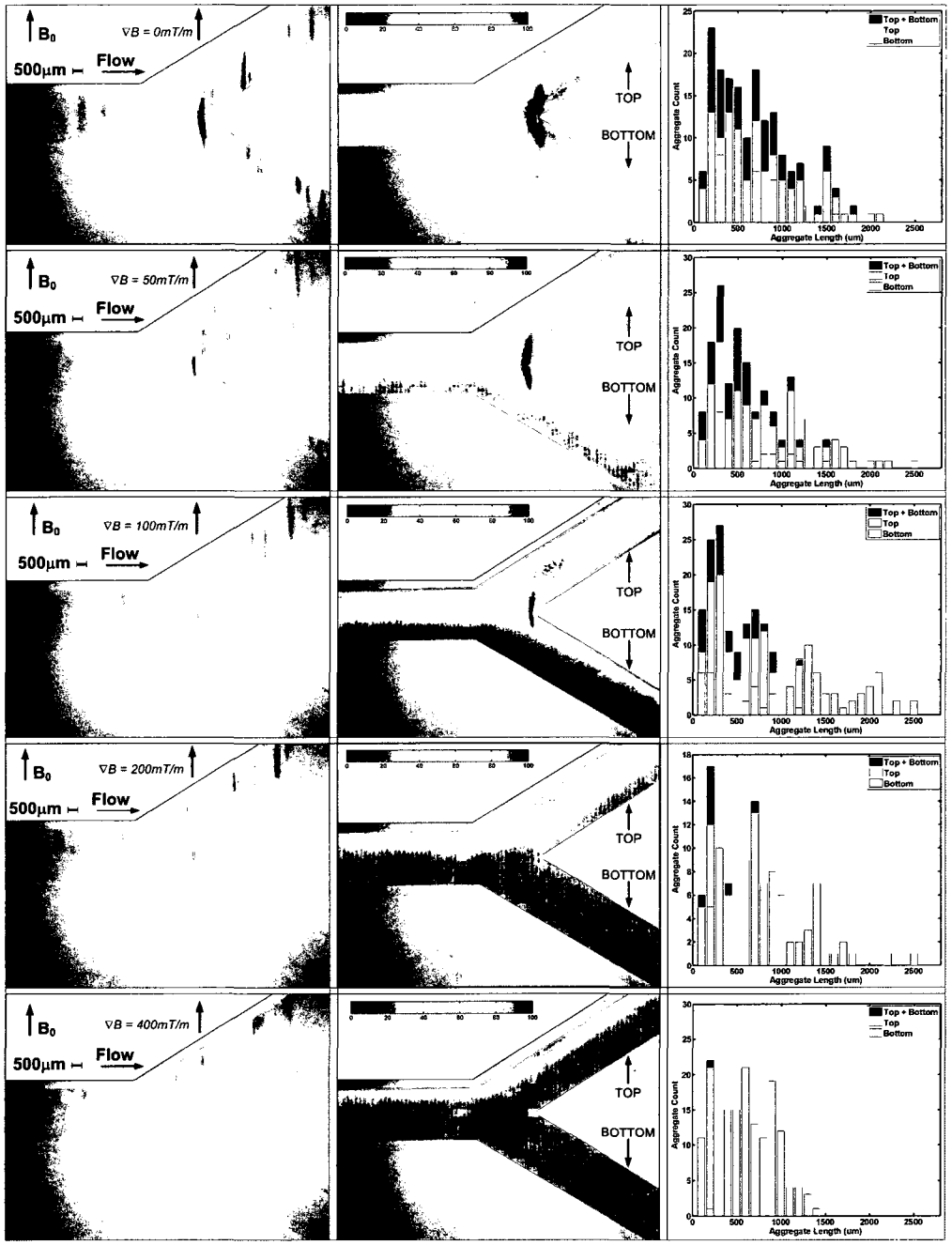


Figure 6.1 : Video Image Analysis of the magnetic steering experiments.

Each line represents a different gradient amplitude. Column one depicts raw images from the video files without any processing. Column two shows composite images obtained by averaging the video files over several thousands of frames. Column three shows the histograms of aggregate sizes in the Top and Bottom outlets of the channel as well as the sum of each histogram (Top+Bottom).

As the gradient amplitude increases (lines 2 to 5), the aggregates are more numerous in the top channel outlet. Some aggregates tend to accumulate at the branch of the channel. Compared to the overall aggregate flow, the amount of particles that takes part in the islet formation appears relatively small. Column 2 shows composite images obtained through the averaging of each video. These aggregate position density plots provide a global visual understanding of aggregate trajectories during steering experiments. Red parts of the images represent areas that are most dense with aggregate passage whereas blue parts of the image represent the least dense areas. Due to the dependence of image intensity over aggregate velocity, these composite images are intended for qualitative understanding of the phenomenon and were not used for steering efficiency quantification. For example, image intensity is lower in the left branch of the channel (before the channel splits) because the flow velocity is higher there. Conversely, the central islets are overrepresented because they are stationary over several successive frames. Column 3 contains aggregate size distribution histograms that were obtained through manual measurement over 10 randomly selected frames per video file depicted in this figure. Shear enhanced magnetic aggregation [146] of the magnetic suspension results in aggregate lengths of $692 \pm 472\mu m$. The "Top" and "Bottom" histograms show the size distributions for the top and bottom channel outlets respectively. The "Top + Bottom" histograms are the sum of the "Top" and the "Bottom" histograms and represent the total number of aggregates of each size that exits the channel over the 10 frames that were analyzed per video.

Consistently with the magnetic steering model described in the appendix, these results represent the situation where the geometry factors of the aggregates increase with gradient amplitude. They also imply that larger aggregates have higher magnetophoretic velocity and geometry factor than smaller aggregates since they are efficiently steered with lower gradient amplitude. These phenomena can be observed in Fig. 1 column 1 where larger aggregates appear to be properly steered with lower gradient amplitude than smaller aggregates. This is confirmed in column 3 where larger aggregates are the first to disappear from the "Bottom" histograms as gradient amplitude increases.

6.5.2 Steering efficiency

Figure 6.2 shows steering efficiency data from theoretical analysis (curve *a*), image analyses (curve *b*), AAS measurements (curve *c*) and a tentative fit (curve *d*) of image analyses over AAS measurements.

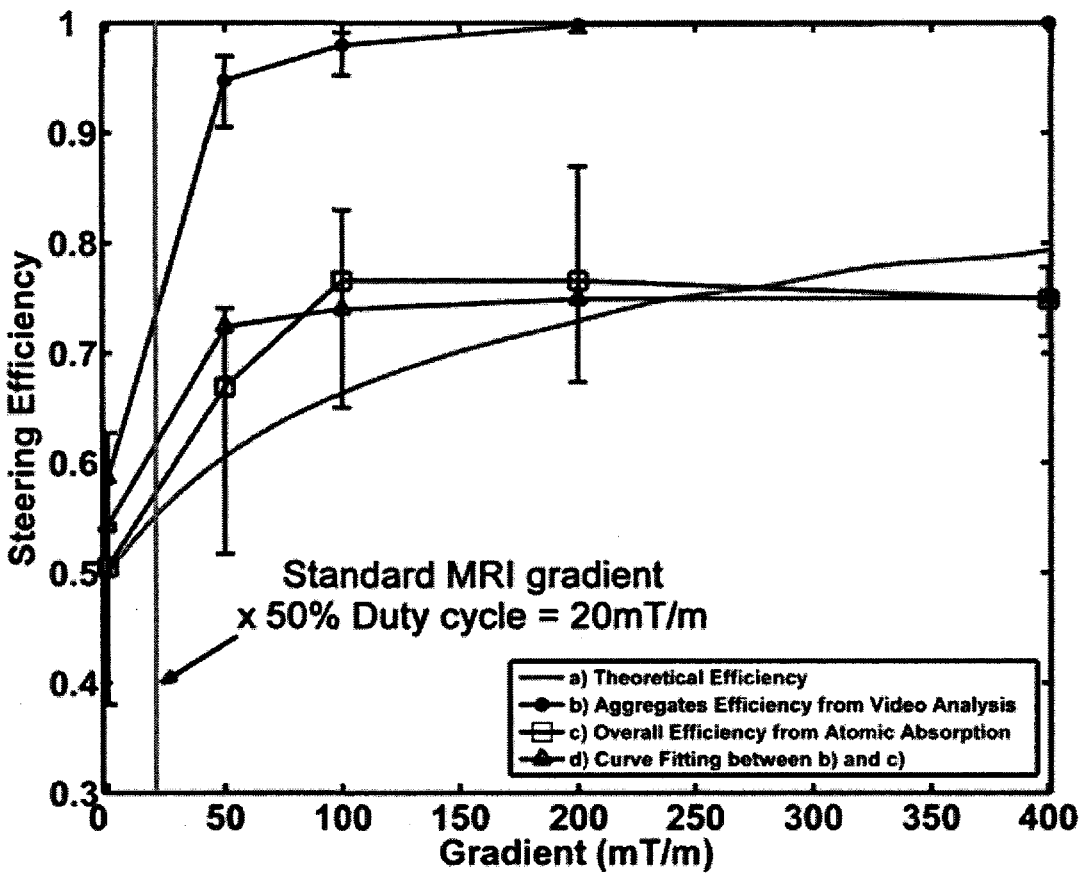


Figure 6.2 : Steering efficiency data

from a) theoretical analysis, b) volume weighed video image analyses (main curve $\alpha = 2$, lower whisker $\alpha = 1$, upper whisker $\alpha = 3$), c) AAS measurements (whiskers show extent of AAS data for each gradient amplitude (n=5)), d) curve fitting between curve b and c ($\alpha = 2$ and slow fraction = 50%). The vertical line shows the effect a non-modified clinical MRI scanner with a 40mT/m and a 50% duty cycle would have on the steering efficiency.

The theoretical analysis (curve a) is based on the proposed model (see appendix) applied to the size measurement histogram of Fig. 6.9. It shows the ideal behavior of the suspension where particles are assumed to be spherical and effects such as aggregation, wall friction, viscous wall retardation, diffusion and viscous resuspension [138] are not taken into account. The image based steering efficiency (curve *b*) is obtained from the ratio of the area under the "Top" histogram to the area under "Top + Bottom" histogram displayed in Fig. 6.1. Since large aggregates contain more material than small ones and therefore have more impact on the steering efficiency, this ratio is weighted according to the volume of the aggregates in the size distribution histogram as described in the methods section. Comparing curves *a* and *b,* shows that aggregates visible on video frames have a higher efficiency than what the theory predicted for non-aggregated particles since they reach steering efficiencies above 95% with gradient amplitudes as low as 100mT/m. AAS measurements were performed in order to obtain data over the entirety of the iron contained in each vial without particle size limitations. AAS data (curve *c*) is volume weighted since it is directly related to the mass of particles contained in each vial. Variability in the data is attributed to the sensitivity of the flow and fluidic set-up to several parameters such as outlet flow and inlet tubing orientation. The AAS curve increases faster at first than the theoretical curve (curve *a*). Similarly to video data (curve *b*) it reaches a plateau value over 100mT/m. Nevertheless, unlike what could be expected from theory it seems to be less influenced by increasing gradient amplitudes before it reaches a steering efficiency of 1 and even becomes inferior to curve *a* above 280mT/m.

This difference between video and AAS data could be attributed to the contribution of the small aggregates and non-aggregated particles that cannot be detected by the current optical system. AAS data would reflect the behavior of two fractions of the suspension: one fraction (*fast* fraction) that responds to magnetic gradients with a higher efficiency than theory, another fraction (*slow* fraction) of the suspension that responds to magnetic gradients with a lower efficiency than theory. The *fast* fraction would consist of large aggregates that respond to the magnetic gradients with faster magnetophoretic velocities

than predicted for non-aggregated particles. The *fast* fraction includes the aggregates detected in the video analysis and its lower size limit is currently unknown. Its effect can be observed at low gradient amplitudes both in the video and AAS data where steering efficiency increases faster than what the theory would predict for a non-aggregated suspension. Above 100mT/m, while the video analysis reaches a steering efficiency of 0.99, the AAS curve does not exceed approximately 0.75. The *slow* fraction would consist of aggregates and non-aggregated particles that are small enough so that the effect of the magnetic gradient becomes less influential compared to viscous friction and adverse effects that are not part of the theoretical model such as wall friction, viscous wall retardation, diffusion or viscous resuspension. This *slow* fraction would be the reason why the AAS curve increases more slowly that the theoretical curve after the *fast* fraction has reached a steering efficiency of 1. Curve *d* represents a curve fitting of curve *b* over curve *c* using a *slow* fraction of 50% of the suspension that would contribute with a steering efficiency of 0.5 regardless of gradient amplitude. This corresponds to a worst case where a *slow* fraction would only experience a negligible influence from the magnetic gradients. Even though the AAS curve seems to reach a plateau value, the variability in the data could mask a slow increase of the steering efficiency with gradient amplitude.

6.6 Discussion

For a given channel and flow velocity, the MRI steering experiments and models showed that steering efficiency increases with the amplitude of the magnetic gradient, the magnetization of the particles and the size of the aggregates. The largest magnetic entities achieve higher magnetophoretic velocities and therefore, need lower magnetic gradient amplitudes to be steered efficiently. Magnetic gradient amplitudes provided by standard MRI scanners appear to be limited (vertical line on Fig. 2). Therefore, the development of upgraded gradient coils with amplitudes in the order of a few hundred mT/m is suggested for actuation. Since this set of coils would not switch fast enough, the

standard imaging coils would still be used for imaging. A time multiplexed mode of operation is proposed.

The collective behavior of individual particles contributing to magnetic aggregates appears to be a valid solution to the design constraints originating from the wide range of lumens sizes and blood flows existing in the vascular system. As a matter of fact, in the context of MRI targeted chemo-embolization, magnetic particles need to flow from millimeter sized arteries with flow velocities as high as several tens of cm/s to vessels as small as 5-100μm with flow velocities below 1cm/s. An individual particle small enough to flow through the microcirculation will not be adapted to larger arteries due to its low magnetophoretic velocity. On the other hand, a particle large enough to sustain the flow of large arteries will embolize prematurely and will not be able to reach the vicinity of a tumor. Magnetic suspensions with controlled aggregation properties could be designed in order to form millimetric aggregates adapted to high flows in large arteries upon injection. While reaching smaller vessels, the design of the particles would cause the aggregates to dissolve in order to comply with the geometry of the vascular system. The compliance of magnetic aggregates with vessel geometry will have to be studied in more details in order to define the design parameters of the particles (Mason number, magnetic moment, surfactants and colloidal properties). When the individual particles reach vessels with small enough sizes, they will wedge and perform the embolization therapy.

Video data concerning the larger aggregates yield steering efficiencies that are higher than predictions, while AAS data concerning the overall suspension yield lower efficiencies. Hence, future studies need to be dedicated at quantifying and optimizing the fraction of the suspension that takes part in the larger aggregates. Video image analysis is a useful tool since it allows direct measurement of aggregate behavior in the MRI and correlations between the aggregate size and steering efficiency. Due to the resolution of the camera system used in this work, video analysis is limited in its ability to quantify the behavior of aggregates and unbounded particles smaller than approximately 100-

200μm. Therefore, image based steering efficiency data reflects the behavior of particles and aggregates that are larger than this limit. An enhanced MRI compatible optical system could be used in order to completely monitor the trajectories of the smallest particles present in the suspension. AAS does not have particle size limitations. Nevertheless, its drawback is that the data can neither be correlated with magnetic aggregate sizes nor to particle size distributions. As a matter of fact, aggregates are no longer present after the vials exit the MRI scanner and particle size information is lost since AAS quantifies the amount of iron that is present in the vials after the particles have been atomized.

A trajectory based model was proposed to predict the steering efficiency outcome of magnetic steering experiments. The predictions of the magnetic steering model are in the right order of magnitude. A related theoretical approach was proposed in [135,192] where magnetic aggregation was also neglected. In their studies, the theoretical and experimental data correlate closely. Their experimental parameters tended to reduce magnetic aggregation when compared to ours (lower magnetic field (0.125-0.5T), smaller particles (dia. 1.7μm), lower concentration (0.04mg/ml), and lower magnetization (10.65emu/g)). This demonstrates that trajectory based theoretical approaches are very valuable and that additional work to expand them to aggregating suspensions would refine their predictions and eventually optimize the steering efficiency. For that purpose, one should characterize the behavior of the suspension and the magnetophoretic velocity of particles and aggregates. Several parameters need to be studied in more detail: aggregate volume and density (3D fractal dimension) in order to better estimate the magnetic force, geometry and 3D aggregate hydrodynamic diameter tensor for viscous drag calculation, viscous wall retardation effect and friction force between the particles/aggregates and channel walls as a function of the angle between the flow and the direction of magnetization since these forces work against the magnetic force. Finally, adverse effects such as viscous resuspension [138] and diffusion might play significant roles in some cases.

6.7 Conclusions

Throughout this study, we have worked at identifying and studying the impact of the parameters of importance in the context of MRI steering of magnetic particles. Our data showed that magnetic particles could be steered in a particular branch of a bifurcation. The real-time magnetic navigation capabilities of MRI are expected to bring major improvements to the field of magnetic targeting. The first goal being MRI targeted chemo-embolization of liver tumors. In patients with intermediate stage HCC chemoembolization leads to 23% improvement in the 2-year survival compared with conservative therapy [11,193]. These results could be further improved by MRI steering that can be used to propel and track magnetic embolization agents from a release catheter towards a specific target. Moreover, the availability of MR guidance enables simultaneous monitoring of liver and tumor perfusion that could become very interesting imaging endpoints during embolization therapy [194]. Hence, MRI would be the core element of the platform and would provide propulsion, tracking and real-time control.

For a given vessel, the steering efficiency can be enhanced with higher magnetic gradients, larger aggregates and lower flow rates. Aggregation can facilitate magnetic steering by increasing the influence of the magnetic propulsion force over the viscous friction forces. Aggregation could be a valid strategy to cope with the wide range of physiological parameters encountered in the human vascular system. Future theoretical work should include precise estimations of the magnetophoretic velocity of magnetic aggregates, of the fraction of aggregated versus non-aggregated particles and of the compliance of magnetic aggregates with vessel geometry. The present study is part of the fundamental work involved in the design of an MRI-based navigational platform for endovascular micro-devices including micro-particles. It aimed at demonstrating the need for a propulsion dedicated magnetic gradient coils and at validating predictions of their amplitude requirements (in the order of a few hundreds of mT/m). Another goal was to gather concrete experimental data concerning the behavior of an MRI-targeted magnetic suspension in order to prepare subsequent steps in the demonstration and

optimization of the therapeutic efficacy of this potentially groundbreaking targeting approach in the treatment of cancer.

6.8 Appendix - Model of magnetic steering efficiency

6.8.1 Steering efficiency and targeting efficiency

The route through which the particles have to be guided towards the targeted area is made of n branches where each branch represents a risk of losing particles towards an untargeted area (Fig. 6.3). At a given branch, particles that are located on one side of the centerline of the channel will follow the flow streamlines and be naturally sorted towards the outlet they are closest to.

Even though this simple rule implies a symmetrical splitting of the flow between both branches of the channel, it can be easily adapted to more complex geometries [166]. A rule of thumb for efficient steering states that the magnetic force should be strong enough to bring the magnetic microparticles past the centerline of the channel during the transit time. This transit time is set by the velocity of the blood flow and by the length of the blood vessel.

The steering efficiency φ_i at branch $1 < i < n$ is defined as the fraction of the number of particles steered towards the proper side of branch i over the total number of particles going through branch i.

The overall targeting efficiency Φ is therefore defined as the fraction of the number of particles q_t that actually reaches the targeted area over the total number of particles q_i that was originally injected in the first artery as given by

$$\Phi = q_t / q_i = \varphi_1 * \ldots * \varphi_n \tag{6.1}$$

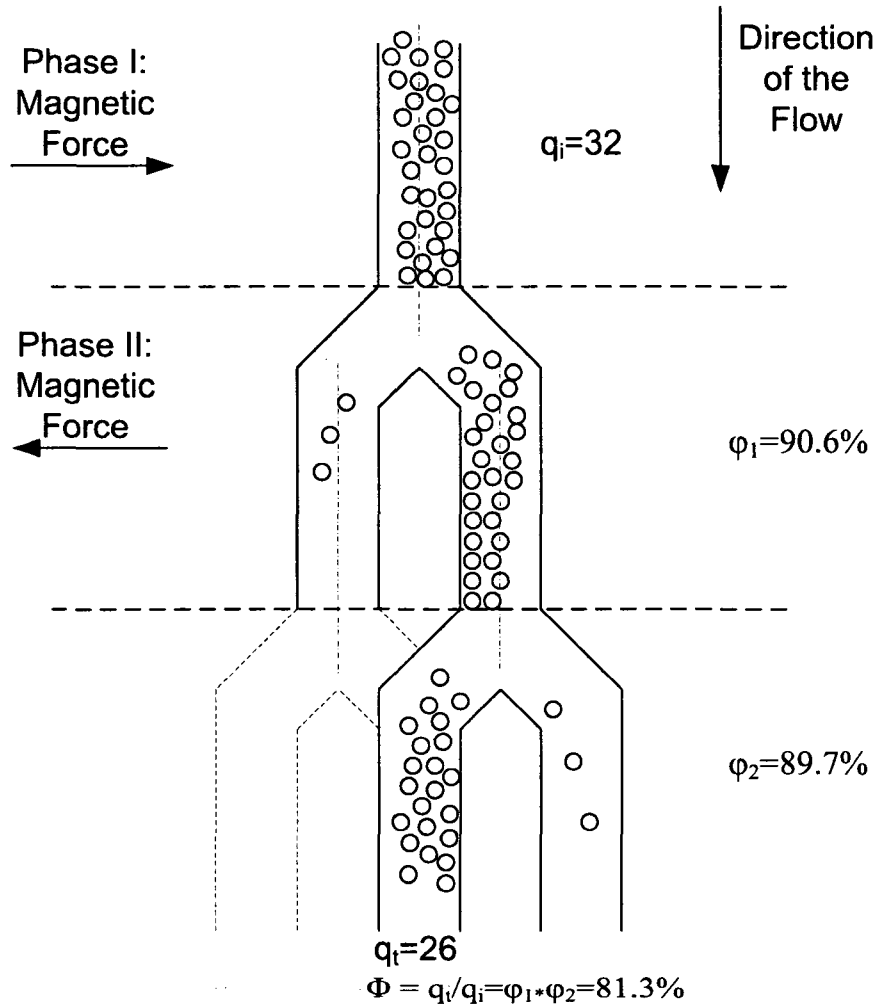


Figure 6.3 : Targeting efficiency in a branching fluidic network

The fraction Φ has to be high enough to ensure that the dosage of the delivered drug is sufficient to induce the desired therapeutic effect. The closer to 1 the overall targeting efficiency Φ is, the more focused and efficient the delivery is. An efficient delivery translates to a maximum amount of particles in the tumor and a minimum amount of particles in the healthy tissues.

6.8.2 Magnetophoretic velocity and arterial system configuration

The propulsion force induced by an MRI system on a ferromagnetic particle or on an aggregate depends on the volume of the ferromagnetic particle but also on the choice of the ferromagnetic material and the applied magnetic gradients as shown in

$$\vec{F}_{magnetic} = (\vec{m}.\nabla)\vec{B} = V_{ferro}.(\vec{M}.\nabla)\vec{B}. \tag{6.2}$$

Where $\vec{F}_{\text{magnetic}}$ is the magnetic force (N), $\vec{m}$ is the magnetic moment of the ferromagnetic body (A·m^2), $\vec{M}$ is the magnetization of the material (A/m), V_{ferro} is the volume of the ferromagnetic body (m^3), $\vec{B}$ is the magnetic field (T), and ∇B is the gradient or spatial variation of the magnetic field (T/m).

Arterial geometry and blood velocity are of primary importance for magnetic steering. A particle traveling through a given blood vessel will acquire its longitudinal velocity U_{blood} from the local blood flow (Fig. 6.4). Application of an external magnetic force on a microparticle or a cluster leads to magnetophoretic velocity

$$\vec{U}_{mag} = \frac{\vec{F}_{mag}}{f} \tag{6.3}$$

For a sphere, $f = 6\pi\mu a$ where μ and a are the viscosity of the fluid and radius of the sphere respectively.

Ideally, and as shown in Fig. 6.4, U_{blood} and U_{mag} have to be orthogonal.

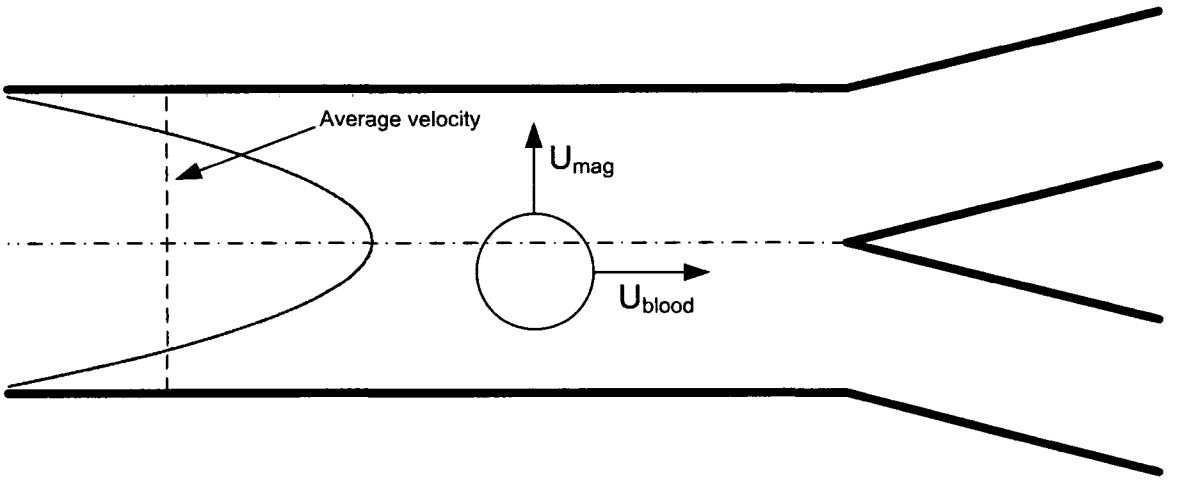


Figure 6.4 : Blood velocity U_{blood} and magnetophoretic velocity U_{mag}. The parabola represents a Poiseuille flow velocity profile.

Magnetophoretic velocity increases with particle size. Therefore, larger particles (or particle clusters) achieve faster magnetophoretic velocities than smaller particles (or particle clusters) when subjected to similar gradient amplitude. Fig. 6.5 shows predictions of the magnetophoretic velocity in blood of particles or clusters assumed spherical and containing 100% volume fraction of Fe_3O_4 versus the gradient amplitude for various hydrodynamic diameters along the longitudinal axis of various channels. Due to wall retardation effects [195], the magnetophoretic velocity decreases as the size of the particle is closer to the size of the channel.

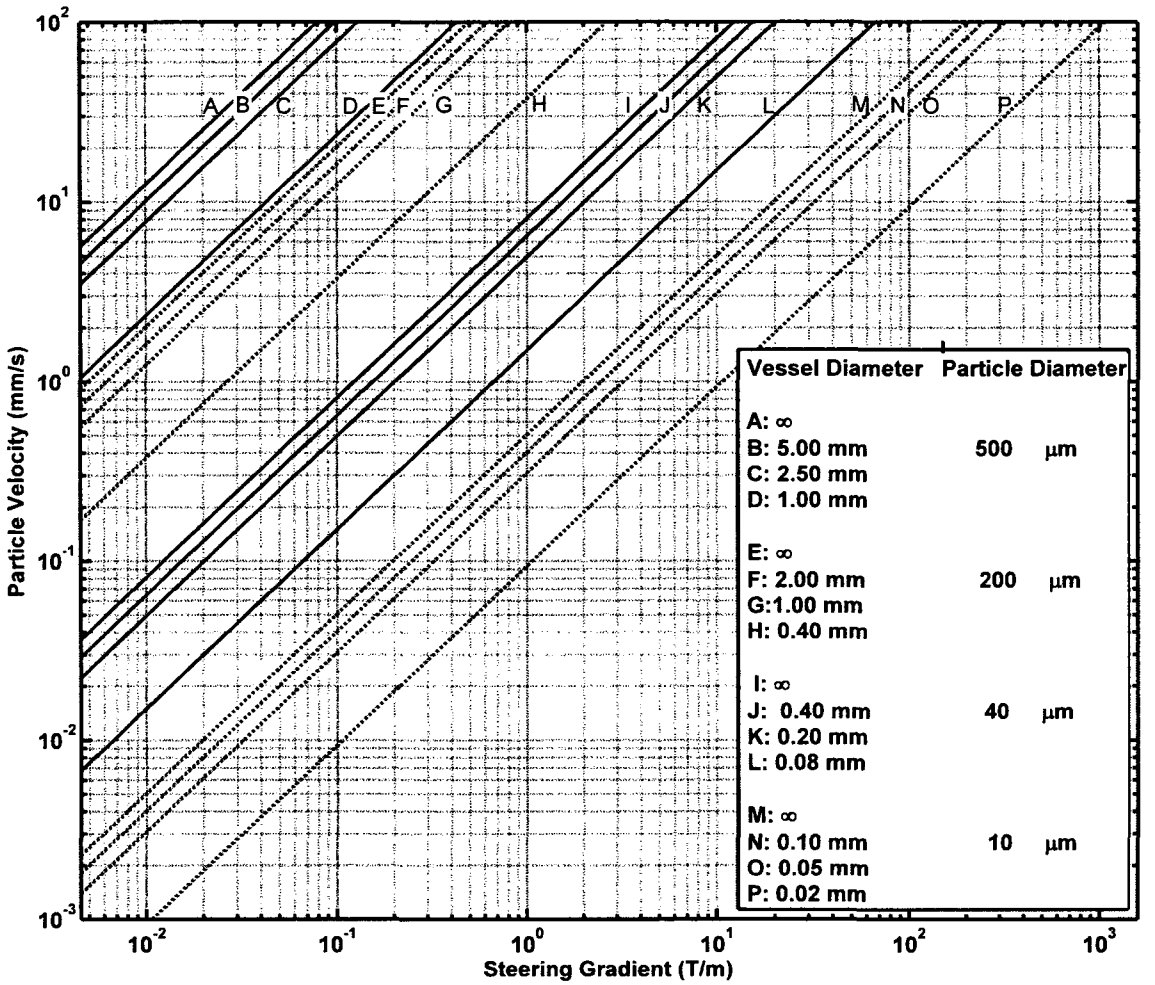


Figure 6.5 : Magnetophoretic velocity vs magnetic gradient amplitude.

For spherical particles or clusters containing 100% volume Fe_3O_4 ($M_{1.5T}$=58emu/g) with hydrodynamic diameters ranging from 10 µm to 500 µm in various vessels sizes. Fluid considered is blood with viscosity 3.5 x 10^{-3}Pa.s. Infinite vessel diameter curves show the magnetophoretic velocity in an unbounded fluid.

As shown in Table 6.1 the geometry and blood velocities encountered in the arterial system spans across many orders of magnitude from centimeters to micrometers and from meters per second to millimeters per second. An adequate combination of magnetic gradient amplitude, particle size, magnetic properties and aggregation behavior needs to

be determined accordingly to the specific blood flow conditions and vessel diameters that will be encountered in the targeting experiment.

Table 6.1 : Physiological parameters of human circulation

	Diameter	*Length*	*Blood velocity max*	*Blood velocity average*
	m	*m*	*m/s*	*m/s*
Aorta	$2.5.10^{-2}$ *	0.5 *	0-1.12 †, 0.63 ‡	0.4 *, 0.18 †
Arteries	4.10^{-3} *	0.5 *	0.20-0.50 ‡	0.45 *
Arterioles	50.10^{-6} *	1.10^{-2} *		0.05 *
Capillary	8.10^{-6} *	1.10^{-3} *		$0.5.10^{-3}$-1.10^{-3} ‡

* Charm S.E. & Kurland G.S. (1974) *Blood Flow and Microcirculation* (John Wiley & Sons), p.5, p.72,
†Milnor, W. R. (1982) *Hemodynamics* (Williams and Wilkins, Baltimore/London), p.141
‡Whitmore, R. L. (1968) *Rheology of the Circulation* (Pergamon Press), p.93

6.8.3 Geometric determination of steering efficiency

In order to normalize the impact of arterial system configuration parameters over steering efficiency, a dimensionless vessel geometry factor G is introduced as

$$G = \frac{U_t.l}{U_l.R} = \frac{U_{mag}.l}{U_{blood}.R} \tag{6.4}$$

In Eq. 6.4, l and R are respectively the length and radius of the vessel while U_l and U_t are respectively the longitudinal velocity of the fluid in the vessel and the transversal velocity of the particles across the vessel. In this case, they are equivalent to U_{blood} and U_{mag} respectively.

Fig. 6.6 shows the trajectories of particles with unit radial magnetophoretic velocities starting from different radial positions in a vessel of unit radius with unit average longitudinal flow velocity. The flow has a parabolic Poiseuille velocity profile that causes the trajectories to be curves instead of straight lines in the case that a constant flow velocity throughout the radius of the vessel had been considered.

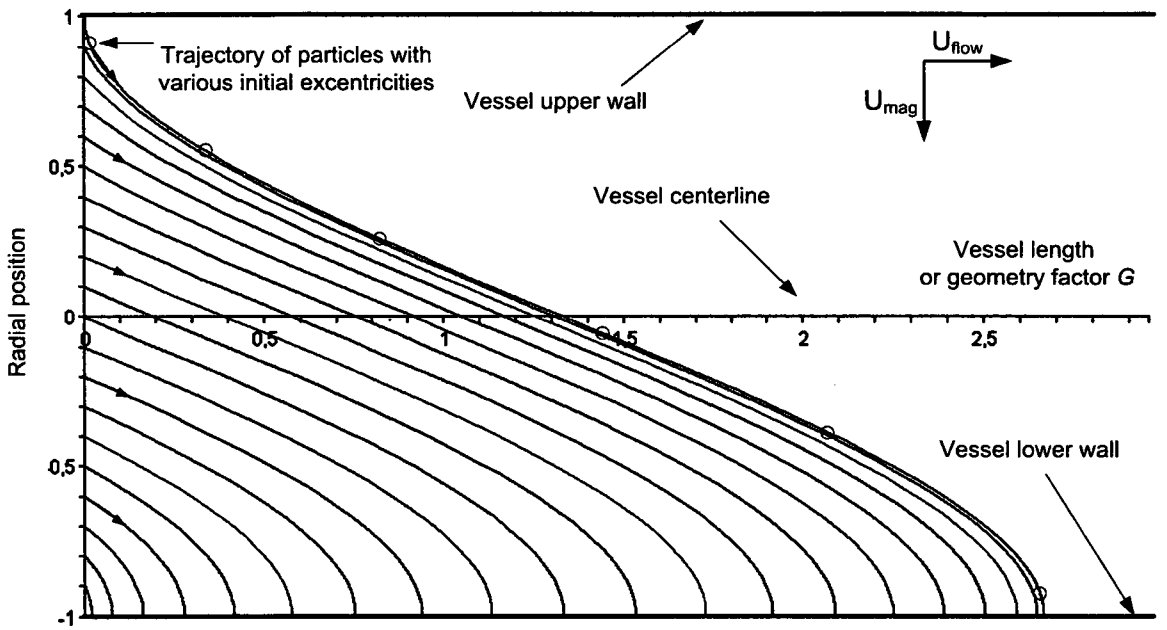


Figure 6.6 : Trajectories of magnetic particles with different initial radial positions and unit magnetophoretic velocity in a flowing channel of unit radius with unit average flow velocity.

One can read on the abscissa at which distance along the longitudinal direction of the vessel particles with different initial positions cross the centerline of the vessel. Due to the unitary format of that graph, the abscissa is also equivalent to the geometry factor. One can see that for increasing values of the vessel length (or geometry factor), a particle with larger initial radial position can reach the centerline of the vessel and therefore be efficiently steered. For example, a channel with a geometry factor of 0.2 will allow particles with an initial position under +0.1 to be efficiently steered. All the particles with initial positions above +0.1 will therefore exit the channel through the wrong outlet. On the other hand, channels with geometry factors 4/3 and above will allow all the particles to be efficiently steered since even a particle with initial position +1 has enough time to reach the centerline.

Based on the assumption that particles are evenly distributed over the cross-section of the vessel when they enter it, this initial position information can be related to the steering efficiency φi. As a matter of fact, the ratio of the vessel area comprised beneath

the highest efficiently steered initial position to the total cross section of the vessel (Fig. 6.7) provides an estimate of the steering efficiency.

Radial Position	Area beneath radial position / Total cross section Flat Channel	Circular Channel
1	100%	100%
0.9	95%	98.1%
0.8	90%	94.8%
0.7	85%	90.6%
0.6	80%	85.8%
0.5	75%	80.4%
0.4	70%	74.8%
0.3	65%	68.8%
0.2	60%	62.6%
0.1	55%	56.4%
0	50%	50.0%
-0.1	45%	43.6%
-0.2	40%	37.4%
-0.3	35%	31.2%
-0.4	30%	25.2%
-0.5	25%	19.6%
-0.6	20%	14.2%
-0.7	15%	9.4%
-0.8	10%	5.0%
-0.9	5%	1.9%
-1	0%	0%

Figure 6.7 : Ratio of the area comprised beneath a given radial position to the total area of the channel provides a measurement of the steering efficiency. Flat and circular channels differ slightly in the distribution of their cross-sectional area.

In conclusion, the trajectory analysis showed in Fig. 6.6 and Fig. 6.7 can be used to relate steering efficiency and vessel geometry factor. By putting these geometric considerations together, one can obtain the graph of the steering efficiency versus the geometry factor (Fig. 6.8). For example, the 0.2 and 4/3 geometry factors considered earlier yield theoretical steering efficiencies of 55% and 100% respectively for a flat channel.

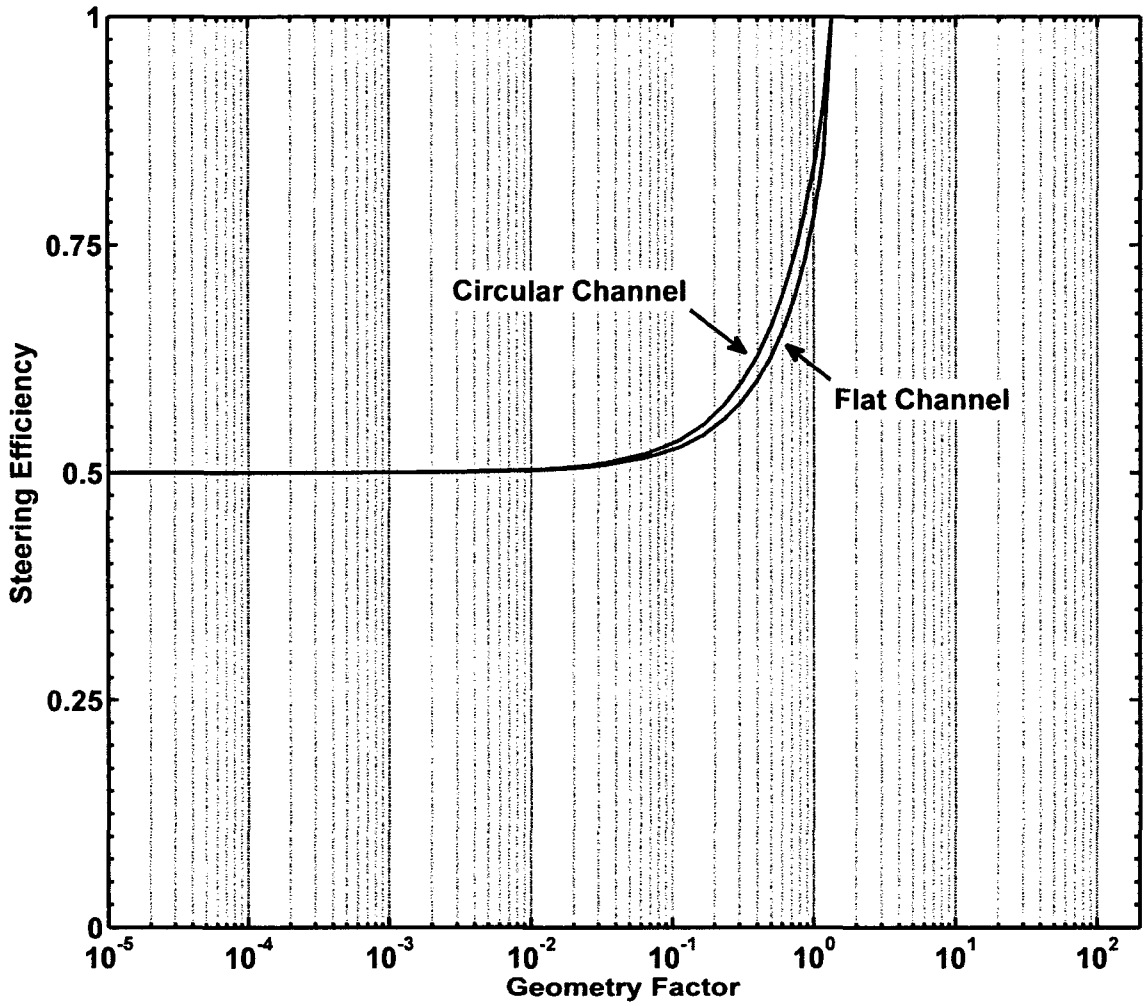
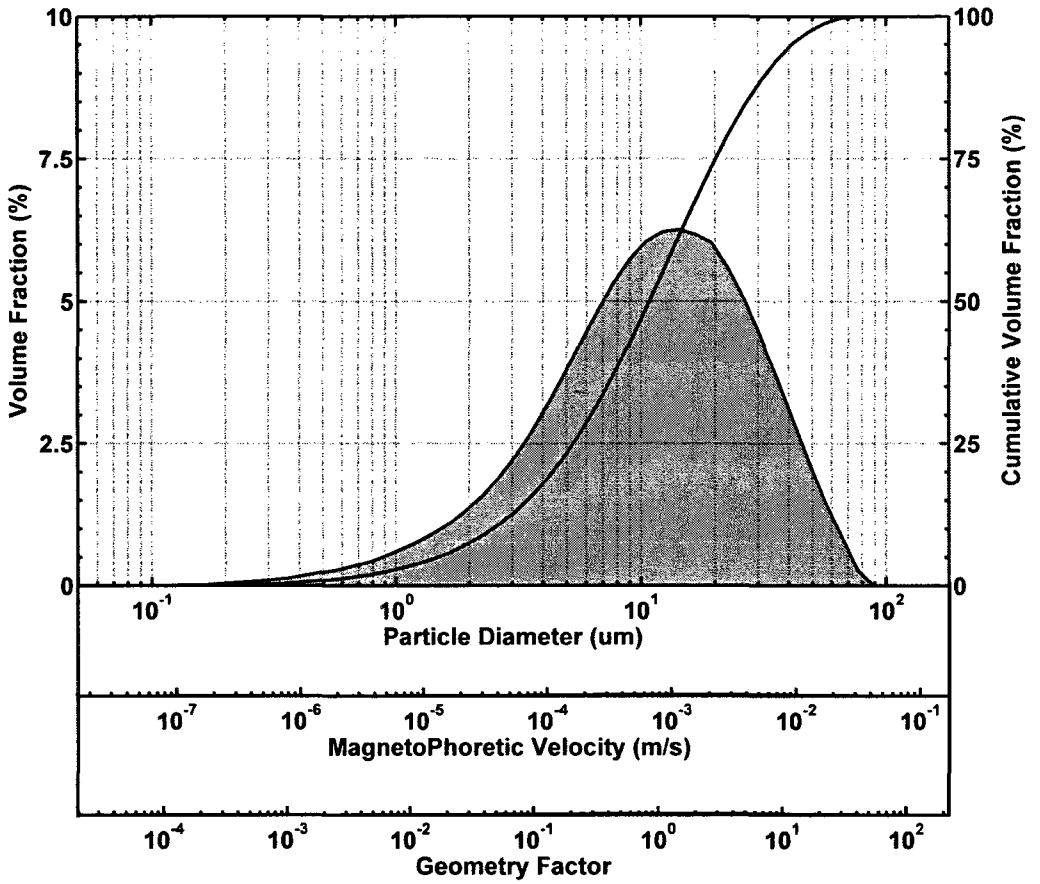


Figure 6.8 : Steering efficiency as a function of geometry factor in a flat and in a circular channel.

A similar analysis can also be used for magnetic particle trapping against vessel wall. In this case, one should follow the trajectory curves of Fig. 6.6 all the way to the lower wall of the vessel and read the corresponding geometry factor on the abscissa and the initial position on the ordinates. In this case, an 8/3 geomery factor is required to obtain 100% trapping efficiency.

6.8.4 Expansion to polydisperse magnetic suspensions

The main interest of the previous analysis is that it lends itself naturally well to predicting the steering efficiency of a polydisperse suspension. For a single blood vessel, particles with different radii will experience different geometry factors since magnetophoretic velocity is an increasing function of particle (or aggregate) size. An example involving the size distribution of the actual suspension used in this paper's experiments will be used to demonstrate the method. It consists in Fe_3O_4 particles ($M_{1.5T}$ = *58 emu/g*) suspended in water with a size distribution centered on a diameter 10.5μm. Volume fraction distribution versus particle diameter was measured using a Mie light scattering granulometry system (Malvern Mastersizer S) and reports the diameters of equivalent spheres which would give the same light scattering response as the non-spherical particles measured. For the rest of the demonstration, the Fe_3O_4 particles will be approximated as spherical and effects of aggregation, wall friction, viscous wall retardation, diffusion and viscous resuspension will not be taken into account. As shown in Fig. 6.9, each particle diameter under the influence of a magnetic gradient matches to a different magnetophoretic velocity. In the same manner, each diameter can be related to a different geometry factor for given values of the flow velocity and channel dimensions. Fig. 6.9 shows the overall volume fraction distribution of the suspension as a function of particle diameter, magnetophoretic velocity and geometry factor based on the suspension of Fe_3O_4 particles (assumed spherical in calculations) under the influence of a 400mT/m gradient in a water flow with 0.0122m/s mean velocity in a 0.02m long and 0.0025m wide channel. The interest of obtaining the overall volume fraction distribution of the suspension as a function of the geometric factor can be understood graphically.



Gradient = 400mT/m, Flow velocity = 0.0122m/s, Channel length = 0.02m, Channel width = 0.0025m

Figure 6.9 : Volume fraction distribution and cumulative volume fraction of the Fe_3O_4 suspension used in this paper as a function of particle diameter, magnetophoretic velocity (based on a 400mT/m gradient) and geometry factor (based on a 400mT/m gradient, a 0.0122m/s mean flow velocity in a 0.02m long and 0.0025m wide channel).

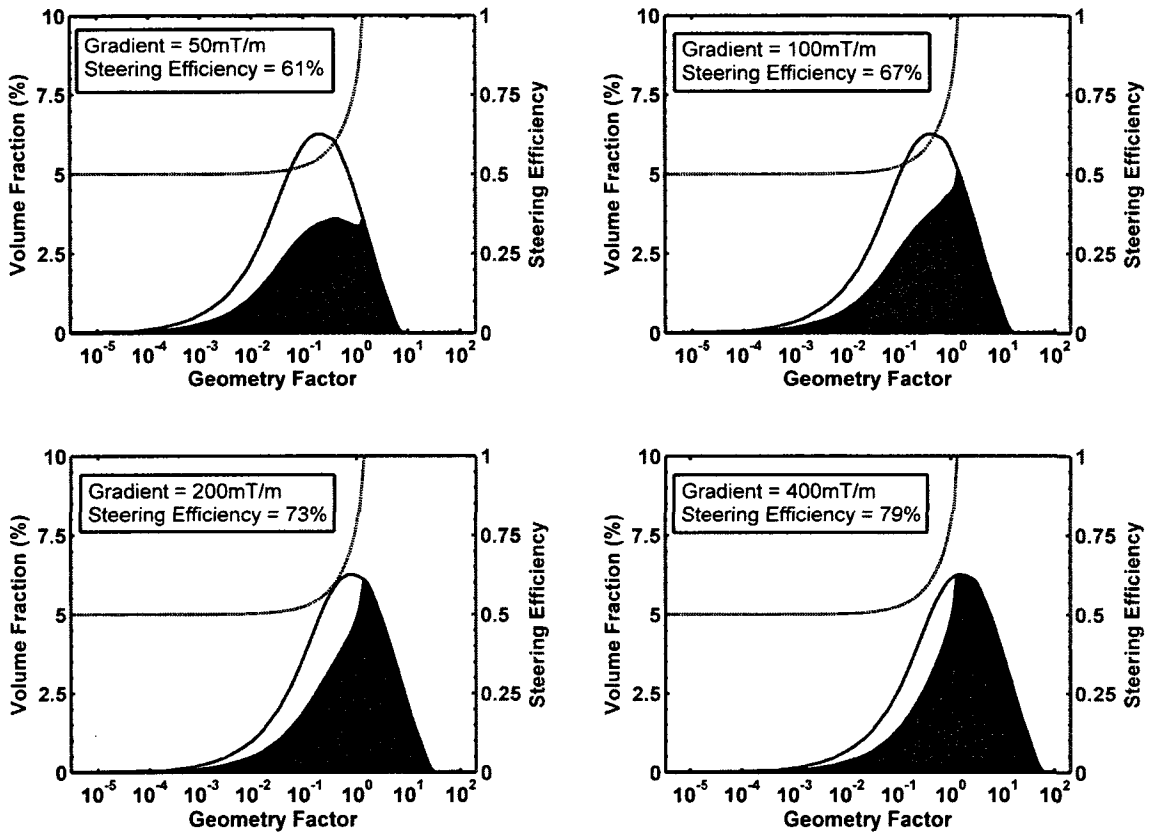


Figure 6.10 : Volume fraction distribution as a function of the geometry factor.

For gradient amplitudes 50mT/m, 100mT/m, 200mT/m and 400mT/m (based on a 0.0122m/s mean flow velocity in a 0.02m long and 0.0025m wide channel). Steering efficiency in a flat channel (dashed curves) from Fig.8 is superimposed on the graphs. The steered volume fraction distribution (shaded region) displays the volume fraction of efficiently steered particles for each value of the geometry factor and corresponds to the product of the volume fraction distribution with the steering efficiency curve. The geometry factors increase with gradient amplitude and the area of the shaded region progressively becomes more important. The overall steering efficiency is calculated as the ratio of the area of the shaded region to the area of the overall volume fraction distribution.

Fig. 6.10 displays the volume fraction distribution of the suspension on the same scale as the curve of Fig. 6.8 that relates the steering efficiency to the geometry factor. The shaded regions of Fig. 6.10 represent the volume fraction distribution of the particles of each radius that are efficiently steered (cross the centerline of the channel). They are obtained by multiplying the overall volume fraction distribution with the

steering efficiency curve. The steering efficiency of the whole polydisperse suspension is obtained by calculating the ratio of the area under the shaded region to the area under the overall volume fraction distribution. The closer both curves are, the higher the steering efficiency.

6.9 Acknowledgments

This project is supported in part by a Canada Research Chair (CRC) in Micro/Nanosystem Development, Fabrication and Validation, the Canada Foundation for Innovation (CFI), the National Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC), Fonds Québécois de la Recherche sur la Nature et les Technologies (FQRNT), the Canadian Institutes of Health Research (CIHR) and the Government of Québec. The authors wish to acknowledge the availability and the input of Mr. Pierre Pouponneau in the design and execution of the MRI steering experiments, Static Light Scattering and VSM measurements and for developing the AAS method, Mr. Charles C. Tremblay for his assistance in the design of the fluidic channels, Pr. Jean-Christophe Leroux and Pr. David Ménard for their kind counsel and for allowing access to their research facilities and equipments and Hôpital Notre-Dame for allowing access to the MRI scanner.

Chapitre 7 : Préparation au guidage *in vivo* de particules magnétiques

Bien que les travaux futurs d'optimisation de guidage magnétique décrits dans [28] puissent constituer un travail de longue haleine, il n'en demeure pas moins que la compréhension actuelle des phénomènes et les modèles développés permettent de fixer les paramètres expérimentaux suffisamment précis afin d'enregistrer des efficacités de guidage significatives bien que non optimales. Par conséquent, nous considérons qu'il est temps de préparer le transfert des protocoles de guidage vers une preuve de concept *in vivo*. Suite à cette démonstration, l'impact thérapeutique de ce guidage sera quantifié en utilisant des particules magnétiques de chimioembolisation développées à cet effet. Tel qu'expliqué dans l'introduction, le lapin est un modèle répandu dans les études de thérapie de tumeurs hépatiques par embolisation. De plus, il se prête aux approches par cathéters endovasculaires. La première étape de la démonstration est donc le guidage de particules magnétiques dans l'artère hépatique principale du lapin.

7.1 Anatomie et paramètres physiologiques

L'artère hépatique commune du lapin prend ses origines dans l'aorte abdominale puis dans le tronc céliaque dans 96% des sujets étudiés dans [196]. Elle donne ensuite naissance à l'artère hépatique propre qui elle-même forme l'artère hépatique principale. L'artère hépatique principale bifurque pour former les artères hépatiques droite et gauche qui alimentent le foie droit et gauche respectivement (figure 8.1). L'angulation de l'artère hépatique principale par rapport à la colonne vertébrale de l'animal est d'environ 20 à 30 degrés. Cependant elle est sujette à des variations inter-individu et devrait être mesurée au cas par cas.

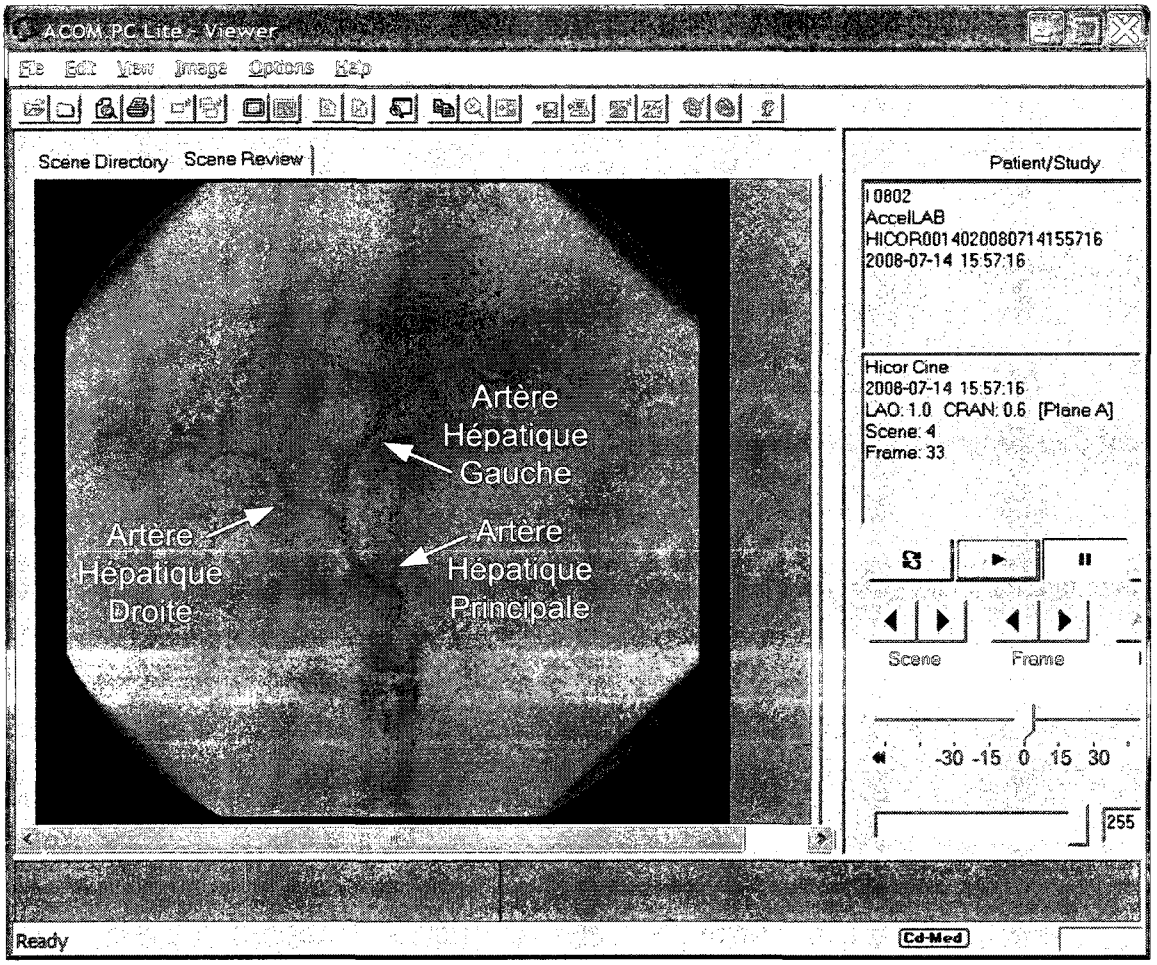


Figure 7.1: Fluoroscopie par rayons X avec agent de contraste de l'artère hépatique du lapin

Le diamètre intérieur de l'artère hépatique principale est d'environ 2.5mm et sa longueur d'environ 2cm. Les mesures effectuées avec un système Doppler ultrasons nous ont fourni une vitesse d'écoulement moyenne de 19.4cm/s avec des pics dépassant les 50cm/s (figure 8.2). Le but de l'expérience est de libérer des particules magnétiques par cathéter dans la section proximale de l'artère hépatique principale et de les guider à l'aide d'un gradient magnétique vers l'artère hépatique droite ou gauche de façon sélective.

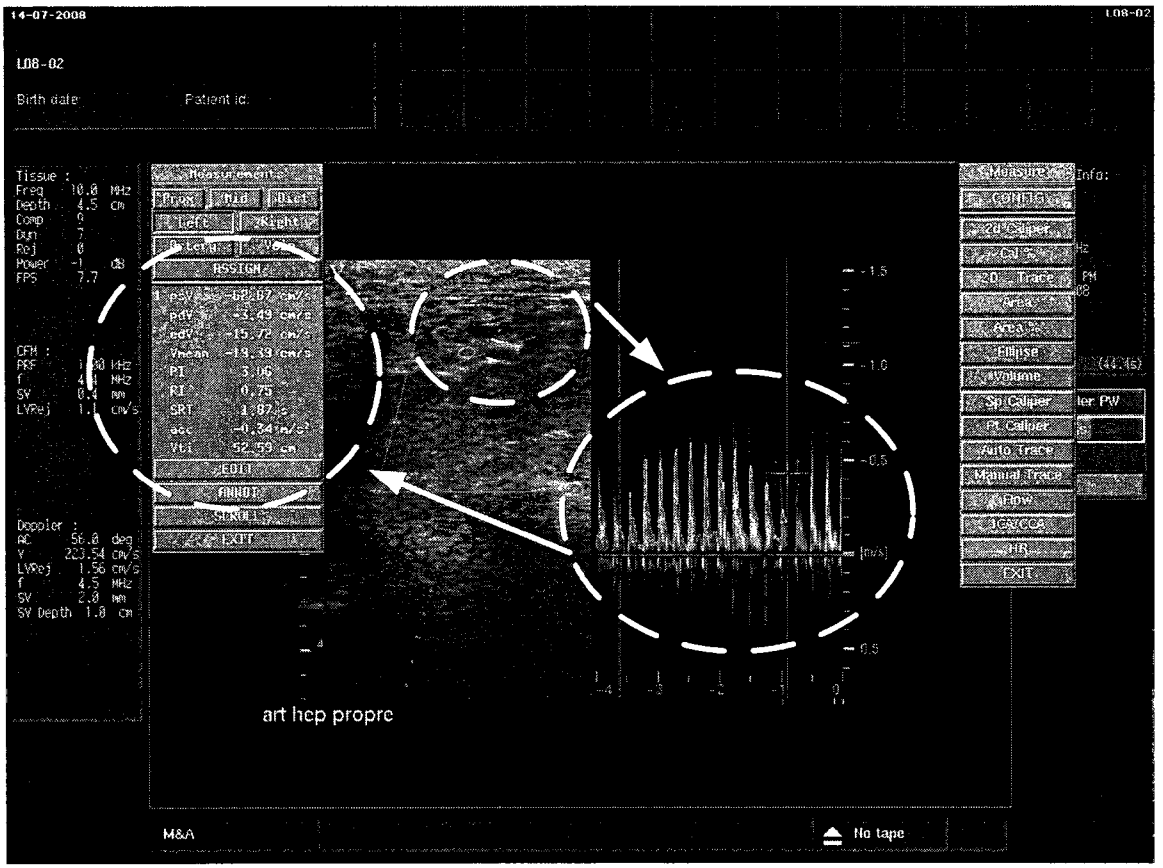


Figure 7.2 : Mesure de la vitesse d'écoulement sanguin dans l'artère hépatique principale par Doppler ultrasons

7.2 Choix des particules

D'après [119], la taille minimale des particules d'embolisation à considérer est de 40μm afin d'éviter les risques qu'elles puissent traverser le lit capillaire et atteindre des organes non ciblés. Compte tenu des vitesses d'écoulement très importantes enregistrées à partir des mesures par ultrasons, il apparait pertinent d'utiliser des particules de taille aussi élevée que possible et de tenter de maximiser la vitesse magnétophorétique. Des particules magnétiques d'embolisation biodégradables sont en cours de développement au laboratoire de NanoRobotique. Leur taille et leur chargement magnétique seront adaptés aux conditions de l'artère hépatique principale du lapin. En attendant que leur

développement soit finalisé, deux suspensions magnétiques de particules monodisperses de 42μm (chargées à environ 40% en Fe_3O_4) et de 100μm (chargées à environ 20% en Fe_3O_4) de diamètre ont été commandées (Microparticles GmbH, Berlin, Allemagne). Au cas où les vitesses magnétophorétiques des particules envisagées demeuraient trop faibles, il sera toujours possible d'augmenter leur taille ou bien d'avoir recours à un cathéter d'occlusion. Celui-ci sera placé ou bien dans l'aorte abdominale ou bien dans une artère du tronc céliaque et permettra d'exercer temporairement et au besoin un contrôle sur l'écoulement.

7.3 Bobines de gradients

La conception d'un insert de gradients de propulsion tridimensionnel est en cours. Cependant, étant donné la complexité du développement associé, sa finalisation pourrait prendre un temps considérable. Afin d'accélérer la réalisation de la démonstration *in vivo* dont il est question dans ce chapitre, il a été décidé d'utiliser une paire de bobines de Maxwell dont le coût et le temps de fabrication sont bien moindres. Dans cette configuration, le lapin sera couché entre les deux bobines en travers du tunnel IRM. Il sera orienté de façon à ce que la direction du gradient produit soit le plus orthogonale possible avec la direction principale de l'artère hépatique principale. La paire de Maxwell utilisée dans les articles de cette thèse a un espace de 7cm entre les deux bobines, ce qui est insuffisant pour accueillir un lapin dont la largeur de l'abdomen est de l'ordre de 15cm lorsqu'il est couché sur le dos. Afin de permettre à une paire de Maxwell suffisamment spacieuse d'accommoder un lapin, il faut augmenter le nombre de tours et l'amplitude de courant des bobines. Cette augmentation de puissance requiert l'ajout d'un système de refroidissement à l'eau. Il a été décidé de commander une paire de bobines (GMW Associates, CA, USA). Ces bobines sont constituées de 460 tours d'enroulement avec un diamètre externe de 395mm et un diamètre interne de 166mm. Elles peuvent opérer à 70A et 29.5V (2.07kW). En configuration de Maxwell, l'amplitude maximale du gradient généré par ces bobines peut avoisiner les 1.5T/m. Étant donné leur inductance élevée et l'absence de tout blindage, elles ne peuvent être

présentes dans l'IRM en même temps qu'une séquence d'imagerie est exécutée. En effet, elles détérioreraient la qualité des images et la force électromotrice générée par les gradients d'imagerie risquerait d'endommager leur source de courant. Elles sont donc montées sur un rail en fibre de verre qui leur permet d'être amovibles (Fig.8.3).

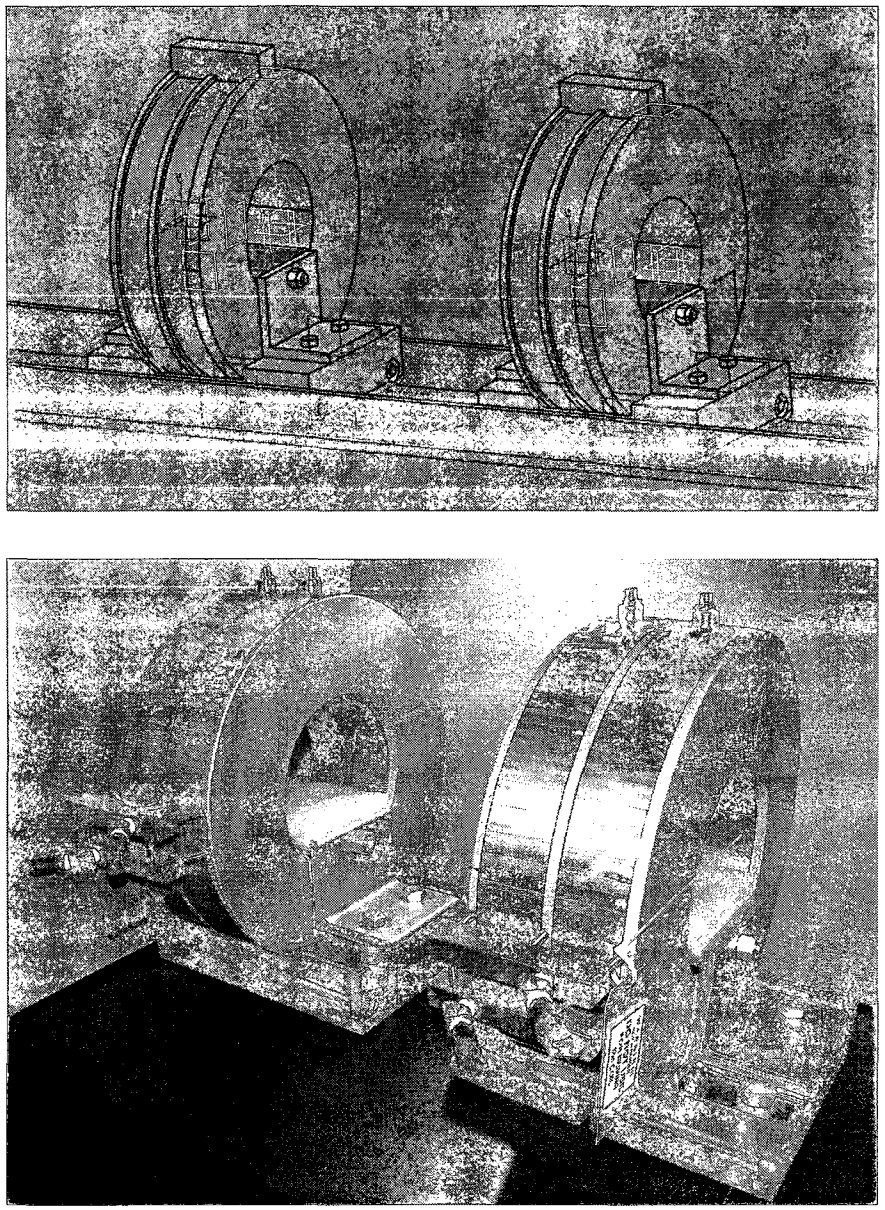


Figure 7.3 : Plans de conception et photographie de la paire de bobines pour expériences *in vivo*.

À cause de l'intensité du champ magnétique de l'IRM, le couple magnétique appliqué sur les bobines comporte des risques importants. Les deux bobines seront connectées rigidement par un montage conçu afin de résister aux pressions engendrées et de permettre au couple agissant sur chaque bobine de s'annuler. De multiples dispositifs de sécurité seront mis en place pour garantir la sécurité des utilisateurs. Tout d'abord, l'amplitude maximale du gradient ne sera probablement pas nécessaire et le fait d'opérer les bobines à faible courant réduit l'amplitude du couple magnétique agissant sur chaque bobine tel que décrit dans l'équation 3.8. Un disjoncteur devrait être placé en série avec les bobines afin d'empêcher les erreurs de manipulations dans le réglage du courant. De plus, des mécanismes d'interblocage (« interlock ») devront être installés pour couper le courant d'alimentation en cas d'événement imprévu. Par exemple, chaque bobine devra être équipée d'un interrupteur actionné par un barreau aimanté ou par un capteur de position laser qui coupera le courant lorsque l'angle entre la bobine et le champ magnétique de l'IRM excédera quelques degrés. En effet, le couple magnétique appliqué sur les bobines est proportionnel au sinus de l'angle entre la bobine et le champ B_0. Il est donc nul lorsque l'angle est égal à zéro.

7.4 Quantification de l'efficacité de guidage

La quantification de la répartition des microparticules dans le foie sera faite par deux méthodes. La première méthode sera basée sur des images d'IRM. L'expérience commencera par une série d'images IRM de contrôle. Ensuite, les bobines de Maxwell seront introduites de part et d'autre de l'animal et alimentées. Les particules seront injectées puis les bobines seront éteintes et retirées du tunnel de l'IRM. Des images IRM visant à mesurer la répartition des particules dans les différents lobes du foie seront exécutées. Des images T2 et T2* seront prises afin de localiser la répartition des particules dans le foie et dans ses différents lobes. Des expériences sont déjà en cours afin de déterminer les paramètres d'imagerie optimaux (figure 8.4).

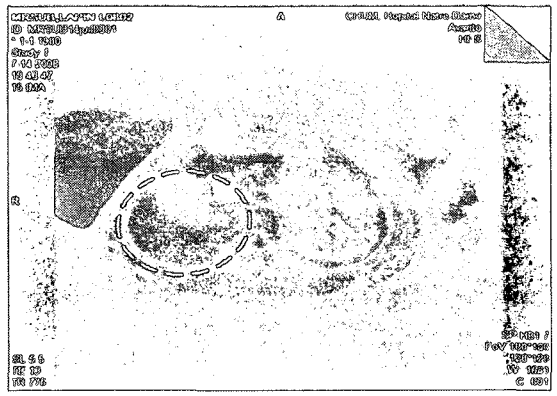
Imagerie de base	Imagerie après injection
	

Figure 7.4 : Imagerie T2* d'un lapin avant et après injection d'environ 5mg des mêmes microparticules de Fe_3O_4 que celles utilisées dans les expériences de guidage magnétique.

Le foie apparait en noir sur l'image post injection. Paramètres d'imagerie : Flash T2* TR/TE 776/13ms, FOV 180mmx180mm (128pixelsx128pixels), Épaisseur de tranche : 5.5mm.

Pour des mesures quantitatives de la concentration en Fer dans le foie de l'animal, la compagnie Resonance Health (Australie) propose un service d'évaluation du contenu en Fer des tissus hépatiques appelé Ferriscan. Ce service est basé sur des séries d'images Spin Écho avec différents temps d'échos permettant de mesurer la relaxivité transverse R2 des tissus. Les images sont envoyées à la compagnie qui se charge de quantifier la concentration en Fer à partir d'une courbe de calibration développée à partir d'essais cliniques exhaustifs.

L'autre méthode pour quantifier l'efficacité de guidage est le prélèvement *post mortem* de l'organe et la mesure de sa teneur en Fer par absorption atomique. Des analyses histologiques sont aussi envisagées pour repérer la position des particules dans les tissus avec une plus haute précision. Cependant l'histologie ne pourra pas être utilisée pour évaluer la répartition des particules dans la totalité de l'organe.

Chapitre 8 : Discussion générale

Les travaux présentés dans [26-29] décrivent les paramètres influençant la méthode d'actionnement magnétique en IRM et ceux requis pour une plateforme IRM adaptée à l'actionnement magnétique.

Il a été démontré qu'il était possible de guider sélectivement des particules magnétiques dans un canal divergeant en appliquant un gradient magnétique en IRM [26]. Les méthodes développées dans cet article ont été améliorées par la suite. De plus, certains paramètres d'influence tels que l'effet de la polydispersité de taille de la suspension magnétique ainsi que les tailles et géométries des agrégats magnétiques ont été investigués [27,28].

Bien que les modèles proposés restent à approfondir, ils permettent d'affirmer que des gradients magnétiques de l'ordre de quelques centaines de milliTeslas par mètre sont adéquats pour induire un effet de guidage sur des microparticules magnétiques. De plus, les autres paramètres d'importance ont été déterminés. Les paramètres en question sont la vitesse de l'écoulement, la géométrie du canal, la taille des microparticules, de même que le volume, la densité, la géométrie et la vitesse magnétophorétique des agrégats magnétiques, la fraction des particules prenant part aux agrégats magnétiques mais aussi les forces de friction contre les parois, l'effet de retardation visqueuse des parois des canaux. Ainsi, dans des cas où l'amplitude du gradient disponible ne suffirait pas, l'utilisateur pourra agir sur ces autres paramètres pour améliorer l'efficacité de guidage. Les expériences visant à quantifier leurs impacts devront être poursuivies.

Les calculs des répartitions spatiales des particules dans les modèles d'efficacité de guidage utilisés dans cette thèse sont basés sur deux approches. Une approche numérique itérative pour [26] et une approche par trajectoire pour [28]. Ces méthodes ont permis de quantifier les impacts des paramètres d'importance dans les expériences de guidage réalisées. Cependant, lors des prochaines étapes du projet, les modèles

d'advection-diffusion devraient être privilégiés. En effet, à mesure que les expériences de guidage porteront sur des artères de plus petite taille, la capacité de ces modèles à prendre en compte des phénomènes supplémentaires diffusifs, advectifs ou d'adsorption/désorption sera sans doute très avantageuse.

L'optimisation du guidage de particules magnétiques passe, tel que décrit dans [28], par une compréhension plus approfondie des paramètres qui influencent la taille des agrégats de particules magnétiques mais aussi la proportion des particules qui entrent dans la formation des agrégats. Pour ce faire, il a été mentionné qu'un système de grossissement optique compatible IRM doit être adapté sur la caméra. Ce montage est en cours de développement. Les pièces optiques ont été reçues et le système d'ajustement de la mise au point est en train d'être modifié dans le but de remplacer toutes les composantes faites de matériaux ferromagnétiques par des pièces équivalentes qui seront compatibles IRM. Une fois le montage finalisé, il serait intéressant que l'effet du cisaillement et des tubes utilisés soit étudié de façon systématique. L'effet d'un changement de suspension magnétique (changement de propriétés magnétiques, de distribution de taille, de géométrie des particules) sur l'agrégation sera aussi à investiguer. Les relations entre l'agrégation et le moment magnétique des agrégats ainsi que sur leurs tenseurs de friction visqueuse, mais aussi la friction entre les particules/agrégats et les parois des canaux semblent aussi devoir faire l'objet d'études ultérieures. L'ensemble des données recueillies a été obtenu avec un gradient magnétique colinéaire au champ magnétique B_0. L'utilisation de bobines de gradient transverses d'actionnement de taille réduite pour évaluer le déplacement des particules et agrégats dans les autres directions est recommandée. L'utilisation du nouveau système optique compatible IRM et du système d'IRM qui a été livré à l'École Polytechnique de Montréal le 17 janvier 2009 pour le projet devraient permettre d'importantes avancées dans ce domaine (Fig. 9.1).

Figure 8.1 : Livraison de l'IRM Siemens Sonata 1.5T en janvier 2009

L'agrégation des particules magnétiques dans l'IRM apparait comme inévitable. Les suspensions magnétiques étant tellement diverses et l'agrégation magnétique pouvant être influencée par une multitude de facteurs, il semble qu'une méthode théorique exacte permettant de prédire les propriétés des agrégats réels soit difficile à implémenter. Cependant ces propriétés peuvent être contrôlées en agissant sur de nombreux paramètres : contenu ionique, viscosité et propriétés électromagnétiques du fluide, propriétés magnétiques, diamètre et concentration des particules, surfactants employés, amplitude du champ magnétique ambiant (jusqu'à ce que la saturation magnétique des particules soit atteinte). À l'heure actuelle, le paramètre le plus simple à ajuster semble être la concentration de la suspension. En considérant les différences d'échelles existant entre les grandes artères et la microcirculation en termes de paramètres physiologiques et hydrodynamiques, une particule individuelle de taille suffisamment petite pour

pénétrer dans un capillaire ne pourrait pas être guidée dans une artère de quelques millimètres. L'agrégation semble être une réponse à ce problème puisqu'en permettant à de grands nombres de particules de se lier, elle tend à augmenter la vitesse magnétophorétique et donc à faciliter le guidage de petites particules dans des vaisseaux sanguins de taille importante. Ainsi, des particules de faible taille pourront s'agréger pour pouvoir être guidées dans les plus grands vaisseaux traversés puis se morceler afin de pouvoir s'adapter aux réductions de taille du système artériel. En effet, les agrégats ont une certaine capacité à se faire et à se défaire selon la valeur du nombre de Mason qui décrit l'équilibre entre les forces hydrodynamiques et l'intensité de l'interaction magnétique. On se souviendra des îlots se formant et se désagrégeant à la fourche du canal dans les vidéos des expériences de guidage. On peut donc s'attendre à ce qu'on puisse agir sur les propriétés des agrégats pour leur permettre de se décomposer pour pouvoir s'adapter à la réduction de la taille de la lumière des plus petits vaisseaux traversés après avoir permis le guidage des particules dans les artères moyennes.

Il a été constaté que des suspensions trop concentrées menaient à des obstructions lors des expériences menées dans le canal de 100μm de diamètre. La capacité des agrégats à se faire et à se défaire est vraisemblablement reliée à leur *rigidité*. La *rigidité* serait elle-même le résultat des forces d'attractions entre les particules. Ainsi, il est probablement possible d'agir sur elle en ajustant les forces d'interactions entre les particules. Il ne semble pas souhaitable d'augmenter le nombre de Mason en réduisant la magnétisation des particules afin de rendre les agrégats moins *rigides*. En effet, cela affecterait aussi la vitesse magnétophorétique. On peut penser à ajuster les autres interactions entre les particules. Une augmentation des forces de répulsion aurait pour effet de réduire la *rigidité* des agrégats qui pourrait s'apparenter à une augmentation du nombre de Mason. On peut penser à augmenter le potentiel de surface des particules pour accroître la répulsion électrostatique. On pourrait aussi avoir recours à une faible couche polymérique. En effet, l'interaction magnétique diminue très rapidement avec la distance et la couche polymérique pourrait donc réduire son effet sans augmenter trop fortement le diamètre hydrodynamique des particules ou sans trop réduire la densité des agrégats.

Cependant, réduire l'effet de l'interaction magnétique pourrait mener à une diminution de la taille des agrégats. Le contrôle de la *rigidité* des agrégats reste une question ouverte et d'autres stratégies visant à l'ajuster sont non seulement envisageables mais devraient faire l'objet des études fondamentales nécessaires à la poursuite du projet.

Une approche expérimentale de quantification des propriétés des agrégats obtenus expérimentalement a fait l'objet d'une partie du travail de cette thèse. Cependant, toutes les propriétés nécessaires pour obtenir les vitesses magnétophorétiques de la suspension ne sont pas encore complètement déterminées. Il resterait à déterminer la densité des agrégats pour pouvoir calculer exactement l'amplitude de la force magnétique, les rayons hydrodynamiques des agrégats selon chaque axe de l'espace pour pouvoir calculer les forces de friction visqueuses et les effets du cisaillement et des tubulures utilisées sur les agrégats. Enfin, il se pourrait aussi que la circulation du fluide dans la porosité des agrégats ajoute à la friction visqueuse calculée en considérant uniquement leur enveloppe. Un instrument de mesure par diffusion statique de la lumière inspiré de [197] qui serait adapté à l'IRM pourrait fournir des informations très intéressantes sur la taille des agrégats et l'effet du cisaillement.

La démonstration *in vivo* de guidage magnétique est en cours de préparation tel que décrit dans le chapitre 8. Les prochaines étapes dans cette direction sont de poursuivre les séances *in vivo* préparatoires afin de compléter les travaux concernant les méthodes de quantification par imagerie et prélèvement d'organes et le choix des particules utilisées. En parallèle, la mise en place des mesures de sécurité, l'installation et les tests des bobines de Maxwell commandées ont déjà commencé. Une fois ces étapes réalisées, le protocole interventionnel pourra être finalisé et les essais de guidage *in vivo* pourront avoir lieu.

Tel que prévu et constaté, une efficacité de guidage de 100%, bien que souhaitable, n'est pas toujours atteignable, et dans ce cas, une certaine fraction des particules emprunte la mauvaise direction. Dans un premier temps, faute de gradient

d'actionnement tridimensionnel et de logiciel de contrôle en temps réel, le guidage sera limité à la première artère dans laquelle les particules auront été libérées. Ainsi, le devenir des particules dans les bifurcations subséquentes ne sera pas encore considéré. Cependant, au fur et à mesure que les méthodes et que la plateforme de guidage seront perfectionnées, le guidage des particules se poursuivra dans un deuxième embranchement, puis un troisième pour s'étendre vers des vaisseaux de plus en plus petits. Dans un système comportant plusieurs embranchements, les pertes se multiplient et l'efficacité de ciblage générale peut être réduite considérablement. C'est la raison pour laquelle, les travaux visant à maximiser l'efficacité de guidage à chaque bifurcation doivent être poursuivis. Cependant, il est à noter que les thérapies par embolisation actuelles ne permettent aucun guidage sur la distribution des particules une fois libérées du cathéter. Nous avons la conviction que l'actionnement magnétique permettra d'augmenter la sélectivité des traitements d'embolisation. La réponse à cette question proviendra d'essais *in vivo* pour mesurer l'impact thérapeutique du traitement par embolisation de tumeurs hépatiques avec et sans guidage magnétique.

Puisque la distribution de taille des particules individuelles est prédéterminée, il sera possible d'agir sur le nombre approximatif de bifurcations qui seront traversées avant d'atteindre les vaisseaux dans lesquels elles vont emboliser. À partir d'un certain nombre de bifurcations pris en compte par la plateforme de guidage, la stratégie de contrôle des particules dans un réseau de canaux bifurquant va devoir être adaptée. Si le volume du bolus injecté est trop faible, il sera difficile de le détecter dans les images d'IRM. Si le volume du bolus libéré à la sortie du cathéter est trop important, les dernières particules injectées viendront d'être libérées tandis que les premières particules injectées auront déjà pénétré dans des artères en aval qui n'auront pas la même orientation que la première. Le bolus de particules libéré à la sortie du cathéter va rapidement passer à travers d'un nombre de bifurcations artérielles se multipliant au fur et à mesure que la taille des vaisseaux diminue. Assez rapidement, la direction du gradient magnétique ne pourra être adaptée en même temps à toutes les orientations possibles des artères. Concurremment, une limite de résolution d'imagerie sera

rencontrée et il deviendra de plus en plus difficile de distinguer individuellement chaque vaisseau emprunté par le bolus. Il sera question de diriger la force magnétique dans la direction générale séparant la position globale du bolus et la zone ciblée. Ainsi, en misant sur la redondance du système vasculaire, il est à espérer que bien que réparti dans plusieurs artères à la fois, une portion accrue des particules sera menée dans la bonne direction vers la tumeur. Cette situation est plus complexe que les expériences impliquant une seule bifurcation qui sont rassemblées dans cette thèse. Cependant, les mêmes phénomènes physiques sont attendus et l'effet d'une force magnétique qui ne serait pas parfaitement orthogonale à l'écoulement est assez simple à prendre en compte [80]. La méthode de calcul de l'efficacité de guidage proposé dans [28] pourrait être étendue pour étudier la répartition d'un bolus soumis à une force magnétique homogène dans un réseau de canaux bifurquant. Une autre option proposée au laboratoire de NanoRobotique est l'utilisation d'un système de contrôle évolutif qui utiliserait des petites quantités de particules afin de déterminer par essai-erreur une séquence d'application de gradients magnétiques qui maximiserait la quantité de particules atteignant la tumeur [151]. Une fois cette séquence déterminée, des doses thérapeutiques seraient injectées pendant que la séquence optimale d'application de gradients magnétiques serait répétée.

Dans le domaine du guidage de cathéters, il a été démontré que les gradients magnétiques de quelques centaines de milliTeslas par mètre d'amplitude pouvaient affecter l'angle de déflection de cathéters existant sur le marché. Les paramètres affectant la déflection des cathéters sont : l'amplitude du gradient magnétique, le volume et le matériau de la tête magnétique, les propriétés mécaniques du cathéter, la longueur libre du cathéter et l'amplitude du champ magnétique ambiant (jusqu'à ce que la magnétisation de saturation de la tête magnétique soit atteinte). À taille de tête magnétique égale, les déflections atteintes par les systèmes de Stereotaxis restent plus élevées que celles atteintes avec des amplitudes de gradients de quelques centaines de milliTeslas par mètre. Si l'amplitude du gradient magnétique disponible reste limitée et que les applications le permettent, des déflexions comparables à celles de Stereotaxis

semblent pouvoir être atteintes avec l'utilisation de têtes magnétiques plus massives. Cependant, il y a place à l'optimisation et il se pourrait que des déflexions plus faibles puissent tout de même faciliter le travail des cliniciens, améliorer la précision et la rapidité du placement du cathéter et apporter un autre avantage à l'utilisation de l'IRM dans le contexte interventionnel. De plus l'approche proposée demeure compétitive compte tenu du fait que, contrairement aux plateformes Stereotaxis, les systèmes d'IRM sont déjà répandus dans les hôpitaux. Il est à noter que les tendances prédites par les principes théoriques de résistance des matériaux, bien que cadrant avec les données expérimentales obtenues, sont théoriquement valides pour des structures mécaniques subissant de faibles déformations. Les équations décrivant la déflection des cathéters devront être adaptées au fur et à mesure que les déflections enregistrées augmenteront au point de s'approcher de celles obtenues par les systèmes de Stereotaxis.

Bien que les bobines d'imagerie standard puissent être utilisées pour déplacer des objets magnétiques [149,150], des amplitudes de gradients plus élevées sont désirables et le développement de bobines de gradients spécialement conçues pour l'actionnement est fortement recommandé. Le coût de cette amélioration matérielle est estimé à une fraction du coût total d'une plateforme d'IRM. Le potentiel d'expansion des applications de l'IRM attendu est jugé suffisant pour justifier un investissement additionnel de la part des hôpitaux. Ces améliorations matérielles devront suivre certaines contraintes. Tout d'abord, elles devront respecter les restrictions des organismes de réglementation tels que Santé Canada et la FDA en termes de temps de montée. Le contrôle du temps de montée est relativement facile à garantir puisqu'il est géré par l'architecture informatique qui pilote les amplificateurs. Cependant, cela pose une contrainte additionnelle sur la fréquence d'opération du système de contrôle. En effet, tel que décrit dans le corps du document, la méthode de contrôle doit alterner gradients magnétiques d'actionnement et séquences d'imagerie. Une fréquence d'opération plus longue est bénéfique pour chaque phase puisqu'elle se traduit par une puissance d'actionnement plus élevée et un signal d'imagerie plus important. Cependant, elle est nuisible aux performances et à la stabilité des systèmes de contrôle. Une autre contrainte est la

nécessité d'avoir recours à un système de bobines de gradients distinct pour l'actionnement et pour l'imagerie à cause de leurs grandes différences de propriétés requiss et de performances. Les interactions inductives et capacitives entre les deux systèmes de bobines distinctes devront être limitées autant que possible par des blindages adéquats et une configuration adaptée afin de maintenir la qualité des images produites et d'éviter les effets de couplage électromagnétique.

Conclusion

L'actionnement magnétique de dispositifs médicaux ouvre la porte à l'amélioration de procédures médicales telles que le placement de cathéters ou le ciblage d'agents thérapeutiques. Dans ce domaine, l'utilisation de l'IRM apparait comme une approche très prometteuse qui offre imagerie, force magnétique d'actionnement homogène et capacités temps-réel tout en étant déjà une modalité d'imagerie largement présente dans les centres de soins. Les travaux présentés dans cette thèse ont débuté par la participation à une validation *in vivo* du principe de navigation magnétique contrôlée par IRM. Ces expériences ont été mises à profit pour valider les modèles de propulsion magnétique développés pour des billes magnétiques millimétriques. Par la suite, les aspects physiques de deux applications ont été étudiés. Ces applications sont la déflexion de cathéters magnétiques et le guidage de particules magnétiques par IRM. Il a été démontré qu'un système d'IRM complémenté à l'aide d'un système de bobines de gradient avec amplitude améliorée était en mesure d'appliquer une force d'actionnement suffisante pour agir sur des cathéters équipés d'extrémités magnétiques et sur des microparticules magnétiques en suspension dans un liquide. Les paramètres les plus importants ont été identifiés et leur impact a été quantifié.

Ils peuvent être résumés comme suit. Tout d'abord, le champ magnétique statique de l'IRM est la cause de l'aimantation des corps ferromagnétiques présents dans les dispositifs. L'augmentation de l'intensité du champ magnétique permet d'augmenter l'amplitude de la force d'actionnement jusqu'à ce qu'elle soit suffisamment élevée pour que l'aimantation des corps ferromagnétiques atteigne sa valeur de saturation. Il apparait que les corps ferromagnétiques doux comportent les meilleures caractéristiques en ce qui concerne l'actionnement par IRM. En effet, ils sont capables d'atteindre des valeurs d'aimantation de saturation élevées. De plus, il est plus aisé de les faire pivoter dans le champ de l'IRM que les matériaux ferromagnétiques durs. L'amplitude du gradient magnétique est un autre facteur qui permet d'augmenter l'amplitude de la force

magnétique. Les appareils d'IRM cliniques ne fournissent pas de gradients d'amplitude suffisante pour les applications envisagées. Les modèles développés dans cette thèse prédisent qu'une augmentation d'un ordre de grandeur de l'amplitude du gradient serait souhaitable. L'implémentation de bobines de gradients dédiées à l'actionnement est donc recommandée. Enfin, un corps ferromagnétique plus massif augmentera les angles de déflexion des cathéters ainsi que les vitesses magnétophorétiques des particules magnétiques.

Les paramètres s'appliquant spécifiquement à l'amélioration des déflexions atteintes par les cathéters sont l'optimisation des propriétés mécaniques du cathéter et l'augmentation de la longueur libre du cathéter. Pour ce qui est du guidage de microparticules magnétiques, les expériences et modèles proposés démontrent que les paramètres spécifiques sont la géométrie et l'écoulement existant dans les canaux empruntés ainsi que la vitesse atteignable par les particules magnétiques sous l'effet de la force magnétique. L'agrégation des particules modifie fortement la vitesse magnétophorétique attendue. Bien que l'agrégation puisse être influencée par de multiples paramètres expérimentaux, son effet n'est pas encore complètement caractérisé, ce qui introduit une incertitude importante dans les prédictions offertes par les modèles proposés.

Sur la base de cette synthèse des paramètres physiques d'influence, nous sommes en mesure d'énoncer des approches potentielles pour les applications de l'actionnement par IRM. Tel que mentionné, une augmentation de l'amplitude du gradient magnétique est suggérée. Du point de vue de l'actionnement, plus l'amplitude du gradient est élevée, plus l'on a de contrôle sur le dispositif que l'on souhaite déplacer. Cependant, les contraintes technologiques de conception et de fabrication des bobines de gradient d'IRM limitent l'amplitude qu'il est possible d'envisager. D'après plusieurs groupes de recherche et compagnie spécialisés dans le domaine, la limite des technologies traditionnelles se situerait aux alentours de quelques centaines de mT/m. En se limitant donc à ce type d'amplitudes, on peut envisager différentes approches pour le guidage de

microparticules magnétiques. La première option serait d'injecter des particules d'embolisation magnétique de tailles similaires à celles utilisées cliniquement (quelques centaines de micromètres) en amont de la tumeur à cibler. Ces particules de diamètre relativement élevé seraient capables d'atteindre des vitesses magnétophorétiques importantes avec des gradients de faible amplitude. Si elles sont injectées à faible concentration (distance interparticulaire moyenne élevée) de façon à limiter leur agrégation, elles pourraient se montrer adaptées au guidage dans les artères de quelques millimètres de diamètre sans causer d'embolie prématurée. L'inconvénient de cette approche est que ces particules seraient trop massives pour atteindre la microcirculation tumorale. En réponse à cette limite, on pourrait envisager, comme seconde option, l'injection d'agrégats magnétiques de taille suffisamment faible pour atteindre la microcirculation. Cependant, dans le cas ou le gradient disponible serait trop faible pour guider ces agrégats dans la macrocirculation, il pourra être nécessaire de réduire la vitesse de l'écoulement par des méthodes telles que le gonflement temporaire d'un cathéter d'occlusion. Une fois les agrégats ciblés et embolisés efficacement dans la microcirculation et le patient retiré du champ magnétique de l'IRM, les particules magnétiques perdraient leur aimantation et les agrégats seraient détruits. Les particules individuelles, pourvu que leur taille le permette, pourraient s'emboliser un peu plus loin dans la microcirculation et peut être se rapprocher encore de la tumeur. Pour la troisième option, une suspension de particules magnétique de quelques dizaines de micromètres pourrait être injectée avec une concentration élevée lui permettant de former des agrégats de taille importante (quelques centaines de micromètres ou de l'ordre du millimètre) capables d'atteindre des vitesses magnétophorétiques élevées. Les interactions interparticulaires devront être ajustées de façon à ce que les forces hydrodynamiques réduisent la taille des agrégats afin qu'ils s'adaptent aux diamètres des vaisseaux sanguins traversés (nombre de Mason élevé). Les vaisseaux de la microcirculation tumorale seront accessibles une fois que la taille des agrégats sera suffisamment réduite. Cette dernière option, bien que technologiquement plus complexe, permettrait de mettre à contribution les phénomènes d'agrégation magnétique au profit

des besoins du guidage magnétique. Elle permettrait d'envisager de contrôle et l'auto assemblage d'un ensemble de microdispositifs qui par leur comportement collectif seraient adaptés à la totalité du système vasculaire et apporterait une solution efficace aux défis causés par la variabilité de ses paramètres physiologiques.

Liste de références

[1] J.-B. Mathieu, Contrôle d'un minisystème pour applications endovasculaires par champ magnétique de type IRM – Étude préliminaire, 2002. Rapport de projet de fin d'étude, École Polytechnique de Montréal.

[2] M. Bock and F. K. Wacker, "MR-guided intravascular interventions: techniques and applications," *J Magn Reson Imaging*, vol.27, no. 2, pp. 326-38, Feb, 2008.

[3] Termium(r), Termium(r), Online, http://www.btb.termiumplus.gc.ca/, (Page viewed on 12/Jan./2009).

[4] J.-B. Mathieu, S. Martel, L. Yahia, G. Soulez, and G. Beaudoin, "MRI Systems as a Mean of Propulsion for a Microdevice in Blood Vessels," *A New Beginning for Human Health: Proceedings of the 25th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Sep 17-21 2003,* 2003, pp. 3419-3422.

[5] J.-B. Mathieu, S. Martel, L. Yahia, G. Soulez, and G. Beaudoin, "Preliminary Studies for Using Magnetic Resonance Imaging Systems as a Mean of Propulsion for Microrobots in Blood Vessels and Evaluation of Ferromagnetic Artefacts," *CCECE 2003 Canadian Conference on Electrical and Computer Engineering: Toward a Caring and Humane Technology, May 4-7 2003,* 2003, pp. 835-838.

[6] S. Martel, J. B. Mathieu, L. H. Yahia, G. Beaudoin, and G. Soulez, inventors. Method and system for propelling and controlling displacement of a microrobot in a blood vessel. USA. no. 10/417,475, Apr 15, 2003.

[7] J. Mathieu, Méthode de Propulsion d'un Corps Ferromagnétique a l'Aide d'un Système d'Imagerie par Résonance Magnétique, 2004. Mémoire de Maîtrise, École Polytechnique de Montréal.

[8] H. Dahnke and T. Schaeffter, "Limits of detection of SPIO at 3.0 T using T2 relaxometry," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol.53, no. 5, pp. 1202-6, 2005 .

[9] O. Felfoul, J. B. Mathieu, G. Beaudoin, and S. Martel, "MR-tracking Based on Magnetic Signature Selective Excitation," *IEEE Trans. Med. Im.*, vol.27, no. 1, pp. 28-35, 2008.

[10] A. Chanu, O. Felfoul, S. Tamaz, G. Beaudoin, and S. Martel, "Adapting MRI for the real-time navigation of endovascular untethered ferromagnetic devices," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol.59, no. 6, pp. 1287-97, 2008.

[11] H. B. El-Serag, J. A. Marrero, L. Rudolph, and K. R. Reddy, "Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma," *Gastroenterology*, vol.134, no. 6, pp. 1752-63, May, 2008.

[12] S. Ohta, N. Nitta, A. Sonoda, A. Seko, T. Tanaka, M. Takahashi, S. Takemura, Y. Tabata, and K. Murata, "Prolonged local persistence of cisplatin-loaded gelatin microspheres and their chemoembolic anti-cancer effect in rabbits," *Eur J Radiol*, Sep 6, 2008.

[13] D. Wang, A. K. Bangash, T. K. Rhee, G. E. Woloschak, T. Paunesku, R. Salem, R. A. Omary, and A. C. Larson, "Liver tumors: monitoring embolization in rabbits with VX2 tumors--transcatheter intraarterial first-pass perfusion MR imaging," *Radiology*, vol.245, no. 1, pp. 130-9, Oct, 2007.

[14] S. Virmani, D. Wang, K. R. Harris, R. K. Ryu, K. T. Sato, R. J. Lewandowski, A. A. Nemcek Jr, B. Szolc-Kowalska, G. Woloschak, R. Salem, A. C. Larson, and R. A. Omary, "Comparison of transcatheter intraarterial perfusion MR imaging and fluorescent microsphere perfusion measurements during transcatheter arterial embolization of rabbit liver tumors," *J Vasc Interv Radiol*, vol.18, no. 10, pp. 1280-6, Oct, 2007.

[15] K. H. Lee, E. Liapi, V. P. Ventura, M. Buijs, J. A. Vossen, M. Vali, and J. F. Geschwind, "Evaluation of different calibrated spherical polyvinyl alcohol microspheres in transcatheter arterial chemoembolization: VX2 tumor model in rabbit liver," *J Vasc Interv Radiol*, vol.19, no. 7, pp. 1065-9, Jul, 2008.

[16] Y. Xi-Xiao, C. Jan-Hai, L. Shi-Ting, G. Dan, and Z. Xv-Xin, "Polybutylcyanoacrylate nanoparticles as a carrier for mitomycin C in rabbits bearing VX2-liver tumor," *Regul Toxicol Pharmacol* , vol.46, no. 3, pp. 211-7, Dec, 2006.

[17] R. J. van Es, J. F. Nijsen, H. F. Dullens, M. Kicken, A. van der Bilt, W. Hennink, R. Koole, and P. J. Slootweg, "Tumour embolization of the Vx2 rabbit head and neck cancer model with Dextran hydrogel and Holmium-poly(L-lactic acid) microspheres: a radionuclide and histological pilot study," *J Craniomaxillofac Surg*, vol.29, no. 5, pp. 289-97, Oct, 2001.

[18] K. Hong, H. Kobeiter, C. S. Georgiades, M. S. Torbenson, and J. F. Geschwind, "Effects of the type of embolization particles on carboplatin concentration in liver tumors after transcatheter arterial chemoembolization in a rabbit model of liver cancer," *J Vasc Interv Radiol*, vol.16, no. 12, pp. 1711-7, Dec, 2005.

[19] P. Moroz, C. Metcalf, and B. N. Gray, "Histologic analysis of liver tissue following hepatic arterial infusion of ferromagnetic particles in a rabbit tumour model," *Biometals*, vol.16, no. 3, pp. 455-64, Sep, 2003.

[20] P. Moroz, S. K. Jones, and B. N. Gray, "Tumor response to arterial embolization hyperthermia and direct injection hyperthermia in a rabbit liver tumor model," *J Surg Oncol*, vol.80, no. 3, pp. 149-56, Jul, 2002.

[21] T. Gupta, S. Virmani, T. M. Neidt, B. Szolc-Kowalska, K. T. Sato, R. K. Ryu, R. J. Lewandowski, V. L. Gates, G. E. Woloschak, R. Salem, R. A. Omary, and A. C. Larson, "MR Tracking of Iron-labeled Glass Radioembolization Microspheres during Transcatheter Delivery to Rabbit VX2 Liver Tumors: Feasibility Study," *Radiology*, Oct 7, 2008.

[22] J.-H. Seppenwoolde, J. F. W. Nijsen, L. W. Bartels, S. W. Zielhuis, A. D. van het Schip, and C. J. G. Bakker, "Internal radiation therapy of liver tumors: qualitative and quantitative magnetic resonance imaging of the biodistribution of holmium-loaded microspheres in animal models," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol.53, no. 1, pp. 76-84, 2005.

[23] J. F. Nijsen, J. H. Seppenwoolde, T. Havenith, C. Bos, C. J. Bakker, and A. D. van het Schip, "Liver tumors: MR imaging of radioactive holmium microspheres--phantom and rabbit study," *Radiology*, vol.231, no. 2, pp. 491-9, May, 2004.

[24] J. F. W. Nijsen, J. H. Seppenwoolde, S. W. Zielhuis, C. J. G. Bakker, B. A. Zonnenberg, P. P. Van Rijk, and A. D. Van Het Schip, "MR imaging of radioactive holmium-loaded polymer microspheres for treatment of liver tumours," *Transactions - 7th World Biomaterials Congress, May 17-21 2004,* 2004, pp. 695.

[25] Stereotaxis, Online, www.stereotaxis.com, (Page viewed on 28/Aug./2008).

[26] J. B. Mathieu and S. Martel, "Magnetic microparticle steering within the constraints of an MRI system: Proof of concept of a novel targeting approach," *Biomedical Microdevices*, vol.9, no. 6, pp. 801–808, 2007.

[27] J. Mathieu and S. Martel, "Aggregation of magnetic microparticles in the context of MRI actuated targeted therapies," *Journal of Applied Physics*, In Review.

[28] J. Mathieu and S. Martel, "MRI Steering of Aggregating Magnetic Microparticles for Enhanced Therapeutic Efficacy in Cancer Targeting," *Magnetic Resonance in Medicine*, In Review.

[29] J. Mathieu, G. Soulez, G. Beaudoin, and S. Martel, "Applications of MRI Guidance Force for Navigation of Magnetic Catheters ," *Magnetic Resonance in Medicine*, to be submitted.

[30] A. C. Lehman, M. E. Rentschler, S. M. Farritor, and D. Oleynikov, "The current state of miniature in vivo laparoscopic robotics," *Journal of Robotic Surgery*, vol.1, no. 1, pp. 45-9, Mar, 2007.

[31] M. E. Rentschler, S. M. Farritor, and K. D. Iagnemma, "Mechanical design of robotic in vivo wheeled mobility," *Transactions of the ASME. Journal of Mechanical Design*, vol. 129, no. 10, pp. 1037-45, Oct, 2007.

[32] M. Quirini, R. J. Webster III, A. Menciassi, and P. Dario, "Design of a pill-sized 12-legged endoscopic capsule robot," *2007 IEEE International Conference on Robotics and Automation, ICRA'07, Apr 10-14 2007,* 2007, pp. 1856-1862.

[33] N. A. Patronik, T. Ota, M. A. Zenati, and C. N. Riviere, "Improved traction for a mobile robot traveling on the heart," *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, vol.1, pp. 339-42, 2006.

[34] T. Ota, N. Patronik, C. Riviere, and M. Zenati, "Percutaneous Subxiphoid access to the Epicardium Using a Miniature Crawling Robotic Device," *Innovations*, vol.1, no. 5, pp. 227-31, 2006.

[35] E. H. Frei, "Biomagnetics," *INTERMAG Conference: IEEE Transactions on Magnetics,* 1972, Kyoto, Japan, pp. 407-413.

[36] J. Leach, Magnetic Targeted Drug Delivery, 2003. Virginia Polytechnic Institute and State University.

[37] J. F. Alksne, "Magnetically controlled intravascular catheter," *Surgery*, vol.64, no. 1, pp. 339-45, Jul, 1968.

[38] J. F. Alksne, "Stereotactic thrombosis of intracranial aneurysms," *Neurology*, vol.20, no. 4, pp. 376, Apr, 1970.

[39] J. F. Alksne, "Stereotactic thrombosis of intracranial aneurysms using a magnetic probe," *Confin Neurol*, vol.31, no. 1, pp. 95-8, 1969.

[40] J. F. Alksne, A. G. Fingerhut, and R. W. Rand, "Magnetic probe for the stereotactic thrombosis of intracranial aneurysms," *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol.30, no. 2, pp. 159-62, Apr, 1967.

[41] J. F. Alksne, A. G. Fingerhut, and R. W. Rand, "Magnetically controlled focal intravascular thrombosis in dogs," *J Neurosurg*, vol.25, no. 5, pp. 516-25, Nov, 1966.

[42] J. F. Alksne and A. G. Fingerhut, "Magnetically controlled metallic thrombosis of intracranial aneurysms. A preliminary report," *Bull Los Angeles Neurol Soc*, vol.30, no. 3, pp. 153-5, Sep, 1965.

[43] R. W. Smith and J. F. Alksne, "Stereotaxic thrombosis of inaccessible intracranial aneurysms," *J Neurosurg*, vol.47, no. 6, pp. 833-9, Dec, 1977.

[44] M. G. Yasargil, "A legacy of microneurosurgery: memoirs, lessons, and axioms," *Neurosurgery*, vol.45, no. 5, pp. 1025-92, Nov, 1999.

[45] G. Guglielmi, F. Vinuela, J. Dion, and G. Duckwiler, "Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 2: Preliminary clinical experience," *J Neurosurg*, vol.75, no. 1, pp. 8-14, Jul, 1991.

[46] G. Guglielmi, F. Vinuela, I. Sepetka, and V. Macellari, "Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 1: Electrochemical basis, technique, and experimental results," *J Neurosurg*, vol.75, no. 1, pp. 1-7, Jul, 1991.

[47] D. L. Miller, "Why use remote guidance to steer catheters and guide wires?," *Radiology*, vol.232, no. 2, pp. 313-4, Aug, 2004.

[48] M. S. Grady , M. A. Howard 3rd, J. A. Molloy, R. C. Ritter , E. G. Quate, and G. T. Gillies, "Nonlinear magnetic stereotaxis: three-dimensional, in vivo remote magnetic manipulation of a small object in canine brain," *Med Phys*, vol.17, no. 3, pp. 405-15, May, 1990-Jun 30, 1990.

[49] J. A. Molloy, R. C. Ritter, M. S. Grady, M. A. Howard 3rd, E. G. Quate, and G. T. Gillies, "Experimental determination of the force required for insertion of a thermoseed into deep brain tissues," *Ann Biomed Eng*, vol.18, no. 3, pp. 299-313, 1990.

[50] M. S. Grady , M. A. Howard 3rd, W. C. Broaddus, J. A. Molloy, R. C. Ritter, E. G. Quate, and G. T. Gillies, "Magnetic stereotaxis: a technique to deliver stereotactic hyperthermia," *Neurosurgery*, vol.27, no. 6, pp. 1010-5; discussion 1015-6, Dec, 1990.

[51] M. A. Howard, M. S. Grady, R. C. Ritter, G. T. Gillies, E. G. Quate, and J. A. Molloy, "Magnetic movement of a brain thermoceptor," *Neurosurgery*, vol.24, no. 3, pp. 444-8, Mar, 1989.

[52] M. S. Grady , M. A. Howard 3rd, J. A. Molloy, R. C. Ritter , E. G. Quate, and G. T. Gillies, "Preliminary experimental investigation of in vivo magnetic manipulation: results and potential application in hyperthermia," *Med Phys*, vol.16, no. 2, pp. 263-72, Mar, 1989-Apr 30, 1989.

[53] R. G. McNeil, R. C. Ritter, B. Wang, M. A. Lawson, G. T. Gillies, K. G. Wika, E. G. Quate, M. A. Howard 3rd, and M. S. Grady, "Functional design features and initial performance characteristics of a magnetic-implant guidance system for stereotactic neurosurgery," *IEEE Trans Biomed Eng*, vol.42, no. 8, pp. 793-801, Aug, 1995.

[54] Quate, E. G., Gillies, G. T., Molloy, J. A., Ritter, R. C., Grady, M. S., and Howard III, M. A., Video tumor fighter magnetic manipulation system *university of virginia technical report No. UVA/640419/N-EEP89/103*, vol. pp. 135ppMay, 1989.(Abstract)

[55] R. G. McNeil, R. C. Ritter, B. Wang, M. A. Lawson, G. T. Gillies, K. G. Wika, E. G. Quate, M. A. Howard 3rd, and M. S. Grady, "Characteristics of an improved magnetic-implant guidance system," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol.42, no. 8, pp. 802-807, 1995.

[56] M. Schiemann, R. Killmann, M. Kleen, N. Abolmaali, J. Finney, and T. J. Vogl, "Vascular guide wire navigation with a magnetic guidance system: experimental results in a phantom," *Radiology*, vol.232, no. 2, pp. 475-81, Aug, 2004.

[57] I. Tunay, "Modeling magnetic catheters in external fields," *Conference Proceedings. 26th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 1-5 Sept. 2004*, 2004, pp. 2006-9.

[58] J. C. Chu, W. C. Hsi, L. Hubbard, Y. Zhang, D. Bernard, P. Reeder, and D. Lopes, "Performance of magnetic field-guided navigation system for interventional neurosurgical and cardiac procedures," *J Appl Clin Med Phys*, vol.6, no. 3, pp. 143-9, Summer, 2005.

[59] S. Ramcharitar, M. S. Patterson, R. J. van Geuns, M. van der Ent, G. Sianos, G. M. Welten, R. T. van Domburg, and P. W. Serruys, "A randomised controlled study comparing conventional and magnetic guidewires in a two-dimensional branching tortuous phantom simulating angulated coronary vessels," *Catheter Cardiovasc Interv*, vol.70, no. 5, pp. 662-8, Nov 1, 2007.

[60] S. R. Atmakuri, E. I. Lev, C. Alviar, E. Ibarra, A. E. Raizner, S. L. Solomon, and N. S. Kleiman, "Initial experience with a magnetic navigation system for percutaneous coronary intervention in complex coronary artery lesions," *J Am Coll Cardiol*, vol.47, no. 3, pp. 515-21, Feb 7, 2006.

[61] M. N. Faddis, W. Blume, J. Finney, A. Hall, J. Rauch, J. Sell, K. T. Bae, M. Talcott, and B. Lindsay, "Novel, magnetically guided catheter for endocardial mapping and radiofrequency catheter ablation," *Circulation*, vol.106, no. 23, pp. 2980-5, Dec 3, 2002.

[62] J. K. Chun, S. Ernst, S. Matthews, B. Schmidt, D. Bansch, S. Boczor, A. Ujeyl, M. Antz, F. Ouyang, and K. H. Kuck, "Remote-controlled catheter ablation of accessory pathways: results from the magnetic laboratory," *Eur Heart J*, vol.28, no. 2, pp. 190-5, Jan, 2007.

[63] M. E. Sabo, R. C. Ritter, R. N. Hastings, and R. R. Viswanathan, inventors. I. Stereotaxis, assignee. Variable magnetic moment MR navigation . USA. no. US7389778, 24, 2008.

[64] C. J. Yeung, R. C. Susil, and E. Atalar, "RF safety of wires in interventional MRI: using a safety index," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol.47, no. 1, pp. 187-93, Jan, 2002.

[65] D. L. Holligan, G. T. Gillies, and J. P. Dailey, "Magnetic guidance of ferrofluidic nanoparticles in an in vitro model of intraocular retinal repair," *Nanotechnology*, vol. 14, no. 6, pp. 661-6, Jun, 2003.

[66] A. Senyei, K. Widder, and G. Czerlinski, "Magnetic guidance of drug-carrying microspheres," *Journal of Applied Physics*, vol.49, no. 6, pp. 3578-83, Jun, 1978.

[67] K. Mosbach and U. Schroder, "Preparation and application of magnetic polymers for targeting of drugs," *FEBS Lett*, vol.102, no. 1, pp. 112-6, Jun 1, 1979.

[68] Ch. Alexiou, A. Schmidt, R. Klein, P. Hulin, Ch. Bergemann, and W. Arnold, "Magnetic drug targeting: Biodistribution and dependency on magnetic field strength," *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, vol.252, no. 1-3 SPEC ISS, pp. 363-366, 2002.

[69] C. Alexiou, W. Arnold, P. Hulin, R. J. Klein, H. Renz, F. G. Parak, C. Bergemann, and A. S. Lubbe, "Magnetic mitoxantrone nanoparticle detection by histology, X-ray and MRI after magnetic tumor targeting," *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, vol.225, no. 1-2, pp. 187-193, 2001.

[70] M. Babincova, P. Cicmanec, V. Altanerova, C. Altaner, and P. Babinec, "AC-magnetic field controlled drug release from magnetoliposomes: Design of a method for site-specific chemotherapy," *Bioelectrochemistry*, vol.55, no. 1-2, pp. 17-19, 2002.

[71] M. Babincova, P. Sourivong, D. Chorvat, and P. Babinec, "Laser triggered drug release from magnetoliposomes," *Journal of Magnetism and Magnetic Materials: Proceedings of 1998 2nd International Conference on Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers, May 28-May 30 1998*, vol.194, no. 1-3, pp. 163-166, 1999.

[72] M. Babincova, D. Leszczynska, P. Sourivong, P. Babinec, and J. Leszczynski, "Principles of magnetodynamic chemotherapy," *Med Hypotheses*, vol.62, no. 3, pp. 375-7, 2004.

[73] M. Babincova, D. Leszczynska, P. Sourivong, P. Cicmanec, and P. Babinec, "Superparamagnetic gel as a novel material for electromagnetically induced hyperthermia," *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, vol.225, no. 1-2, pp. 109-112, 2001.

[74] M. A. Morales, T. K. Jain, V. Labhasetwar, and D. L. Leslie-Pelecky, "Magnetic studies of iron oxide nanoparticles coated with oleic acid and Pluronic® block copolymer," *49th Annual Conference on Magnetism and Magnetic Materials, Nov. 2004: Journal of Applied Physics*, May 2005, pp. 10-905.

[75] H. Nobuto, T. Sugita, T. Kubo, S. Shimose, Y. Yasunaga, T. Murakami, and M. Ochi, "Evaluation of systemic chemotherapy with magnetic liposomal doxorubicin and a dipole external electromagnet," *Int J Cancer*, vol.109, no. 4, pp. 627-35, Apr 20, 2004.

[76] A. J. Lemke, M. I. Senfft von Pilsach, A. Lubbe, C. Bergemann, H. Riess, and R. Felix, "MRI after magnetic drug targeting in patients with advanced solid malignant tumors," *Eur Radiol*, vol.14, no. 11, pp. 1949-55, Nov, 2004.

[77] E. Viroonchatapan, M. Ueno, H. Sato, I. Adachi, H. Nagae, K. Tazawa, and I. Horikoshi, "Preparation and characterization of dextran magnetite-incorporated thermosensitive liposomes: an on-line flow system for quantifying magnetic responsiveness," *Pharm Res*, vol.12, no. 8, pp. 1176-1183, Aug, 1995.

[78] O. Mykhaylyk, N. Dudchenko, and A. Dudchenko, "Doxorubicin magnetic conjugate targeting upon intravenous injection into mice: High gradient magnetic field inhibits the clearance of nanoparticles from the blood," *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, vol.293, no. 1, pp. 473-82, May, 2005.

[79] O. Rotariu and N. J. C. Strachan, "Modelling magnetic carrier particle targeting in the tumor microvasculature for cancer treatment," *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, vol.293, no. 1, pp. 639-46, May, 2005.

[80] A. D. Grief and G. Richardson, "Mathematical modelling of magnetically targeted drug delivery," *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, vol.293, no. 1, pp. 455-63, May, 2005.

[81] Gh. Iacob, O. Rotariu, N. J. C. Strachan, and U. O. Hafeli, "Magnetizable needles and wires - modeling an efficient way to target magnetic microspheres in vivo," *Biorheology*, vol.41, no. 5, pp. 599-612, 2004.

[82] B. B. Yellen, Z. G. Forbes, K. A. Barbee, and G. Friedman, "Model of an approach to targeted drug delivery based on uniform magnetic fields," *Intermag 2003: International Magnetics Conference, Mar 28-Apr 3 2003,* 2003, pp. 06.

[83] B. B. Yellen, Z. G. Forbes, D. S. Halverson, G. Fridman, K. A. Barbee, M. Chorny, R. Levy, and G. Friedman, "Targeted drug delivery to magnetic implants for therapeutic applications," *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, vol.293, no. 1, pp. 647-5, May, 2005.

[84] Z. G. Forbes, B. B. Yellen, K. A. Barbee, and G. Friedman, "An Approach to Targeted Drug Delivery Based on Uniform Magnetic Fields," *IEEE Transactions on Magnetics*, vol.39, no. 5 II, pp. 3372-3377, 2003.

[85] S. Martel, J.-B. Mathieu, O. Felfoul, H. Macicior, G. Beaudoin, G. Soulez, and L. Yahia, "Adapting MRI Systems to Propel and Guide Microdevices in the Human Blood Circulatory System," *26th Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, Sept. 2004, San Francisco,

[86] J.-B. Mathieu, S. Martel, L. Yahia, G. Soulez, and G. Beaudoin, "Preliminary Investigation of the Feasibility of Magnetic Propulsion for Future Microdevices in Blood Vessels," *BioMedical Materials and Engineering*, vol.15, pp. 367-374, 2005.

[87] J. B. Mathieu, G. Beaudoin, and S. Martel, "Method of propulsion of a ferromagnetic core in the cardiovascular system through magnetic gradients generated by an MRI system," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol.53, no. 2, pp. 292-299, 2006.

[88] O. Felfoul, S. Martel, G. Beaudoin, and J.-B. Mathieu, "Micro-device's susceptibility difference based MRI positioning system, a preliminary investigation," *Conference Proceedings - 26th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBC 2004, Sep 1-5 2004,* 2004, pp. 1140-1143.

[89] O. Felfoul, M. Mohammadi, and S. Martel, "Magnetic resonance imaging of Fe3O4 nanoparticles embedded in living magnetotactic bacteria for potential use as carriers for invivo applications," *29th Annual International Conference of the IEEE EMBS,* 2007, pp. 1463-6.

[90] *O.* Felfoul, P. Pouponneau, *J. B.* Mathieu, and S. Martel, "MR imaging of FeCo Nanoparticles, Magnetotactic Bacteria and Fe_3O_4 Microparticles for Future Drug Delivery Applications," *7th IEEE International Conference on Nanotechnology,* Aug. 2007, Hong Kong,

[91] A. Chanu, S. Martel, and G. Beaudoin, "Real-time Magnetic Resonance Gradient-based Propulsion of a Wireless Microdevice Using Pre-Acquired Roadmap and Dedicated Software Architecture,"Sept. 2005, Shangai,

[92] A. Chanu, E. Aboussouan, S. Tamaz, and S. Martel, "Software Environment for Real-time Navigation of a Wireless Ferromagnetic Device using MRI System and Single Echo 3D Tracking," *28th Annual International Conference of the IEEE in Engineering in Medicine and Biology Society EMBS,* 2006, New-York, USA, pp. 1746-1749.

[93] A. Chanu, S. Tamaz, and S. Martel, "Software architecture and sequence design for dedicated real-time endovascular ferromagnetic device navigation and control using MRI," *27th conference of IEEE-EMBs,* Oct. 2006, Beijing,

[94] S. Tamaz, R. Gourdeau, A. Chanu, J. B. Mathieu, and S. Martel, "Real-time MRI-based Control of a Ferromagnetic Core for Endovascular Navigation," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol.55, no. 7, pp. 1854-1863, 2008.

[95] N. Darton, A. Sederman, A. Ionescu, C. Ducati, R. Darton, L. Gladden, and N. Slater, "Manipulation and Tracking of Superparamagnetic Nanoparticles using MRI," *Nanotechnology*, vol.19, no. 39, pp. 395102 , 2008.

[96] B. H. Han, S. Park, and S. Y. Lee, "Gradient waveform synthesis for magnetic propulsion using MRI gradient coils," *Phys Med Biol*, vol.53, no. 17, pp. 4639-49, Sep 7, 2008.

[97] Nanoma, Online, http://nanoma.zenon.gr/research.htm, (Page viewed on 16/Jan./2009).

[98] S. Martel, O. Felfoul, M. Mohammadi, and J.-B. Mathieu, "Interventional Procedure Based on Nanorobots Propelled and Steered by Flagellated Magnetotactic Bacteria for Direct Targeting of Tumors in the Human Body," *30th Annual International Conference of the IEEE EMBS,* 2008, Vancouver, BC, Canada,

[99] Given Imaging, Given Imaging Home Page, Online, www.givenimaging.com, (Page viewed on 29/Aug./2008).

[100] M. Mizumoto, inventor. L. Olympus Optical Co., assignee. Medical Camera System. Japan. no. US4278077-A, Jul 14, 1981.

[101] Olympus, Olympus News Release: Development of Capsule endoscopes and Peripheral Technologies for further Expansion, Online, http://www.olympus-global.com/en/news/2004b/nr041130capsle.cfm, (Page viewed on 29/2008).

[102] K. B. Yesin, K. Vollmers, and B. J. Nelson, "Modeling and control of untethered biomicrorobots in a fluidic environment using electromagnetic fields ," *International Journal of Robotics Research*, vol.25, no. 5-6, pp. 527-536, 2006.

[103] K. Berk Yesin, P. Exner, K. Vollmers, and B. J. Nelson, "Design and control of in-vivo magnetic microrobots," *8th International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention - MICCAI 2005, Oct 26-29 2005,* 2005, pp. 819-826.

[104] K. B. Yesin, K. Vollmers, and B. J. Nelson, "Analysis and design of wireless magnetically guided microrobots in body fluids," *Proceedings- 2004 IEEE International Conference on Robotics and Automation, Apr 26-May 1 2004,* 2004, pp. 1333-1338.

[105] K. B. Yesin, K. Vollmers, and B. J. Nelson, "Guidance of magnetic intraocular microrobots by active defocused tracking," *2004 IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems (IROS), Sep 28-Oct 2 2004,* 2004, pp. 3309-3314.

[106] K. Kikuchi, A. Yamazaki, M. Sendoh, K. Ishiyama, and Ken Ichi Arai, "A study of the spiral type actuator and its application," *Record of Electrical and Communication Engineering Conversazione Tohoku University*, vol.75, no. 1, pp. 219-20, Jan, 2007.

[107] Q. Pan and S. Guo, "Development of a spiral type of wireless microrobot," *2008 IEEE/ASME International Conference on Advanced Intelligent Mechatronics, AIM 2008, Aug 2-5 2008,* 2008, pp. 813-818.

[108] D. J. Bell, S. Leutenegger, K. M. Hammar, L. X. Dong, and B. J. Nelson, "Flagella-like propulsion for microrobots using a nanocoil and a rotating electromagnetic field," *2007 IEEE International Conference on Robotics and Automation, ICRA'07, Apr 10-14 2007,* 2007, pp. 1128-1133.

[109] S. Guo, Q. Pan, and M. B. Khamesee, "Development of a novel type of microrobot for biomedical application," *Microsystem Technologies*, vol.14, no. 3, pp. 307-314, 2008.

[110] D. B. Brown, J. E. Gould, D. A. Gervais, S. N. Goldberg, R. Murthy, S. F. Millward, W. S. Rilling, J. F. Geschwind, R. Salem, S. Vedantham, J. F. Cardella, and M. C. Soulen, "Transcatheter therapy for hepatic malignancy: standardization of terminology and reporting criteria," *J Vasc Interv Radiol*, vol.18, no. 12, pp. 1469-78, Dec, 2007.

[111] P. Gunven, "Liver embolizations in oncology: a review. Part I. Arterial (chemo)embolizations," *Med Oncol*, vol.25, no. 1, pp. 1-11, 2008.

[112] L. Marelli, R. Stigliano, C. Triantos, M. Senzolo, E. Cholongitas, N. Davies, J. Tibballs, T. Meyer, D. W. Patch, and A. K. Burroughs, "Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies," *Cardiovasc Intervent Radiol*, vol.30, no. 1, pp. 6-25, Jan, 2007-Feb 28, 2007.

[113] J. Kettenbach, A. Stadler, I. V. Katzler, R. Schernthaner, M. Blum, J. Lammer, and T. Rand, "Drug-loaded microspheres for the treatment of liver cancer: review of current results," *Cardiovasc Intervent Radiol*, vol.31, no. 3, pp. 468-76, May, 2008-Jun 30, 2008.

[114] Cook Medical, Cook Medical - Peripheral Intervention - PVA Foam - Embolization Particles, Online, http://www.cookmedical.com/di/dataSheet.do?id=4196, (Page viewed on 30/Oct./2008).

[115] Boston Scientific, Contour SE Microspheres, Online, http://www.bostonscientific.com/templatedata/imports/collateral/Radiology/broc_contourse_01_us.pdf , (Page viewed on 30/Oct./2008).

[116] Biocompatibles, Biocompatibles - HomePage, Online, http://www.biocompatibles.com/, (Page viewed on 30/Oct./2008).

[117] Biosphere Medical, 2008, Biosphere Medical - HomePage, Online, http://www.biospheremed.com/, (Page viewed on 30/Oct./2008).

[118] CeloNova Biosciences Inc., 2008, CeloNova Biosciences Inc. - Homepage, Online, http://www.celonova.com/, (Page viewed on 30/Oct./2008).

[119] P. Bastian, R. Bartkowski, H. Kohler, and T. Kissel, "Chemo-embolization of experimental liver metastases. Part I: distribution of biodegradable microspheres of different sizes in an animal model for the locoregional therapy," *Eur J Pharm Biopharm*, vol.46, no. 3, pp. 243-54, Nov, 1998.

[120] R.E. Rosensweig. *Ferrohydrodynamics*, Mineola, New York: Dover Publications, Inc., 1997.

[121] J. J. Abbott, O. Ergeneman, M. P. Kummer, A. M. Hirt, and B. J. Nelson, "Modeling magnetic torque and force for controlled manipulation of soft-magnetic bodies," *IEEE Transactions on Robotics*, vol.23, no. 6, pp. 1247-52, Dec, 2007.

[122] J. J. Newman and R. B. Yarbrough, "Theory of the motions of a fine magnetic particle in a Newtonian fluid," *1969 INTERMAG conference, international conference on magnetics, 15-18 April 1969: IEEE Transactions on Magnetics,* Sept. 1969, pp. 320-4.

[123] J. J. Newman and R. B. Yarbrough, "Motions of a magnetic particle in a viscous medium," *Journal of Applied Physics*, vol.39, no. 12, pp. 5566-9, Nov, 1968.

[124] Y. C. Zhou, B. D. Wright, R. Y. Yang, B. H. Xu, and A. B. Yu, "Rolling friction in the dynamic simulation of sandpile formation," *Physica A*, vol.269, no. 2-4, pp. 536-53, Jul 15, 1999.

[125] Y. C. Zhou, B. H. Xu, A. B. Yu, and P. Zulli, "An experimental and numerical study of the angle of repose of coarse spheres," *Powder Technology*, vol.125, no. 1, pp. 45-54, 2002.

[126] Y. C. Zhou, B. H. Xu, A. B. Yu, and P. Zulli, "Numerical investigation of the angle of repose of monosized spheres," *Physical Review E (Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics)*, vol.64, no. 2, pp. 021301-1, Aug, 2001.

[127] M. Aoshima and A. Satoh, "Two-dimensional Monte Carlo simulations of a colloidal dispersion composed of rod-like ferromagnetic particles in the absence of an applied magnetic field," *Journal of Colloid and Interface Science*, vol.293, no. 1, pp. 77-87, 2006.

[128] M. Aoshima and A. Satoh, "Two-dimensional Monte Carlo simulations of a colloidal dispersion composed of polydisperse ferromagnetic particles in an applied magnetic field," *Journal of Colloid and Interface Science*, vol.288, no. 2, pp. 475-488, 2005.

[129] M. Aoshima and A. Satoh, "Two-dimensional Monte Carlo simulations of a polydisperse colloidal dispersion composed of ferromagnetic particles," *05AIChE: 2005 AIChE Annual Meeting and Fall Showcase, Oct 30-Nov 4 2005,* 2005, pp. 1613-1619.

[130] T. Terada, S. Fukui, F. Mishima, Y. Akiyama, Y. Izumi, and S. Nishijima, "Development of magnetic drug delivery system using HTS bulk magnet," *Physica C: Superconductivity and its Applications*, vol.468, no. 15-20, pp. 2133-2136, 2008.

[131] S. Nishijima, S.-I. Takeda, F. Mishima, Y. Tabata, M. Yamamoto, J.-I. Joh, H. Iseki, Y. Muragaki, A. Sasaki, J. Kubota, and N. Saho, "A study of magnetic drug delivery system using bulk high temperature superconducting magnet," *IEEE Transactions on Applied Superconductivity*, vol.18, no. 2, pp. 874-877, 2008.

[132] S. Nishijima, F. Mishima, T. Terada, and S. Takeda, "A study on magnetically targeted drug delivery system using superconducting magnet," *Physica C: Superconductivity and its applications*, vol.463-465, pp. 1311-14, Oct 1, 2007.

[133] F. Mishima, S. Takeda, Y. Izumi, and S. Nishijima, "Development of magnetic field control for magnetically targeted drug delivery system using a superconducting magnet," *IEEE Transactions on Applied Superconductivity*, vol.17, no. 2, pp. 2303-6, Jun, 2007.

[134] E. P. Furlani and E. J. Furlani, "A model for predicting magnetic targeting of multifunctional particles in the microvasculature," *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, vol.312, no. 1, pp. 187-93, May, 2007.

[135] Haitao Chen, M. D. Kaminski, and A. J. Rosengart, "2D modeling and preliminary in vitro investigation of a prototype high gradient magnetic separator for biomedical applications," *Medical Engineering and Physics*, vol.30, no. 1, pp. 1-8, 2008.

[136] Haitao Chen, A. D. Ebner, M. D. Kaminski, A. J. Rosengart, and J. A. Ritter, "Analysis of magnetic drug carrier particle capture by a magnetizable intravascular stent-2: Parametric study with multi-wire two-dimensional model," *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, vol.293, no. 1, pp. 616-32, May, 2005.

[137] P. Decuzzi, F. Causa, M. Ferrari, and P. A. Netti, "The effective dispersion of nanovectors within the tumor microvasculature," *Annals of Biomedical Engineering*, vol.34, no. 4, pp. 633-41, Apr, 2006.

[138] D. Leighton and A. Acrivos, "Viscous Resuspension," *Chemical Engineering Science*, vol.41, no. 6, pp. 1377-1384, 1986.

[139] S. Hansen, "Translational friction coefficients for cylinders of arbitrary axial ratios estimated by Monte Carlo simulation," *Journal of Chemical Physics*, vol.121, no. 18, pp. 9111-9115, 2004.

[140] M. Aoshima and A. Satoh, "Two-dimensional Monte Carlo simulations of a colloidal dispersion composed of rod-like ferromagnetic particles in an applied magnetic field," *Kagaku Kogaku Ronbunshu*, vol.33, no. 2, pp. 77-84, 2007.

[141] C.-J. Chin, S. Yiacoumi, and C. Tsouris, "Probing DLVO forces using interparticle magnetic forces: Transition from secondary-minimum to primary-minimum aggregation," *Langmuir*, vol.17, no. 20, pp. 6065-6071, 2001.

[142] A. O. Ivanov and S. S. Kantorovich, "Structure of chain aggregates in ferrocolloids," *Colloid Journal of the Russian Academy of Sciences: Kolloidnyi Zhurnal*, vol.65, no. 2, pp. 166-176, 2003.

[143] C.-J. Chin, S.-C. Lu, S. Yiacoumi, and C. Tsouris, "Fractal dimension of particle aggregates in magnetic fields," *Separation Science and Technology*, vol.39, no. 12, pp. 2839-2862, 2004.

[144] A. Zubarev and L. Iskakova, "Rheological properties of magnetic suspensions," *Journal of Physics: Condensed Matter*, vol.20, no. 20, pp. 204138 (4 pp.), May 21, 2008.

[145] A. Yu. Zubarev and L. Yu. Iskakova, "On the theory of rheological properties of magnetic suspensions," *Physica A*, vol.382, no. 2, pp. 378, Aug 15, 2007.

[146] E. Brunet, G. Degre, F. Okkels, and P. Tabeling, "Aggregation of paramagnetic particles in the presence of a hydrodynamic shear," *Journal of Colloid and Interface Science*, vol.282, no. 1, pp. 58-68, 2005.

[147] J. B. Mathieu, O. Felfoul, S. Martel, and G. Beaudoin, inventors. Magnetic Signature Selective Excitation Tracking. no. 60/693,082. US Provisional Patent Application.

[148] J.-B. Mathieu and S. Martel, "MRI-based magnetic navigation of nanomedical devices for drug delivery and hyperthermia in deep tissues," *7th IEEE International Conference on Nanotechnology,* 2007, pp. 312-15.

[149] S. Martel, J. B. Mathieu, O. Felfoul, A. Chanu, E. Aboussouan, S. Tamaz, P. Pouponneau, G. Beaudoin, G. Soulez, L. Yahia, and M. Mankiewicz, "Automatic navigation of an untethered device in the artery of a living animal using a conventional clinical magnetic resonance imaging system," *Applied Physics Letters*, vol.90, no. 10, pp. 114105-1-114105-3, Mar 12, 2007 .

[150] J. B. Mathieu and S. Martel, "*In vivo* validation of a propulsion method for untethered medical microrobots using a clinical magnetic resonance imaging system," *IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems (IROS),* 2007, San Diego, California, pp. 502-508 .

[151] S. Martel, J. Mathieu, O. Felfoul, A. Chanu, E. Aboussouan, S. Tamaz, P. Pouponneau, L. H. Yahia, G. Beaudoin, G. Soulez, and M. Mankiewcz, "A computer-assisted protocol for endovascular target interventions using a clinical MRI system for controlling untethered microdevices and future nanorobots," *Computer Aided Surgery*, vol.16, no. 6, pp. 340-352, 2008.

[152] K.B. Chandran. *Cardiovascular biomechanics*, New York University Press, 1992.

[153] K. Takashima, R. Shimomura, T. Kitou, H. Terada, K. Yoshinaka, and K. Ikeuchi, "Contact and friction between catheter and blood vessel," *Tribology International*, vol. 40, no. 2 SPEC ISS, pp. 319-328, 2007.

[154] R. Kehlenbeck and R. Di Felice, "Empirical Relationships for the terminal Settling Velocity of sheres in cylindrical Columns," *Chemical Engineering Technology*, vol.21, no. 4, pp. 303-308, 1999.

[155] R. Turner, "Gradient coil design: a review of methods," *Magnetic Resonance Imaging*, vol.11, no. 7, pp. 903-20, 1993.

[156] R. Bowtell and P. Robyr, "Multilayer Gradient Coil Design," *Journal of Magnetic Resonance*, vol.131, no. 2, pp. 286-294, 1998.

[157] Environmental Health Directorate Health Protection Branch. Safety Code 26. Guidelines on Exposure to Electromagnetic Fields from Magnetic Resonance Clinical Systems. 87. Canada, Minister of National Health and Welfare.

[158] R. Turner, "Minimum inductance coils," *Journal of Physics E (Scientific Instruments)*, vol.21, no. 10, pp. 948-52, Oct, 1988.

[159] R. Turner, "A target field approach to optimal coil design," *Journal of Physics D (Applied Physics)*, vol.19, no. 8, pp. 147-51, Aug 14, 1986.

[160] B. A. Chronik, A. Alejski, and B. K. Rutt, "Design and fabrication of a three-axis edge ROU head and neck gradient coil," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol.44, no. 6, pp. 955-63, Dec, 2000.

[161] B. Chronik, A. Alejski, and B. K. Rutt, "Design and fabrication of a three-axis multilayer gradient coil for magnetic resonance microscopy of mice," *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, vol.10, no. 2, pp. 131-46, Jun, 2000.

[162] C. F. Maier, H. N. Nikolov, K. C. Chu, B. A. Chronik, and B. K. Rutt, "Practical design of a high-strength breast gradient coil," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol.39, no. 3, pp. 392-401, Mar, 1998.

[163] B. A. Chronik and B. K. Rutt, "Constrained length minimum inductance gradient coil design," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol.39, no. 2, pp. 270-8, Feb, 1998.

[164] C. F. Maier, K. C. Chu, B. A. Chronik, and B. K. Rutt, "A novel transverse gradient coil design for high-resolution MR imaging," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol.34, no. 4, pp. 604-11, Oct, 1995.

[165] R.L. Whitmore. *Rheology of the Circulation*, Pergamon Press, 1968.

[166] Charm S.E. and Kurland G.S. *blood flow and microcirculation*, John Wiley & Sons, 1974.

[167] S. R. McDougall, A. R. Anderson, M. A. Chaplain, and J. A. Sherratt, "Mathematical modelling of flow through vascular networks: implications for tumour-induced angiogenesis and chemotherapy strategies," *Bull Math Biol*, vol.64, no. 4, pp. 673-702, Jul, 2002.

[168] M. A. Abdul-Karim, K. Al-Kofahi, E. B. Brown, R. K. Jain, and B. Roysam, "Automated tracing and change analysis of angiogenic vasculature from in vivo multiphoton confocal image time series," *Microvasc Res*, vol.66, no. 2, pp. 113-25, Sep, 2003.

[169] H. J. Varghese, L. T. MacKenzie, A. C. Groom, C. G. Ellis, A. F. Chambers, and I. C. MacDonald, "Mapping of the functional microcirculation in vital organs using contrast-enhanced in vivo video microscopy," *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, vol.288, no. 1, pp. H185-93, Jan, 2005.

[170] V. Fidleris and R. L. Whitmore, "Experimental determination of the wall effect for spheres falling axially in cylindrical vessels," *British journal of applied physics*, vol.12, no. September 1961, pp. 490-494, Sep, 1961.

[171] Thurlby Thandar Instruments, TTi - Laboratory Power Supply Selection Table, Online, http://www.tti-test.com/products-tti/psu/psu-select.htm, (Page viewed on 30/Mar./2006).

[172] Bangslabs, Bangs Laboratories, Inc. Microspheres, Online, http://www.bangslabs.com, (Page viewed on 12/Mar./2006).

[173] D. Therriault, S. R. White, and J. A. Lewis, "Chaotic mixing in three-dimensional microvascular networks fabricated by direct-write assembly," *Nature Materials*, vol.2, no. 4, pp. 265-271, 2003.

[174] White, F. M. *Fluid Mechanics fourth edition*, McGraw and Hill, 1999.

[175] New Era Pump systems, Syringe Pump - Advanced Precision Programmable Syringe Pumps - SyringePump.com, Online, http://www.syringepump.com/,

[176] Varian, Cary 50 UV-Vis spectrophotometer, Online, http://www.varianinc.com/cgi-bin/nav?products/spectr/uv/cary50/cary50&cid=LJQMMMJFL, (Page viewed on 30/Mar./2006).

[177] M. O. Aviles, A. D. Ebner, H. Chen, A. J. Rosengart, M. D. Kaminski, and J. A. Ritter, "Theoretical analysis of a transdermal ferromagnetic implant for retention of magnetic drug carrier particles," *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, vol.293, no. 1, pp. 605-615, 2005.

[178] M.-C. Kim, D.-K. Kim, S.-H. Lee, M. Shahrooz Amin, I.-H. Park, C.-J. Kim, and M. Zahn, "Dynamic characteristics of superparamagnetic iron oxide nanoparticles in a viscous fluid under an external magnetic field," *IEEE Transactions on Magnetics*, vol.42, no. 4, pp. 979-982, 2006.

[179] N. Pekas, M. Granger, M. Tondra, A. Popple, and M. D. Porter, "Magnetic particle diverter in an integrated microfluidic format," *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, vol.293, no. 1, pp. 584-8, May, 2005.

[180] B. Chronik , A. Alejski, and B. K. Rutt, "A 2000mT/m Multilayer Gradient Coil for Mouse Imaging," *ISMRM Conference 1999,* 1999,

[181] S. Odenbach. *Magnetoviscous effects in ferrofluids*, Springer, 2002.

[182] S. 1. Genc and P. P. 1. Phule, "Rheological properties of magnetorheological fluids," *Smart Materials and Structures*, vol.11, no. 1, pp. 140-6, Feb, 2002.

[183] K. 1. Parekh, R. Patel, R. V. Upadhyay, and R. V. Mehta, "Field-induced diffraction patterns in a magneto-rheological suspension," *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, vol.289, pp. 311-13, Mar, 2005.

[184] J. 1. Popplewell and L. 1. Sakhnini, "The dependence of the physical and magnetic properties of magnetic fluids on particle size," *Seventh International Conference on Magnetic Fluids,* Aug. 1995-, Bhavnagar, India, pp. 72-8.

[185] M. 1. Piao, A. M. 1. Lane, and D. T. 1. Johnson, "Rheological and magnetic properties of a metal particle dispersion exposed to magnetic fields," *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, vol.267, no. 3, pp. 366-72, Dec, 2003.

[186] M. Shinkai, "Functional magnetic particles for medical application," *Journal of Bioscience and Bioengineering*, vol.94, no. 6, pp. 606-613, 2002.

[187] C. Tsouris and T. C. Scott, "Flocculation of paramagnetic particles in a magnetic field," *Journal of Colloid and Interface Science*, vol.171, no. 2, pp. 319, 1995.

[188] R. J. Lewandowski, D. Wang, J. Gehl, B. Atassi, R. K. Ryu, K. Sato, A. A. Nemcek Jr, F. H. Miller, M. F. Mulcahy, L. Kulik, A. C. Larson, R. Salem, and R. A. Omary, "A comparison of chemoembolization endpoints using angiographic versus transcatheter intraarterial perfusion/MR imaging monitoring," *J Vasc Interv Radiol*, vol.18, no. 10, pp. 1249-57, Oct, 2007.

[189] K. J. Widder, R. M. Morris, G. Poore, D. P. Howard Jr , and A. E. Senyei, "Tumor remission in Yoshida sarcoma-bearing rts by selective targeting of magnetic albumin microspheres containing doxorubicin," *Proc Natl Acad Sci USA*, vol.78, no. 1, pp. 579-581, Jan, 1981.

[190] Hong Zhao, J. Gagnon, and U. O. Hafeli, "Process and formulation variables in the preparation of injectable and biodegradable magnetic microspheres," *Biomagnetic Research and Technology*, vol.5, 2007.

[191] M. A. D. Vente, J. F. W. Nijsen, T. C. de Wit, J.-H. Seppenwoolde, G. C. Krijger, P. R. Seevinck, A. Huisman, B. A. Zonnenberg, T. S. van den Ingh, and A. D. Van het Schip, "Clinical effects of transcatheter hepatic arterial embolization with holmium-166 poly(L: -lactic acid) microspheres in healthy pigs," *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, vol.35, no. 7, pp. 1259-71, Jul, 2008.

[192] Haitao Chen, A. D. Ebner, D. Bockenfeld, J. A. Ritter, M. D. Kaminski, Xianqiao Liu, D. Rempfer, and A. J. Rosengart, "A comprehensive in vitro investigation of a portable magnetic separator device for human blood detoxification," *Physics in Medicine and Biology*, vol.52, no. 19, pp. 6053-72, 2007.

[193] J. M. Llovet and J. Bruix, "Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival," *Hepatology*, vol.37, no. 2, pp. 429-42, Feb, 2003.

[194] R. C. Gaba , D. Wang, R. J. Lewandowski, R. K. Ryu, K. T. Sato, L. M. Kulik, M. F. Mulcahy, A. C. Larson, R. Salem, and R. A. Omary, "Four-dimensional Transcatheter Intraarterial Perfusion MR Imaging for Monitoring Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma: Preliminary Results," *J Vasc Interv Radiol*, vol.19, no. 11, pp. 1589-1595, 2008.

[195] A. W. Francis, "Wall effect in falling ball method for viscosity," *Physics*, vol.4, pp. 403-406, 1933.

[196] T. S. Seo, J. H. Oh, D. H. Lee, Y. T. Ko, and Y. Yoon, "Radiologic anatomy of the rabbit liver on hepatic venography, arteriography, portography, and cholangiography," *Invest Radiol*, vol.36, no. 3, pp. 186-92, Mar, 2001.

[197] Yu. I. Dikanskii, E. A. Achkasova, and N. G. Polikhronidi, "Diffraction Light-Scattering by structured magnetic liquids in shear flow," *Colloid Journal*, vol.57, no. 1, pp. 106-109, 1995.

[198] F. M. Creighton, R. C. Ritter, and P. Werp, "Focused magnetic navigation using optimized magnets for medical therapies," *INTERMAG Asia 2005: Digest of the IEEE International Magnetics Conference, 4-8 April 2005*, 2005, pp. 1253-4.

[199] D. Jiles. *Magnetism and magnetic materials*, Chapman and Hall, 1990.

[200] A. Bazergui, T. Bui-Quoc, A. Biron, G. McIntyre, and C. Laberge. *Résistance des Matériaux*, Montreal, Canada: Éditions de L'École Polytechnique de Montréal, 1993.

Annexe A : Article - Application of MRI Guidance Force for Navigation of Magnetic Catheters

A.1 Title page

MRI Navigation of Magnetic Catheters

Jean-Baptiste Mathieu[1], Gilles Soulez[2], Gilles Beaudoin[2], Sylvain Martel[1]

[1]NanoRobotics Laboratory, Department of Computer and Software Engineering and Institute of Biomedical Engineering, École Polytechnique de Montréal (EPM), Montréal (Québec) Canada.

[2]Department of Radiology, University of Montreal and CHUM-Notre Dame, 1560 Sherbrooke East, Montreal, Qc H2L 4M1, Canada

Statut : Article en attente de soumission au journal **Magnetic Resonance in Medicine** pour des raisons de dépôt de brevet.

A.2 Abstract

The use of MRI gradient coil actuation is studied in the context of magnetic catheter steering. A 2.5 mm magnetic sphere was fastened at the tip of a 5F catheter and a 4mm balloon catheter was filled with a magnetic fluid (Fe_3O_4 ferrofluid). Custom gradient coils were used to apply 100, 200 and 400 mT/m gradients on the catheters centered in a 1.5T scanner. The deflections were measured through camera image analysis and compared to the deflection of a Stereotaxis catheter. At 400 mT/m, the measured catheter deflections were 11 degrees for the 5F catheter ($F_{400mT/m}$ = 4.4mN) and 5 degrees for the balloon catheter ($F_{400mT/m} \approx$ 2.7mN). Deflections of 28 degrees were measured for the Stereotaxis catheter with a force of 8.8mN (applied using suspended

weights). Gradient coil actuation can be used to steer catheters and opens the door to new applications for MR guidance of endovascular procedures.

Keywords: MRI Gradient actuation, magnetic catheter steering

A.3 Introduction

The use of magnetic fields to guide medical devices inside the human body was first proposed in the 1950's [35]. Back then, permanent magnets were considered to remove foreign metallic objects from the body. The addition of modern medical imaging modalities and computer controlled actuation lead to the magnetic catheter navigation platforms proposed by Stereotaxis. Their magnetic tipped catheters can be steered using actuated external magnets [198]. Orientation of the catheters is controlled by computerized platform acting on the tilt angle of the external magnets. Proper corrective action is computed based on tracking information from X-ray projection images. Magnetic navigation allows reductions in the procedure and fluoroscopy times and increases the precison of the catheter placement [56,59,61,62].

Our approach is to use widespread MRI systems both for imaging of the tissues and for applying guidance forces on magnetic devices [26,149]. Typical applications would be catheter steering and magnetic drug delivery. In fact, MRI systems are able to apply forces on magnetic materials using their imaging gradient coils. The magnetic force $\boldsymbol{F_{mag}}$ (N) acting on a magnetized body is proportional to its magnetic moment $\boldsymbol{\mu}$ (A.m^2) and to the gradient of the magnetic field $\nabla \boldsymbol{B}$ (T/m) as shown in

$$\mathbf{F}_{\mathbf{mag}} = (\boldsymbol{\mu}.\nabla)\mathbf{B} = V(\mathbf{M}.\nabla)\mathbf{B} \tag{A.1}$$

In Eq. A.1, $\boldsymbol{M}$ (A/m) is the magnetization of the magnetic material and V (m^3) is its volume. The magnetization $\boldsymbol{M}$ of ferromagnetic materials first increases with the magnetic field until it reaches a plateau state called saturation magnetization. Once the

material is saturated, increasing the field value will not provide more magnetic force. Therefore, since magnetic materials become saturated in MRI systems with B_0 fields of 1.5T and higher, ways to increase the magnetic force are either to increase the volume of the ferromagnetic material or the amplitude of the magnetic field gradient $\nabla \boldsymbol{B}$.

The magnetic gradients available in MRI scanners are typically in the range of 40mT/m. When placed inside the bore of an MRI system, a magnetic material experiences no magnetic force when the gradient coils are not energized since $\nabla \boldsymbol{B} = 0$. The total gradient being the vector sum of each orthogonal component, by supplying adequate electric current to each gradient coil, one can apply a force on a magnetic material along any direction of space. We have reported the feasibility of this concept *in-vivo* in the pig model. Using control software interleaving tracking and steering, a wireless 1.5mm chrome steel bead was successfully stabilized, tracked and navigated into the carotid artery in cranial and caudal directions with an excursion of 4cm [149]. The bead reached terminal velocities between 10 and 13cm/s [150]. This experiment shows that displacement control of a ferromagnetic bead is possible within the constraints imposed both by a clinical MRI system and by the cardiovascular system. Furthermore, these initial results demonstrated the successful integration and synchronization of all hardware and software components within tight real-time constraints to provide a closed-loop scheme necessary to conduct automatic displacement control of magnetic bodies. The goal of this paper is to investigate if this concept can be adapted to induce a deflection on magnetic catheters to facilitate catheterization procedures.

A.4 Theory

A.4.1 Magnetic torques and magnetic materials

In the context of magnetic catheter steering, the bending moment (Torque) $\boldsymbol{T}$ is the sum of the $\boldsymbol{B}$ magnetic field induced torque $\boldsymbol{T_B}$ and the magnetic force induced torque $\boldsymbol{T_{Fmag}}$

$$\mathbf{T_B} = \boldsymbol{\mu} \times \mathbf{B} \tag{A.2}$$

$$\mathbf{T_{F_{mag}}} = \mathbf{L} \times \mathbf{F_{mag}} \tag{A.3}$$

$$\mathbf{T} = \mathbf{T_B} + \mathbf{T_{F_{mag}}} \tag{A.4}$$

where L is the leverage length of the magnetic force (Fig.A.1).

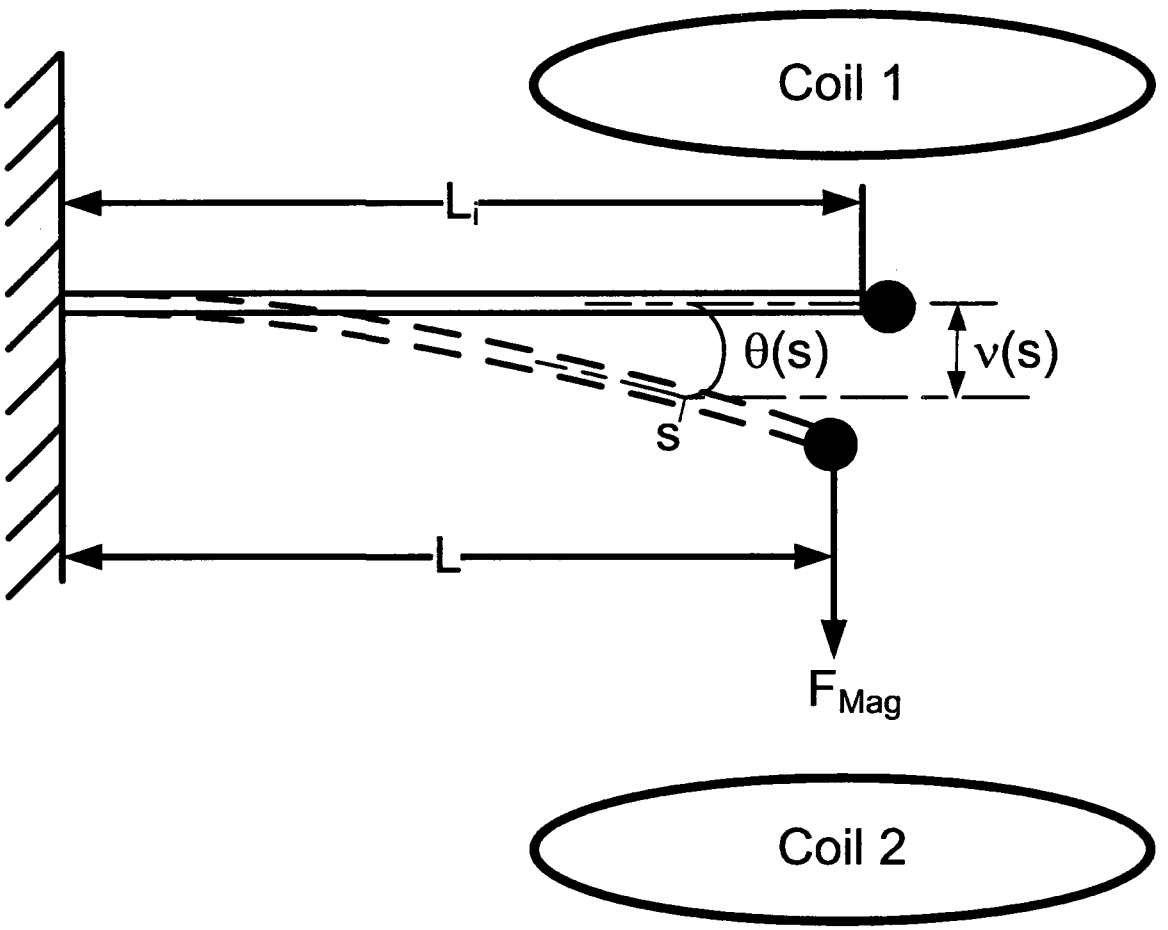


Figure A.1 : Schematic of the magnetic catheter deflection set-up.

The torque $\boldsymbol{T_B}$ works at lowering the energy of the system by reducing the angle between $\boldsymbol{\mu}$ and $\boldsymbol{B}$. There are two ways this can be done: a rotation of the magnetic body or a reorientation of its magnetic domains. Permanent (or hard) magnetic materials have high *BH* energy products and important hysteretic losses [199] which causes them to strongly resist magnetic domain reorganization. Therefore, they will rather rotate to follow the direction of the field rather than reorienting their magnetic domains. That is the reason why commercially available magnetic catheters rely on hard magnetic materials since they enable steering in the Stereotaxis' orientable field. Conversely, non-permanent (or soft) magnetic materials have low *BH* energy products and hysteretic losses [199] and will rather reorient their magnetic domains than rotating to follow the direction of the field. In MRI, the effect of Eq. A.2 on hard magnetic materials is predominant and causes them to stay aligned along the direction of the intense and constant $\boldsymbol{B_0}$ field and to strongly resist reorientation. Due to that phenomenon, MRI catheter steering should rather rely on soft magnetic materials than on hard magnetic materials. In fact, their magnetic domains reorient easily along the direction of $\boldsymbol{B_0}$ as the catheter deflects which constantly cancels $\boldsymbol{T_B}$ hence minimizing the parasitic effect of Eq. A.2 on the deflection ($\boldsymbol{T \approx T_{Fmag}}$).

A.4.2 Catheter deflection

As described in [57,200], the spatial configuration of the catheter is determined given its curvature along its length κ:

$$\kappa(s) = \frac{d\theta(s)}{ds} = \frac{d^2 v(s)}{ds^2} = \frac{T(s)}{E(s)I(s)} \tag{A.5}$$

where s is the arclength along the catheter curve, θ is the deflection angle, v is the deflection distance, E (MPa) is Young's modulus of the catheter material and I is the area moment of inertia of the catheter as given in

$$I=\frac{\pi}{4}\left(r_0^4-r_i^4\right) \tag{A.6}$$

where r_0 and r_i are respectively the outer and inner radiuses of the catheter.

From [200], in the case of Stereotaxis where $\boldsymbol{T=T_B}$, the deflection distance and angle at the tip of the catheter ($s=L_i$) are

$$|v|_{\max}=\frac{|\mu\times B|L_i^2}{2EI} \tag{A.7}$$

$$|\theta|_{\max}=\frac{|\mu\times B|L_i}{EI}=\frac{2|v|_{\max}}{L_i} \tag{A.8}$$

Where L_i is the total length of the catheter.

On the other hand, in the case of a soft magnetic material in MRI where the bending moment is $\boldsymbol{T\approx T_{Fmag}}$,

$$|v|_{\max}=\frac{F_{mag}L_i^3}{3EI}, \text{if L} \approx L_i \tag{A.9}$$

$$|\theta|_{\max}=\frac{F_{mag}L_i^2}{2EI}=\frac{3|v|_{\max}}{2L_i}, \text{if L} \approx L_i \tag{A.10}$$

Eq. A.9 and A.10 are derived for small deformations when the difference between L and L_i can be considered negligible. Therefore, they are not exact solutions as deflection increases since it causes the leverage length L of the magnetic force and hence the

bending moment T_{Fmag} to be reduced. The situation is made more complex since κ, ν and θ and T_{Fmag} are coupled. In fact, Eq. A.9 and A.10 could be expanded to deal with the distinction between L and L_i. Nevertheless, in this paper, it was decided not to take it into account since the cost of this simplification is only a lowered linearity of the data plot as deflection increases. Therefore, Eq. A.10 was used to calculate the deflection angles of the results section from the deflection distance that were measured. Practically, it does not change the list of parameters that influence catheter deflection (F_{mag}, catheter length, Young's modulus and area moment of inertia) and it only modifies their impact moderately. In the case of Eq. A.7 and A.8, these complications do not intervene since the bending moment is not a function of the distance L.

A.5 Methods

A.5.1 Gradient coil and MRI system

Two magnetic coils were set to form a Maxwell pair in order to apply horizontal magnetic gradients of 100, 200, 400mT/m along the z axis (longitudinal direction) of a 1.5T Siemens Avanto scanner (Siemens, Erlangen, Germany). The 400mT/m gradient amplitude represents a ten fold increase in gradient strength as compared to what is available with an Avanto scanner.

A.5.2 Catheter deflection

Catheter deflection distance was measured by image analysis of pictures taken before and during the application of the magnetic force. An MRI compatible camera (MRC systems GmbH, Heidelberg, Germany) was used to capture the images inside the Avanto scanner while a Nikon Coolpix 5700 camera (Nikon, Tokyo, Japan) was used for other image acquisitions.

A.5.3 Chrome steel sphere

A Terumo glidecath 5F catheter (OD = 1.64mm) was used for deflection measurements. The catheter was clamped between two aluminum plates and its free length L_i was set to 10cm. One 2.5mm chrome steel sphere (Salem specialty ball, Canton, CT, USA) was fastened at the tip of the catheter. Chrome steel is a soft magnetic material. Its saturation magnetization M_{sat} = 1.7T and magnetic moment $\mu=9.015x10^{-3}$A.m^2 were measured with a Vibrating Sample Magnetometer (Walker Scientific, Worcester, MA, USA). The tip of the catheter was centered inside the custom made gradient coil (Fig. A.2).

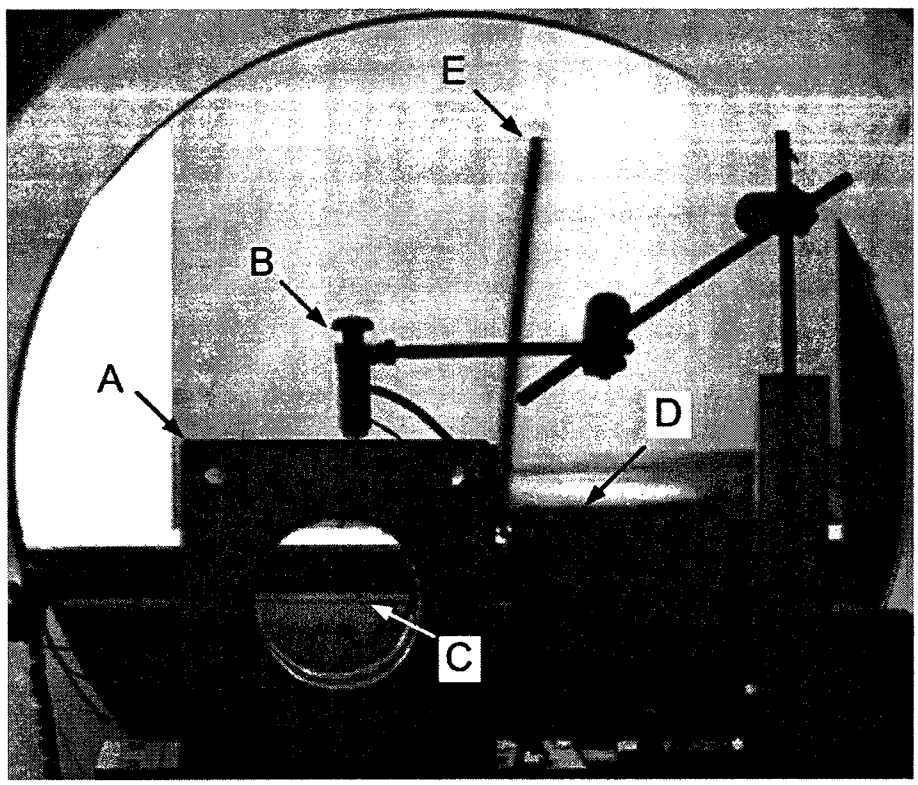


Figure A.2 : MRI catheter steering set-up.

The picture shows the Maxwell pair (A) inside the MRI bore. The MRI compatible camera (B) is held above the gradient coil by an adjustable stand. A catheter (C) (Terumo glidecath 5F with 2.5 mm chrome steel sphere) is held between two aluminum plates (D). The catheter's image as captured by the camera is projected on a screen behind the MRI bore (E).

A.5.3 Balloon catheter filled with ferrofluid

SuperParamagnetic Iron Oxides (SPIO) are MRI contrast agents based on magnetite nanoparticles suspended in a carrier fluid. The high sensitivity of MRI to the magnetic disturbances caused by these tiny magnetic particles allows the use of highly dilute SPIO suspensions to cause high contrast in images. On the other hand, ferrofluids are magnetic suspensions that are used in engineering applications (liquid seals for hard drives, liquid coolant for loudspeakers). Even though ferrofluids are also magnetic colloidal suspensions, they are available in much higher concentrations than SPIO agents. These magnetic fluids can also be used for magnetic deflection experiments and their saturation magnetization M_{sat} is typically between 0.01 and 0.02T. A balloon catheter (Cordis 5F 5 mm x 2 cm x 110cm) was filled with half a milliliter of ferrofluid (Ferrotec, San Jose, CA, USA) and placed in the same deflection set-up. The free length L_i of the catheter was set to 10cm from the clamping to the proximal end of the balloon.

A.5.4 Magnetic navigation catheter

The deflection of a Navistar® RMT (Biosense Webster, Inc., CA, USA) was measured for comparison purposes. The Navistar® catheter is specifically designed for magnetic navigation in conjunction with the Stereotaxis system. The maximum outer diameter of the catheter is 2.5mm and the last 7.7cm of it distal end (referred to as deflecting tip) are equipped with three hard magnets for magnetic manipulation and offer increased flexibility to maximize deflection. MRI steering of this catheter was not performed because the embedded hard magnets would have impaired the measurement as explained in the theoretical section. Since replacing the hard magnets embedded inside the Navistar® catheter by soft magnets would have altered its structural properties, it was decided to measure its deflection versus various weights (3.3mN, 6.2mN, 8.8mN). The free length L_i of the catheter was set to 7.7cm which is the length of the deflecting tip. The weights were fastened 1.25mm away from the distal tip.

A.6 Results

Table A.1 shows the gradients applied on the magnetic catheters in MRI and the weights applied on the Navistar catheter. Parentheses show the amplitude of the force the magnetic gradient force applied on the glidecath and balloon catheters.

Table A.1 : Loads applied on the catheters

	Load 1	Load 2	Load 3
Magnetic Glidecath	100mT/m (1.1mN)	200mT/m (2.2mN)	400mT/m (4.4mN)
Ferrofluid balloon	100mT/m (0.7mN)	200mT/m (1.4mN)	400mT/m (2.7mN)
Navistar RMT	3.3mN	6.2mN	8.8mN

Under the same gradient, the balloon catheter develops less magnetic force even though it is larger than the chrome steel sphere. In fact, the saturation magnetization of the ferrofluid is lower than the chrome steel sphere since a typical ferrofluid may contain by volume 5% magnetic solid, 10% surfactant and 85% carrier fluid. Figure A.3 shows the deflection of the catheters as recorded by the cameras. Despite a shorter free length, the deflection of the Navistar catheter is larger than the 5F and balloon catheter with roughly equivalent force. According to the regression line, which slope is larger than the 5F's and balloon's, for a similar force and length, this catheter will yield 2.2 and 3.25 times higher deflection angle respectively. This is caused by the fact that its more flexible deflecting tip allows enhanced deflection compared to the 5F and balloon catheters that maintain a constant stiffness over their whole length. From these results, one can conclude that catheters equipped with soft ferromagnetic tips can be deflected using magnetic gradients in MRI. There is room for optimization since, for a given catheter free length, the deflection can be enhanced using higher magnetic gradients, magnetic materials with higher magnetic properties, larger or more numerous magnetic tips and optimized catheters with flexible deflecting tips.

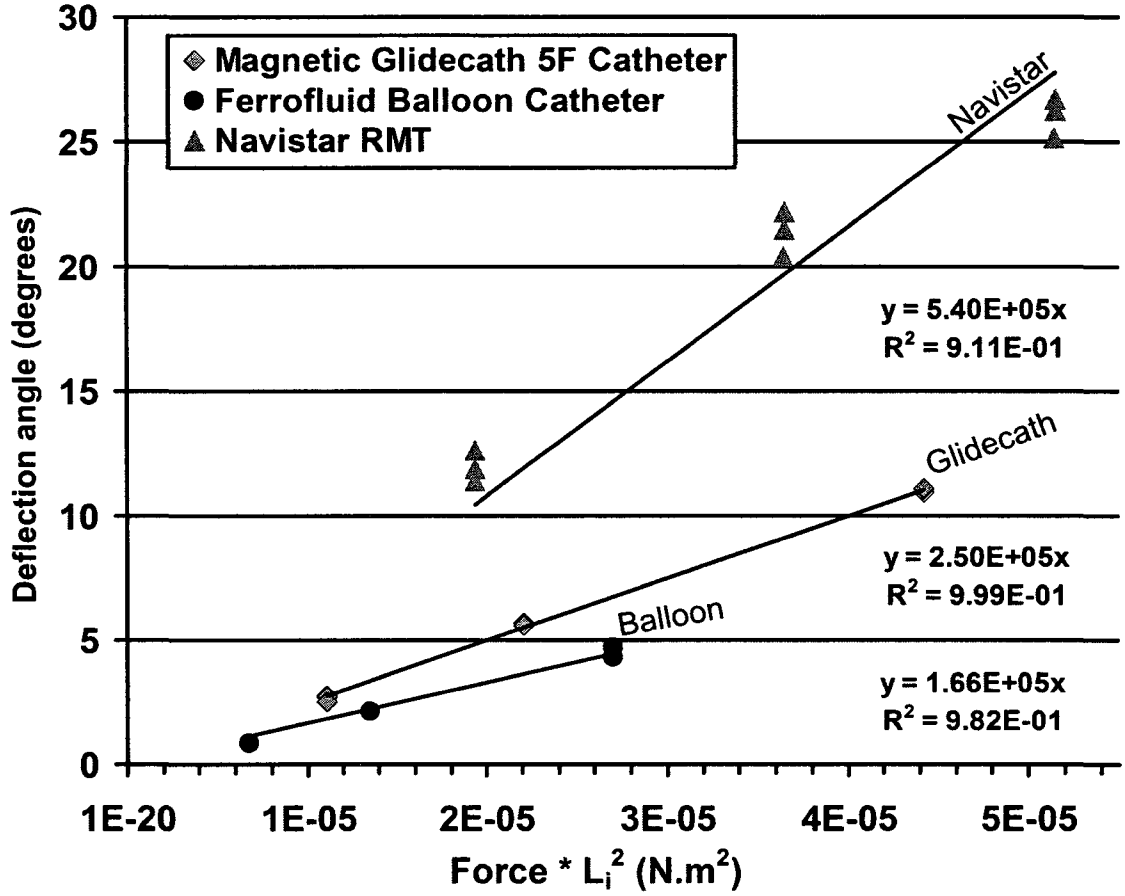


Figure A.3 : Deflection angles as a function of load for three different catheters.

The current experimental conditions yield deflection data that remains low when compared to other studies using Stereotaxis' dedicated system. In [58], deflections superior to 90 degrees were recorded. In [56], the rotation force applied on a 2mm long magnet that was embedded inside a 0.014" guidewire to obtain a deflection of 90 degrees was estimated at 0.56g (5.5mN). In order to obtain a similar deflection force with a chrome steel magnet this size, gradient amplitude on the order of 3000 to 4000mT/m would be required. Based on the regression lines obtained from our data and assuming the leverage length remains constant while deflection increases, gradients of 3300mT/m and 7000mT/m would be required for the glidecath and balloon catheters in order to achieve deflections of 90 degrees with the same magnetic tips as in the

experiments described in this paper. Increasing magnetic tip volume would allow significant reductions in gradient amplitude. For example, a 5.1mm diameter chrome steel sphere instead of the 2.5mm sphere used here will provide 8.5 times more deflection angle for the same gradient amplitude. Hence, in these conditions, 400mT/m would be sufficient to reach the 90 degrees deflection angle with the 5F catheter. Finally, it is expected that the use of a catheter equipped with a flexible distal end could lead to a 2 or 3 fold reduction in gradient amplitude according to the data gathered with the Navistar catheter.

A.7 Discussion

As demonstrated, MRI can be used not only for imaging but also to displace magnetic objects. For a given magnetic material, the magnetic force is proportional to the volume of the magnetic body and to the magnetic field gradient. The higher the magnetic force, the more a catheter can bend. Even though standard gradient coils can be used to displace magnetic objects [149,150], higher gradients are desirable in order to allow the magnetic body to be miniaturized [148]. Enhanced gradient coils providing amplitudes on the order of 400mT/m could allow catheters with optimized mechanical properties and large enough magnetic tips to achieve deflections close to 90 degrees. Nevertheless, it seems that tips as small as the ones embedded in the Stereotaxis catheters will require gradients in the order of 4T/m to achieve the same deflections. Even though MRI steering of magnetic catheters might appear to be limited in terms of achievable deflections or magnetic tip miniaturization when compared to those produced by Stereotaxis, the versatility, the noninvasiveness and the ubiquity of MRI scanners are strong assets of this technique. The effect of MRI catheter deflection on procedure duration has not been quantified yet and might prove to be significant even if catheter deflections were to remain lower than those achieved by Stereotaxis catheters.

Enhanced gradient coils will have to comply with FDA's slew rate limit of 3T/s in order to ensure safe operation [157]. For that purpose, longer rise time can be used for

this particular application. For example, a gradient coil with an amplitude of 400mT/m and with an arm of 0.7m would generate a maximum field of 280mT. In order to comply with FDA's limit, the minimum rise time should be 93ms. The expansion in the application potential of already widespread MRI systems is more than likely to justify the additional investment of enhanced gradient coils. In fact, applications of this technology are extremely promising. Catheter deflection can be used for RF or cryotherapy ablation, electrophysiology procedures and also to facilitate cumbersome catheterization procedures during neuro or peripheral embolization procedures. Catheter placement can benefit from the 3D imaging capabilities of MRI. As outlined in the result section, larger deflections can be made possible by developing higher amplitude gradient coils. Moreover, balloon catheters filled with ferrofluids can also be used for magnetic deflection. The major advantage of this approach is that they can then be emptied when imaging is performed in order to avoid major ferromagnetic artefacts to occur in the images. Nevertheless, their low magnetization would require larger gradient amplitudes than solid magnetic tips. MRI software and tracking sequences can be developed to transmit the deflection desired by the clinician from a haptic interface through the gradient coils of the MRI scanner to the magnetic tip of the catheter. Based on previous results [149],[26] it appears that MRI actuation could also be used for another application: propelling and tracking magnetic embolization agents towards a specific target. Our data showed that, if embedded in a magnetic carrier, embolizing particles could be steered in a particular branch of a bifurcation. Intelligent computer software could be used to process T2* MRI images that are very sensitive to magnetic particles, and track the position of the particle bolus *in vivo* and in real time as it has been done previously to navigate a metallic bead [149]. The availability of MR guidance enables simultaneous monitoring of liver and tumor perfusion that could become a very interesting imaging endpoint during embolization therapy [194].

A.8 Conclusion

These *in vitro* experiments on the feasibility of deflecting magnetic catheters in combination with previous results show that MRI systems can be used as a magnetic catheter navigation platform. This elegant approach would combine a steering magnetic force with the 3D and functional imaging capabilities of an MRI scanner. This fertile field of research and development could lead to potentially groundbreaking applications and enable a whole new array of therapeutic tools and applications for MRI guided interventional procedures.

A.9 Acknowledgments

This project is supported in part by a Canada Research Chair (CRC) in Micro/Nanosystem Development, Fabrication and Validation, the Canada Foundation for Innovation (CFI), the National Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC), Fonds Québécois de la Recherche sur la Nature et les Technologies (FQRNT) and the Government of Québec. The authors wish to thank Pr. Daniel Therriault for his assistance with the design of the experimental set-up for catheter deflection measurement, Mr. Pierre Pouponneau for his assistance in the MRI experiments and Vibrating Sample Magnetometer measurements, Hôpital Notre-Dame for allowing access to the MRI scanner and Biosense Webster Inc. for providing catheters.