



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΩΝ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ
ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΦΥΣΙΚΗΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΗ ΦΑΣΜΑΤΟΣ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗΣ ΗΛΕΚΤΡΟΜΑΓΝΗΤΙΚΗΣ
ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ ΜΕ ΜΕΤΑΛΛΙΚΑ ΝΑΝΟΣΩΜΑΤΙΔΙΑ

ΚΥΡΙΑΚΟΥ ΜΑΡΓΑΡΙΤΑ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ:
ΓΕΩΡΓΑΚΙΛΑΣ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ

ΑΘΗΝΑ, ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2021

**Προσομοίωση Φάσματος Απορρόφησης Ηλεκτρομαγνητικής
Ακτινοβολίας με Μεταλλικά Νανοσωματίδια**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΜΑΡΓΑΡΙΤΑ ΚΥΡΙΑΚΟΥ

Email: margaritakyriacou@gmail.com

Επιβλέπων καθηγητής:

A. Γεωργακίλας, Αναπληρωτής Καθηγητής

Εξεταστική Επιτροπή:

Γ. Τσιγαρίδας, Επίκουρος Καθηγητής

Β. Γιαννόπαπας, Αναπληρωτής Καθηγητής

Ημερομηνία Εξέτασης: 22/2/2021

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση της διπλωματικής μου εργασίας, θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου σε όσους συνέβαλαν στην εκπόνηση της.

Αρχικά, ευχαριστώ θερμά τον επιβλέπων καθηγητή μου, κ. Αλέξανδρο Γεωργακίλα, για την επιστημονική καθοδήγηση του, τις πολύτιμες συμβουλές και υποδείξεις του, και το ενδιαφέρον που επέδειξε καθ' όλη τη διάρκεια της συνεργασίας μας.

Επίσης, ευχαριστίες θα ήθελα να δώσω στον κ. Γεώργιο Τσιγαρίδα για την χρησιμοποίηση της άδειας του προγράμματος COMSOL Multiphysics που μου παρείχε, και την ανεκτίμητη συμβολή του στην εργασία μου. Χωρίς τη βοήθεια του, η πραγματοποίηση των υπολογιστικών προσομοιώσεων δεν θα ήταν εφικτή. Η επιμονή και η συνεχής υποστήριξη του ήταν καθοριστικές για την ολοκλήρωση της εργασίας.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω και στον υποψήφιο διδάκτορα κ. Γιώργο Καρελιώτη, για όλες τις επιστημονικές γνώσεις που μου παρείχε αλλά και για την άμεση ανταπόκριση του σε οποιαδήποτε πληροφορία χρειαζόμουν.

Δεν θα μπορούσα να παραλείψω την αδελφή (και συμφοιτήτρια) μου Ειρήνη, η οποία ήταν δίπλα μου σε κάθε βήμα, και την ευχαριστώ βαθιά για την ανυπολόγιστη βοήθεια και συμπαράσταση της.

Τέλος, οφείλω το πιο μεγάλο ευχαριστώ στους γονείς μου, Ανδρέα και Μάρω, για την άνευ όρων αγάπη και υποστήριξη τους, όπως και στην αδελφή μου Δημητριάνα που ήταν πάντα δίπλα μου.

© (2021) Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο. All rights Reserved. Απαγορεύεται η αντιγραφή, αποθήκευση και διανομή της παρούσας εργασίας, εξ ολοκλήρου ή τμήματος αυτής, για εμπορικό σκοπό. Επιτρέπεται η ανατύπωση, αποθήκευση και διανομή για σκοπό μη κερδοσκοπικό, εκπαιδευτικής ή ερευνητικής φύσης, υπό την προϋπόθεση να αναφέρεται η πηγή προέλευσης και να διατηρείται το παρόν μήνυμα. Ερωτήματα που αφορούν τη χρήση της εργασίας για κερδοσκοπικό σκοπό πρέπει να απευθύνονται προς το συγγραφέα. Οι απόψεις και τα συμπεράσματα που περιέχονται σ' αυτό το έγγραφο εκφράζουν το συγγραφέα και δεν πρέπει να ερμηνευτεί ότι αντιπροσωπεύουν τις επίσημες θέσεις του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο καρκίνος, μία από τις κυριότερες αιτίες θανάτου παγκοσμίως, έχει αναγκάσει την επιστημονική κοινότητα να εστιάσει στην εύρεση νέων θεραπειών, ιδανικά μη επεμβατικών. Μία από αυτές είναι και η φωτοθερμική θεραπεία (PTT) με χρήση νανοσωματιδίων (NPs), η οποία έχει βρεθεί στο προσκήνιο της έρευνας. Εφαρμόζεται συνδυαστικά με ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία, βελτιώνοντας την αποτελεσματικότητά τους, αλλά και ως αυτούσια θεραπεία. Πιο συγκεκριμένα, προσπίπτει ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία laser σε όγκο στον οποίο έχουν εισαχθεί νανοσωματίδια, μετατρέποντας την ενέργεια των φωτονίων, σε θερμική ενέργεια. Έτσι επιτυγχάνεται υπερθερμία τοπικά, η οποία προκαλεί κυτταρικό θάνατο ή βλάβη των καρκινικών κυττάρων και καθιστά τον όγκο ευαίσθητο στην ιοντίζουσα ακτινοβολία.

Εστιάζοντας στην υπερθερμία, και εκμεταλλευόμενοι την ιδιότητα των νανοσωματιδίων να απορροφούν την ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία, θα μελετηθεί στην παρούσα διπλωματική εργασία εκτενώς το φάσμα απορρόφησης των NPs. Μέσω δύο διαφορετικών υπολογιστικών προσομοιώσεων, στο Wolfram Mathematica και στο COMSOL Multiphysics, θα γίνει μελέτη δύο νανοδομών (νανοσφαιριδίου και νανοκελύφους) και σύγκριση τους με πειραματικά δεδομένα. Ακολούθως θα ερευνηθεί η αποτελεσματικότητα απορρόφησης τους, με βάση το είδος της δομής και του υλικού από το οποίο είναι κατασκευασμένα.

Με τρίτη προσομοίωση στο COMSOL, και χρησιμοποιώντας ως βάση τα αποτελέσματα για το φάσμα απορρόφησης, θα βρεθεί η μεταβολή της θερμοκρασίας σε καρκινικό όγκο με νανοσωματίδια, εφαρμόζοντας σε αυτόν μονοχρωματική δέσμη laser.

Συνοψίζοντας τα πιο πάνω, το αποτέλεσμα της εργασίας είναι η μοντελοποίηση της θεραπείας PTT με νανοσωματίδια, μέσω ενός πρωτοκόλλου για *in silico* μελέτη. Η υπολογιστική προσομοίωση όπως θα περιγραφεί, μπορεί να προηγηθεί μιας πειραματικής έρευνας ή κλινικής δοκιμής, ελαχιστοποιώντας τα σφάλματα και λάθη που μπορούν να προκύψουν, και βελτιστοποιώντας τη θεραπεία στην πράξη.

ABSTRACT

Cancer, one of the leading causes of death worldwide, has forced the scientific community to focus on finding new treatments, preferably non-invasive. One of them is photothermal therapy (PTT), with the use of nanoparticles (NPs), which has gained interest in the last decade. PTT can be used on its own, as a stand-alone treatment, or combined with radiotherapy or chemotherapy, which can significantly improve the RT or CTx efficacy. Specifically, incident electromagnetic radiation (laser) on the targeted tumor causes the conversion of the photon energy into heat. That leads to local hyperthermia, and therefore cellular damage or death, in addition to the radiosensitization of the cancerous tumor.

Focusing on the hyperthermic effect and taking the ability of the nanoparticles to absorb electromagnetic radiation into consideration, the present dissertation will extensively study the absorption spectrum of NPs. Through two different computer simulations, in Wolfram Mathematica and in COMSOL Multiphysics, two nanostructures (nanospheres and nanoshells) will be studied and compared with experimental data. Subsequently, their absorption efficiency will be calculated, based on the type of structure and the material from which they are made.

Afterwards, a third simulation developed through COMSOL will make use of the results of the absorption spectrum, in order to investigate the increase of temperature in the nanoparticle infused tumor through laser irradiation.

All of the above leads us to the final outcome, a protocol of nanoparticle-based PTT, via *in silico* simulation. The computer simulation, as it will be described, may precede an experimental study or clinical trial, minimizing errors and mistakes that may occur, and optimizing treatment in practice.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	IV
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	V
ABSTRACT	VI
ΛΙΣΤΑ ΣΧΗΜΑΤΩΝ	X
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	1
Βιολογικά φαινόμενα κατά την υπερθερμία:	2
Γιατί υπερθερμία συνδυαστικά με ακτινοθεραπεία;.....	3
ΥΠΕΡΘΕΡΜΙΑ: ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΚΑΙ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ ΣΗΜΕΡΑ	5
Κλινικές μέθοδοι εφαρμογής υπερθερμίας:.....	5
Τρόποι παραγωγής ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας:	6
Treatment planning/Κλινική εφαρμογή	7
ΤΟ ΜΕΛΛΟΝ: ΥΠΕΡΘΕΡΜΙΑ ΜΕ ΝΑΝΟΣΩΜΑΤΙΔΙΑ	11
Νανοςωματίδια στα βιολογικά συστήματα.....	12
ΘΕΩΡΙΑ ΜΙΕ	15
ΦΑΣΜΑ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ ΓΙΑ NANOSPHERES ΚΑΙ NANOSHELLS ΜΕ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΩΝ MATHEMATICA ΚΑΙ COMSOL	20
Wolfram Mathematica	20
COMSOL Multiphysics	21
Σύγκριση αποτελεσμάτων των δύο προσομοιώσεων με αντίστοιχες έρευνες	23
• “Photo-Thermal Tumor Ablation in Mice Using near Infrared-Absorbing Nanoparticles.” O’Neal et al., 2004 ²⁷	23
• “Selective laser photo-thermal therapy of epithelial carcinoma using anti-EGFR antibody conjugated gold nanoparticles” El-Sayed et al., 2006 ⁴⁹	32
ΜΕΛΕΤΗ ΚΑΙ ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΤΩΝ IN SILICO ΠΕΙΡΑΜΑΤΩΝ	38

ΜΕΛΕΤΗ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΩΝ ΥΛΙΚΩΝ ΣΕ NANOSHELLS	48
ΕΥΡΕΣΗ ΘΕΡΜΟΚΡΑΣΙΑΣ ΣΕ ΣΤΟΧΟ ΝΑΝΟΣΩΜΑΤΙΔΙΩΝ ΟΠΟΥ ΠΡΟΣΠΙΠΤΕΙ ΔΕΣΜΗ LASER, ΜΕ ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΗ ΣΤΟ COMSOL	58
ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΦΩΤΟΘΕΡΜΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΡΤΤ ΜΕ ΝΑΝΟΣΩΜΑΤΙΔΙΑ	62
Περιγραφή διαδικασίας	62
Ενδεικτικό πείραμα προσομοίωσης.....	64
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	71
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ	74
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	78

ΛΙΣΤΑ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Figure 1. Απόκριση του όγκου σε RT καθώς και σε RT plus HT σε έρευνα που έγινε σε κακοήθες μελάνωμα. ⁵	4
Figure 2. Τρόποι σύζευξης ⁹	7
Figure 3 - Συσκευή υπερθερμίας η οποία χρησιμοποιείται στο Αρεταίειο νοσοκομείο και λειτουργεί στα μικροκύματα (433 MHz)	8
Figure 4. Ενδοϊστική υπερθερμία σε καρκίνο του μαστού με εφαρμογή 2 θερμομέτρων και άλλων 5 ηλεκτροδίων.	9
Figure 5: (a) Διάφορες δομές και μεγέθη νανοσωματιδίων χρυσού	11
Figure 6. (A) Αριθμός NPs ανα μέγεθος κυστιδίων (B)-(F) Εικόνες TEM από NPs μεγεθών 14nm-100nm, παγιδευμένα εντός κυστιδίων στο κυτταρόπλασμα ²⁴	13
Figure 7 - Συσσώρευση των νανοσωματιδίων σε καρκινικό ιστό, μέσω του φαινομένου EPR ²⁸	14
Figure 8 - Σχηματική αναπαράσταση του φαινομένου SPR ³⁰	15
Figure 9 - Αναπαράσταση της σκέδασης φωτός από nanoshell.....	18
Figure 10 - Μοντελοποίηση νανοσφαιριδίου με πυρήνα χρυσού	22
Figure 11 - Γεωμετρία συμπεριλαμβανομένης στρώσης νερού και PML	22
Figure 12 - Μοντελοποίηση nanoshell (στο κέντρο πυρήνας, και εξωτερικά η επίστρωση χρυσού) .	22
Figure 13 - Όλη η γεωμετρία nanoshell, με την επίστρωση νερού και PML.....	22
Figure 14 –Μέτρηση του μέσου μεγέθους των καρκινικών όγκων (25 στο σύνολο) την πρώτη μέρα θεραπείας, και μετά από 10 ημέρες. Στην ομάδα που χρησιμοποιήθηκαν νανοσωματίδια για εφαρμογή PTT, οι όγκοι υποχώρησαν τελείως στις 10 ημέρες.....	24
Figure 15 - Γραφική παράσταση του φάσματος απορρόφησης, συναρτήσει του μήκους κύματος και του πάχους του εξωτερικού φλοιού από χρυσό (ο πυρήνας έχει σταθερή διάμετρο 110nm)......	25
Figure 16 - Φάσμα σκέδασης, απορρόφησης και συνολικής εξασθένησης της δέσμης για d=126nm	26
Figure 17 – Φάσμα Απορρόφησης μέσω Mathematica.....	26
Figure 18 - Φάσμα σκέδασης, απορρόφησης και συνολικής εξασθένησης της δέσμης για d=128nm	27
Figure 19 - Φάσμα απορρόφησης.....	28

Figure 20 - Φάσμα σκέδασης, απορρόφησης και συνολικής εξασθένησης της δέσμης για $d=130\text{nm}$	29
Figure 21 - Φάσμα απορρόφησης.....	29
Figure 22 - Φάσμα απορρόφησης AuNP για $d=40\text{nm}$	34
Figure 23 - Πιστοποιητικό ανάλυσης των AuNPs για $d=10\text{nm}$	40
Figure 24 - Φάσμα απορρόφησης nanoComposix.....	41
Figure 25 - Φάσμα απορρόφησης COMSOL	41
Figure 26 - Φάσμα απορρόφησης Mathematica	41
Figure 27 - Πίνακας αποτελεσμάτων COMSOL για μέγιστη απώλεια ενέργειας της δέσμης	41
Figure 28 - Φάσμα Απορρόφησης συναρτήσει της διαμέτρου d και του μήκους κύματος λ	43
Figure 29 - Φάσμα Q_{ext} , Q_{abs} , Q_{sca} για $d=10\text{nm}$	44
Figure 30 - Φάσμα Q_{ext} , Q_{abs} , Q_{sca} για $d=30\text{nm}$	44
Figure 31 - - Φάσμα Q_{ext} , Q_{abs} , Q_{sca} για $d=50\text{nm}$	44
Figure 32 - Φάσμα Q_{ext} , Q_{abs} , Q_{sca} για $d=60\text{nm}$	44
Figure 33 - Φάσμα Q_{ext} , Q_{abs} , Q_{sca} για $d=80\text{nm}$	44
Figure 34 - Φάσμα Q_{ext} , Q_{abs} , Q_{sca} για $d=100\text{nm}$	44
Figure 35 - Φάσμα απορρόφησης με $d_1=40\text{nm}$	46
Figure 36 - Q_{ext} , Q_{abs} , Q_{sca} για $d_1=40\text{nm}$ και $d_l=5\text{nm}$	47
Figure 37 - Φάσμα απορρόφησης nanoshell SiO ₂ -Ag, με $d_1=70\text{nm}$	49
Figure 38 - Q_{ext} , Q_{abs} , Q_{sca} για $d_1=70\text{nm}$ και $d_l=5\text{nm}$	49
Figure 39 - Φάσμα απορρόφησης nanoshell SiO ₂ -Au, με $d_1=70\text{nm}$	50
Figure 40 - Q_{ext} , Q_{abs} , Q_{sca} για $d_1=70\text{nm}$ και $d_l=6\text{nm}$	50
Figure 41 - Φάσμα απορρόφησης nanoshell TiO ₂ -Au, με $d_1=70\text{nm}$	51
Figure 42 - Q_{ext} , Q_{abs} , Q_{sca} για $d_1=70\text{nm}$ και $d_l=6\text{nm}$	51
Figure 43 - Φάσμα απορρόφησης nanoshell Ag-Au, με $d_1=70\text{nm}$	52
Figure 44 - - Φάσμα απορρόφησης nanoshell Ag-Au, με $d_1=40\text{nm}$	53
Figure 45 - Φάσμα απορρόφησης nanoshell Si-Au, με $d_1=70\text{nm}$	54
Figure 46 - Q_{ext} , Q_{abs} , Q_{sca} για $d_1=70\text{nm}$ και $d_l=6\text{nm}$	54
Figure 47 - Q_{abs} για Ti-Au με $d_1=40\text{nm}$	55

Figure 48 - Qabs για Ti-Au με $d_1=70$ nm	55
Figure 49 - Qabs για Ti-Au με $d_1=40$ nm	56
Figure 50 - Qabs για Ti-Au με $d_1=70$ nm	56
Figure 51 - Προσομοίωση όγκου-στόχου στο COMSOL	59
Figure 52 - Πίνακας παραμέτρων COMSOL	60
Figure 53 - Κατανομή θερμοκρασίας σε όγκο με NPs SiO ₂ -Au	61
Figure 54 - Qabs για $d_1=40$ nm και $2 < d_l < 12$ nm	65
Figure 55 - Qabs για $d_1=60$ nm και $2 < d_l < 12$ nm	65
Figure 56 - Qabs για $d_1=80$ nm και $2 < d_l < 12$ nm	65
Figure 57 - Qabs για $d_1=100$ nm και $2 < d_l < 12$ nm	65
Figure 58 - Qabs για $d_1=120$ nm και $2 < d_l < 12$ nm	65
Figure 59 - Qabs για $d_1=80$ nm και $d_l=6$	66
Figure 60 - Απώλεια ενέργειας, συναρτήσει του μήκους κύματος	67
Figure 61 - Πίνακας τιμών της απώλειας ενέργειας της δέσμης συναρτήσει του μήκους κύματος ...	67
Figure 62 – Πίνακας τιμών της απώλειας ενέργειας, μεγαλύτερης ακρίβειας	68
Figure 63 - Χαρακτηριστικές παράμετροι που δόθηκαν για το NP και την δέσμη laser.....	69
Figure 64 - Κατανομή της θερμοκρασίας στην επιφάνεια για $t_{on}=5$ sec	69
Figure 65 - Ισοθερμικές επιφάνειες για $t_{on}=5$ sec	69
Figure 66 - Κατανομή της θερμοκρασίας στην επιφάνεια για $t_{on}=4$ sec	70
Figure 67 - Ισοθερμικές επιφάνειες για $t_{on}=4$ sec	70

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι ευεργετικές δράσεις της θερμότητας στο ανθρώπινο σώμα είναι γνωστές από αρχαιοτάτων χρόνων, όπου εφαρμόζοντας στο ανθρώπινο σώμα σχετικά υψηλές θερμοκρασίες προσπαθούσαν να θεραπεύσουν ασθένειες, ανίατες και μη, καθώς και να ανακουφίσουν τους πόνους, εφόσον η θερμότητα προκαλεί αύξηση της κυκλοφορίας του αίματος και της αγγειοδιαστολής¹. Η αυξημένη θερμοκρασία στο σώμα (που δεν οφείλεται σε πυρετό) σήμερα ορίζεται ως υπερθερμία.

Αυστηρά ορισμένη, υπερθερμία (ΗΤ) είναι η αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος, τοπικά ή σε όλο το σώμα, για τιμές μεγαλύτερες από αυτές που ορίζονται από το θερμορυθμιστικό μηχανισμό του σώματος και για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα, της τάξης ωρών. Η αύξηση αυτή αντιστοιχεί σε τιμές θερμοκρασίας που κυμαίνονται από 41°C μέχρι και 45°C². Στο συγκεκριμένο εύρος θερμοκρασίας, παρατηρούνται διάφορα βιολογικά φαινόμενα στα κύτταρα τα οποία θα αναλυθούν εκτενέστερα παρακάτω, τα οποία δεν συμπεριλαμβάνουν τη θερμοκαυτηρίαση, την απανθράκωση κ.ά αφού τα φαινόμενα αυτά αφορούν θερμοκρασίες μεγαλύτερες των 50°C.

Η υπερθερμία τα τελευταία χρόνια έχει μπει δυναμικά στο προσκήνιο σε ένα πολύ σημαντικό τομέα, στην θεραπεία του καρκίνου. Συνήθως εφαρμόζεται συνδυαστικά με άλλες θεραπείες, όπως η ακτινοθεραπεία (RT) και η χημειοθεραπεία, και σπανίως ως αυτοτελή θεραπεία (όπου στην περίπτωση αυτή οι θερμοκρασίες μπορούν να φτάσουν μέχρι και 48°C³). Αυτό οφείλεται στο ότι τις τελευταίες δεκαετίες μέσω ερευνών (μερικές εκ των οποίων θα συζητηθούν πιο κάτω) έχει διαπιστωθεί πειραματικά η σημαντική επίδραση που έχει στα καρκινικά κύτταρα. Στις θερμοκρασίες που αναφέρθηκαν, παρατηρήθηκε ότι προκαλούνται βλάβες, μη αναστρέψιμες συνήθως, στα κακοήθη κύτταρα, τα οποία στην περίπτωση της ακτινοβολίας γίνονται πιο ευαίσθητα και κατά τη χημειοθεραπεία το αντικαρκινικό φάρμακο διαχέεται και απορροφάται από τον όγκο πιο εύκολα³.

Βιολογικά φαινόμενα κατά την υπερθερμία:

Οι αλλαγές που παρατηρούνται σε κυτταρικό επίπεδο δεν εξαρτώνται μόνο από τη θερμοκρασία στην οποία έχουν εκτεθεί τα κύτταρα, αλλά και από το χρόνο έκθεσης.

Δηλαδή για θερμοκρασίες μέχρι και 45°C παρατηρείται αύξηση της ενζυματικής δράσης και τερματισμός της στο όριο αυτό ¹, και από 45°C και πάνω προκαλείται πήξη και αλλοίωση των πρωτεϊνών για έκθεση που διαρκεί 1-2 ώρες ⁴ καθώς και απόπτωση (προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος) των κυττάρων, διαδικασία που είναι φυσιολογική για τα υγιή κύτταρα αλλά στα καρκινικά δεν συμβαίνει.

Οι καρκινικοί όγκοι τείνουν να έχουν κακή κυκλοφορία του αίματος, και κατά συνέπεια είναι πιο ευαίσθητοι σε μεταβολές της θερμοκρασίας. Αυτό συμβαίνει γιατί αυξάνοντας τη θερμοκρασία, η κυκλοφορία του αίματος στους υγιείς ιστούς αυξάνεται, με αποτέλεσμα η θερμότητα να διαχέεται πιο εύκολα στο υπόλοιπο σώμα και να μην φτάνει σε επίπεδα τοξικά για τον ιστό, πράγμα που δεν συμβαίνει με τους καρκινικούς ιστούς, αφού δεν μπορούν να διαθέσουν άμεσα τη θερμότητα αλλού, και η θερμοκρασία φτάνει σε επίπεδα που βλάπτουν τα καρκινικά κύτταρα.

Στο μικροπεριβάλλον ενός καρκινικού κυττάρου το pH είναι χαμηλό, επειδή στα κύτταρα αυτά μέσω της γλυκόλυσης, παράγεται πολύ περισσότερο γαλακτικό οξύ το οποίο και συσσωρεύεται. Το όξινο εξωκυττάριο περιβάλλον καθιστά τα κακοήθη καρκινικά κύτταρα που εκτίθενται σε υψηλές θερμοκρασίες, πιο ευαίσθητα στην ακτινοβολία που θα δεχθούν, αφήνοντας τα υπόλοιπα κύτταρα σχεδόν ανεπηρέαστα στις θερμοκρασίες για τις οποίες εφαρμόζεται η υπερθερμία.

Όσα μέχρι τώρα αναφέρθηκαν, σε συνδυασμό με το ότι τα καρκινικά κύτταρα είναι υποξικά (που τα κάνει θερμοευαίσθητα αλλά ανθεκτικά στην ακτινοβολία) αλλά και το ότι η θεραπεία αυτή δεν επιφέρει περαιτέρω τοξικότητα, καθιστούν την υπερθερμία σε συνδυασμό με την ακτινοθεραπεία ένα σημαντικό όπλο στη θεραπεία διαφόρων καρκίνων.

Επίσης κατά την υπερθερμία παρατηρείται το φαινόμενο της θερμοανθεκτικότητας· τα κύτταρα που θερμαίνονται υπόκεινται ουσιαστικά σε θερμικό σοκ και ως αποτέλεσμα παρατηρείται επαγωγή πρωτεϊνών θερμικού σοκ (HSP), οι οποίες προστατεύουν το κύτταρο από περαιτέρω θερμότητα. Γενικά στην κλινική εφαρμογή δεν αποτελεί πρόβλημα το φαινόμενο αυτό, καθώς ο μόνος περιορισμός που επιβάλλει είναι να περάσουν κάποιες ώρες (48-72) μέχρι την επόμενη θεραπεία, ούτως ώστε η αντίσταση στη θερμότητα που δημιουργήθηκε εντός των κυττάρων να είναι σε τέτοια επίπεδα ώστε να μπορεί να εφαρμοστεί ξανά υπερθερμία. ^{3,5}

Γιατί υπερθερμία συνδυαστικά με ακτινοθεραπεία;

Σχετικές έρευνες που έγιναν σε μερικά είδη καρκίνων, ενισχύουν τα πιο πάνω στην περίπτωση συνδυασμού ακτινοθεραπείας με υπερθερμία. Συγκεκριμένα σε μελέτη⁶ που έγινε σε μεταστατικό καρκίνο (στάδιο 4) στους λεμφαδένες, σε ασθενείς με καρκίνους κεφαλής και λαιμού¹ η διαφορά μεταξύ των αποτελεσμάτων στον τοπικό έλεγχο της νόσου², με χρήση RT plus HT έναντι RT, ήταν αξιοσημείωτη. Στα 5 χρόνια παρακολούθησης των ασθενών, η συνδυαστική χρήση των δύο θεραπειών (RT plus HT) επέφερε τοπικό έλεγχο της τάξης του 68,6% εν αντιθέσει με τη χρήση μόνο ακτινοθεραπείας όπου το ποσοστό ήταν 24,2%. Επίσης στην ίδια έρευνα αποδείχτηκε ότι εντός τριών μηνών, η εξαφάνιση του όγκου σε ασθενείς που έγινε χρήση ακτινοθεραπείας ήταν 40,9%, ενώ στις περιπτώσεις ακτινοθεραπείας και υπερθερμίας το ποσοστό έφτασε το 83,3%. Εν τέλει το αποτέλεσμα ήταν η πιθανότητα επιβίωσης των ασθενών στους οποίους εφαρμόστηκε και υπερθερμία να φτάσει το 53% αντί του 0% στα 5 χρόνια που διήρκησε η έρευνα.

Σε έρευνα⁷ που πραγματοποιήθηκε για σύγκριση της ακτινοθεραπείας με την ακτινοθεραπεία με υπερθερμία για καρκίνους στην περιοχή της πυέλου (λεκάνης), όπως καρκίνος του ορθού, του τραχήλου της μήτρας και της ουροδόχου κύστης, τα αποτελέσματα ήταν και εδώ ενθαρρυντικά. Συγκεκριμένα, η πλήρης ανταπόκριση του όγκου στη θεραπεία (complete response) ήταν 39% για ακτινοθεραπεία και 55% για ακτινοθεραπεία σε συνδυασμό με υπερθερμία. Η μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα χρησιμοποιώντας υπερθερμία παρατηρήθηκε στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, όπου τα ποσοστά της πλήρους ανταπόκρισης του όγκου ήταν 57% για RT και 83% για RT plus HT.

Επίσης το 2005 μελετήθηκαν επιφανειακοί όγκοι σε βάθος μικρότερο των 3cm σε ασθενείς, όπου τα αποτελέσματα της πλήρους ανταπόκρισης του όγκου ήταν: στην ομάδα που δέχθηκαν μόνο ακτινοβολία, 42%, ενώ στους υπόλοιπους που εφαρμόστηκε και υπερθερμία, 66%. Αξιοσημείωτο γεγονός αποτέλεσε ότι όσοι ασθενείς είχαν δεχτεί και στο παρελθόν ακτινοβολία, τα αντίστοιχα αποτελέσματα παρουσίαζαν μεγαλύτερο χάσμα, ήταν 23,5% (RT) και 68,2% (RT plus HT).⁸

¹ Καρκίνοι οι οποίοι βρίσκονται στην περιοχή της στοματικής κοιλότητας και του λάρυγγα, εξαιρουμένων των καρκίνων που βρίσκονται στον εγκέφαλο, τα μάτια, και το δέρμα.

² Τοπικός έλεγχος: Σταθεροποίηση της ανάπτυξης του όγκου ή και συρρίκνωση του

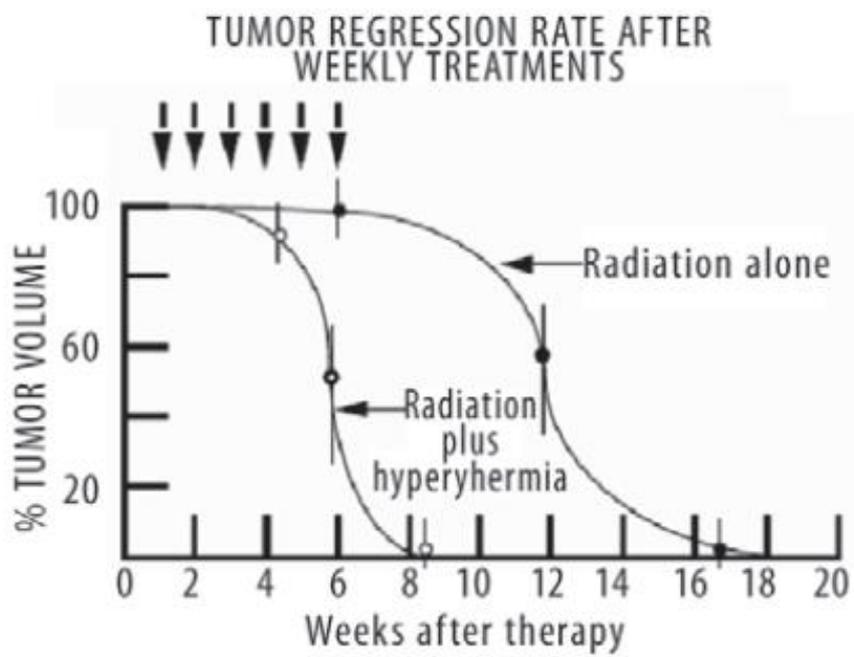


Figure 1. Απόκριση του όγκου σε RT καθώς και σε RT plus HT σε έρευνα που έγινε σε κακοήθες μελάνωμα.⁵

ΥΠΕΡΘΕΡΜΙΑ: ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΚΑΙ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ ΣΗΜΕΡΑ

Κλινικές μέθοδοι εφαρμογής υπερθερμίας:

Υπάρχουν διαφορετικά είδη υπερθερμίας, όπως και τεχνικές εφαρμογής της οι οποίες ποικίλουν. Η επιλογή της κάθε μεθόδου εξαρτάται από το μέγεθος του όγκου, το είδος του, καθώς και το βάθος στο οποίο βρίσκεται.⁵

- Τοπική υπερθερμία: θέρμανση μικρών συνήθως όγκων, όπου η πρόσβαση σε αυτούς είναι εύκολη. (καρκίνοι κεφαλής-λαιμού, υποτροπές επιφανειακών όγκων, καρκίνος μαστού, καρκίνος οισοφάγου)
 - Επιφανειακή υπερθερμία: εφαρμόζεται σε όγκους που βρίσκονται έως και 4 cm από την επιφάνεια του δέρματος.
 - Ενδοκοιλιακή υπερθερμία: για όγκους που βρίσκονται κοντά σε κοιλότητες του σώματος (ορθό, οισοφάγος, τράχηλος μήτρας), και η πρόσβαση σε αυτούς επιτυγχάνεται μέσω εισαγωγής καθετήρα.
 - Ενδοϊστική υπερθερμία: στην περίπτωση αυτή οι όγκοι είναι βαθύτεροι, και έτσι χρησιμοποιώντας τεχνικές βραχυθεραπείας (καθετήρες ή μεταλλικές βελόνες) γίνεται εφικτή η τοποθέτηση μικρών κεραιών, ηλεκτροδίων ή της οποιασδήποτε πηγής θερμότητας που πρόκειται να χρησιμοποιηθεί.
- Περιφερική υπερθερμία: Όταν ο σκοπός είναι η θέρμανση ενός μεγαλύτερου μέρους του σώματος, όπως ένα άκρο, μια ολόκληρη περιοχή (πχ πύελος) ή κάποια όργανα. Συνήθως στην περίπτωση αυτή ο όγκος είναι μη εγχειρήσιμος και μεγάλος. (καρκίνος του τραχήλου της μήτρας, της ουροδόχου κύστης, του προστάτη, των ωοθηκών)
 - Διεγχειριτική υπερθερμία: Γίνεται απευθείας θέρμανση του όγκου, καθώς ενόσω χειρουργείται ο ασθενής, ο όγκος εκτίθεται άμεσα στην ενέργεια που θα του εναποτεθεί. (με μικροκύματα ή ραδιοσυχνότητες)
 - Υπερθερμική διάχυση: Μέρος του αίματος του ασθενή αφαιρείται, θερμαίνεται και διαχέεται ξανά στην περιοχή που θέλουμε να αυξήσουμε τη θερμοκρασία της. Συνήθως γίνεται συνδυαστικά με χημειοθεραπεία, χορηγώντας το αντικαρκινικό φάρμακο στο αίμα.

- Εν τω βάθει: Όγκοι που βρίσκονται σε βάθος άνω των 4cm, θερμαίνονται εξωτερικά, καθώς το μέσο ακτινοβολήσης δεν εισέρχεται ούτε μέσω δέρματος αλλά ούτε και ιστών.
- Ολόσωμη υπερθερμία: Σε ασθενείς οι οποίοι έχουν μεταστατικό καρκίνο (όπως μελάνωμα, σάρκωμα μαλακών μορίων, καρκίνο των ωοθηκών) η ολόσωμη υπερθερμία αποτελεί μια ελπίδα. Η θερμοκρασία εδώ δεν ξεπερνά τους 42°C και επιτυγχάνεται με τοποθέτηση του ασθενούς σε θερμικό θάλαμο, σε ελεγχόμενο θερμό λουτρό, με χρήση κουβερτών ζεστού νερού και έκθεση σε ακτινοβολία UV.

Τρόποι παραγωγής ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας:

Η ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία χρησιμοποιείται συνήθως σε εφαρμογές τοπικής και περιφερικής υπερθερμίας. Αναλόγως του ηλεκτρονικού τρόπου υλοποίησης που θα επιλέξει ο κατασκευαστής της συσκευής που θα χρησιμοποιηθεί, υπάρχουν και τέσσερα είδη σύζευξης. Η απορρόφηση της παραγόμενης ενέργειας από το όγκο είναι ουσιαστικά η δύναμη σύζευξης η οποία διαφέρει αναλόγως του είδους της. Έτσι τα είδη σύζευξης (ξεκινώντας από την πιο αδύναμη μέχρι την πιο ισχυρή) είναι⁹:

- η επαγωγική σύζευξη
- η σύζευξη ακτινοβολίας,
- η χωρητική σύζευξη
- γαλβανική σύζευξη

Όσο πιο αδύναμη είναι η σύζευξη, τόσο πιο δύσκολο είναι να καθοριστεί η ενέργεια που δέχεται ο όγκος, αφού η ενέργεια που απορροφάται είναι πολύ πιο λίγη από αυτή που παράγεται και αυτό καθιστά την επαγωγική σύζευξη δύσκολη στην εφαρμογή. Παρόλα αυτά μπορεί να συνδυαστεί με άλλες τεχνικές όπως τα **μεταλλικά νανοσωματίδια**, θερμαίνοντας τον όγκο εκ των έσω, πιο εύκολα και κυρίως πιο στοχευμένα. Πιο κάτω θα επικεντρωθούμε σε αυτή τη μέθοδο αύξησης της θερμοκρασίας.

Η σύζευξη ακτινοβολίας χρησιμοποιείται συνήθως στις περιπτώσεις επιφανειακής, ενδοκοιλιακής και ενδοϊστικής υπερθερμίας. Ουσιαστικά μέσω μίας κεραίας εκπέμπονται τα παραγόμενα ηλεκτρομαγνητικά κύματα τα οποία φτάνουν στον καρκινικό ιστό μέσω καθετήρα (ή και χωρίς αν ο όγκος βρίσκεται εξωτερικά στο σώμα).



Figure 2. Τρόποι σύζευξης⁹

Η πιο ισχυρή, η γαλβανική σύζευξη, μοιάζει ένας καλός τρόπος επίλυσης του προβλήματος της δοσιμετρίας, καθότι προσεγγιστικά όλη η ενέργεια που παράγεται, απορροφάται από τον όγκο. Έτσι ο έλεγχος της δόσης μπορεί να γίνεται απευθείας με τον έλεγχο της ενέργειας που παράγεται από τη συσκευή. Αυτό πρακτικά δεν ευσταθεί όμως γιατί η θερμότητα που μεταφέρεται στον όγκο εξαπλώνεται και στους γύρω ιστούς μέσω της κυκλοφορίας του αίματος και έτσι η θερμοκρασία δεν μένει η ίδια στο σημείο που μας ενδιαφέρει. Συνεπώς ακόμα και σε αυτή τη περίπτωση είναι απαραίτητη η μέτρηση της θερμοκρασίας ανά τακτά χρονικά διαστήματα, ή ακόμα καλύτερα σε πραγματικό χρόνο. Η γαλβανική σύζευξη είναι μια καλή λύση για μη επιφανειακούς όγκους, αλλά λόγω της ισχυρής απορρόφησης ενέργειας από το βιολογικό ιστό υπάρχει κίνδυνος πρόκλησης εγκαυμάτων ή άλλων παρενεργειών στους υγιείς ιστούς.

Treatment planning/Κλινική εφαρμογή

Η εναπόθεση θερμότητας στο σώμα του ασθενούς στις περιπτώσεις τοπικής και περιφερικής υπερθερμίας επιτυγχάνεται με τη χρήση laser, υπερήχων, ραδιοσυχνοτήτων (RF) και μικροκυμάτων. Οι δύο τελευταίοι τρόποι συναντώνται και πιο συχνά στην κλινική εφαρμογή της θεραπείας.

Στην περίπτωση των RF συχνοτήτων, η ακτινοβολία επιτυγχάνεται με μια κεραία (ουσιαστικά ηλεκτρόδιο), η οποία εισέρχεται στην επιθυμητή κοιλότητα συνήθως μέσω καθετήρα.

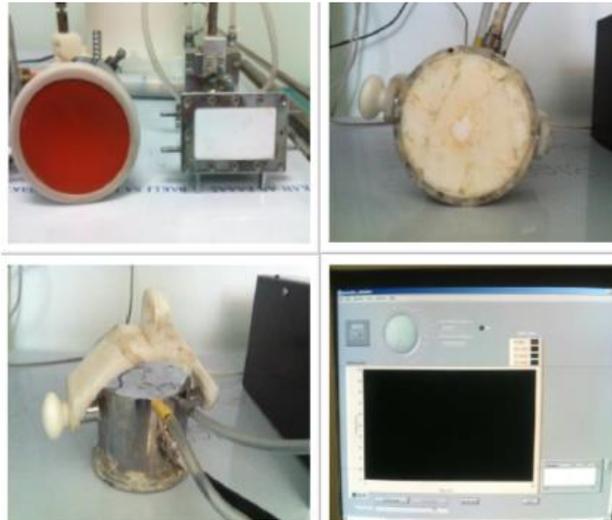


Figure 3 - Συσκευή υπερθερμίας η οποία χρησιμοποιείται στο Αρεταίειο νοσοκομείο και λειτουργεί στα μικροκύματα (433 MHz)

Για επιφανειακή υπερθερμία χρησιμοποιείται πηγή μικροκυμάτων (ή και υπερήχων), η οποία βρίσκεται έξω από το σώμα και μέσω κυματοδότησης γίνεται εφαρμογή στο δέρμα και θέρμανση του επιφανειακού όγκου.

Η σημαντική πρόκληση που πρέπει να αντιμετωπιστεί στην υπερθερμία είναι η δοσιμετρία, δηλαδή το πόση ενέργεια δέχεται ο όγκος, το βάθος που φτάνει, και το πώς κατανέμεται σ' αυτόν. Ιδανικά η καλύτερη οδός είναι η προσομοίωση του εκάστοτε όγκου και της φυσιολογίας του, έτσι ώστε να γίνει εφικτή η μελέτη της κατανομής ενέργειας.

Αρχικά θα πρέπει να ληφθούν εικόνες του όγκου, κάτι που μπορεί να γίνει με τους γνωστούς τρόπους ιατρικής απεικόνισης (όπως αξονική τομογραφία (CT), μαγνητική τομογραφία (MRI) κ.α) και ακολούθως η επίλυση των εξισώσεων του Maxwell σε συνδυασμό με τον τρόπο που γίνεται η εκπομπή των H/M κυμάτων θα οδηγήσει στον υπολογισμό της τιμής SAR (specific absorption rate [W/kg]) η οποία είναι σημαντική για την περιγραφή της αλληλεπίδρασης της ύλης με το ηλεκτρομαγνητικό πεδίο.³ Ακολούθως με χρήση του μοντέλου του Pennes για τη μεταφορά θερμότητας στους βιολογικούς ιστούς, και της εξίσωσης του ¹⁰, είναι εφικτός ο υπολογισμός της κατανομής θερμοκρασίας στον ασθενή με χρήση προγραμμάτων προσομοίωσης, όπως είναι το COMSOL.

Το εμπόδιο όμως για εφαρμογή των πιο πάνω έγκειται στο ότι η διαδικασία αυτή θα πρέπει προφανώς να γίνεται ξεχωριστά για τον κάθε ασθενή. Η όλη ανάλυση είναι πολύπλοκη, και χρονοβόρα, στα πλαίσια πάντα της κλινικής εφαρμογής, και έτσι εναπόκειται στο κατά πόσο είναι απαραίτητη η όλη διαδικασία, αναλόγως των

χαρακτηριστικών του όγκου, της ενέργεια που θα χρησιμοποιηθεί και της μεθόδου υπερθερμίας που θα εφαρμοστεί.

Ακόμη και στην περίπτωση που γίνεται η προσομοίωση πριν την ιατρική πράξη, η ύπαρξη σφαλμάτων είναι αναπόφευκτη και η παρακολούθηση της θερμοκρασίας σε πραγματικό χρόνο, απαραίτητη. Ο σκοπός είναι η παρακολούθηση της θερμοκρασίας στον καρκινικό ιστό για επίτευξη του στόχου CEM 43°C T90 (για επιφανειακούς όγκους), καθώς και των γύρω υγιών ιστών για να μην φτάνει σε τοξικά επίπεδα η θερμοκρασία.

Οι θερμοκρασίες εύρους 42°C-45°C είναι οι ιδανικές για ευαισθητοποίηση των καρκινικών κυττάρων απέναντι στην ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία. Συγκεκριμένα έχει προταθεί ότι ιδανικά η δόση πρέπει να είναι CEM 43°C¹¹ (όπου CEM: cumulative equivalent minutes, δηλαδή συνάθροιση των λεπτών της ώρας για την οποία η θερμοκρασία φτάνει τους 43°C εντός του ιστού), και ακόμα πιο συγκεκριμένα 10 CEM 43°C T90. Δηλαδή θέρμανση του 90% του όγκου του κακοήθους ιστού στους 43°C για τουλάχιστον 10 λεπτά, θα διπλασιάσει την πιθανότητα η μέθοδος της υπερθερμίας σε συνδυασμό με την ακτινοθεραπεία να πετύχει, σε σχέση με την εφαρμογή μόνο ακτινοθεραπείας.⁵

Η παρακολούθηση και καταγραφή της θερμοκρασίας κατά τη διάρκεια της υπερθερμίας αποτελεί σημαντικό παράγοντα για την επιτυχία της θεραπείας. Ο πιο ακριβές τρόπος είναι ο επεμβατικός, δηλαδή να εισάγονται στο σώμα του ασθενούς αισθητήρες οι οποίοι θα καταγράφουν τις μεταβολές της θερμοκρασίας σε όλη περιοχή που εφαρμόζεται υπερθερμία, κάτι που κάνει την όλη διαδικασία αρκετά επικίνδυνη και δεν συνίσταται.⁸ Άλλοι τρόποι είναι: θερμομετρία με χρήση αξονικής τομογραφίας, τα θερμομέτρα υπερύθρων (μέτρηση θερμοκρασίας μόνο στην επιφάνεια), μέτρηση θερμοκρασίας μέσω MRI (δεν υπάρχει ακρίβεια στο αποτέλεσμα) κ.α. Το σύνηθες είναι να χρησιμοποιείται εν τέλει η πρώτη μέθοδος που αναφέρθηκε, με χρήση δηλαδή καθετήρων ή και βελόνων να εισάγεται στο σώμα ένα (ή και παραπάνω) αρκετά μικρό θερμομέτρο (χάνουμε όμως έτσι τη χωρική κατανομή της θερμοκρασίας).^{5,9}



Figure 4. Ενδοϊστική υπερθερμία σε καρκίνο του μαστού με εφαρμογή 2 θερμομέτρων και άλλων 5 ηλεκτροδίων.

Ταυτόχρονα με την προσπάθεια που γίνεται για τελειοποίηση της μη επεμβατικής θερμομετρίας, οι έρευνες προσανατολίζονται πλέον και αλλού. Στόχος είναι η αποφυγή τελείως της διάχυσης θερμότητας εκτός του όγκου, και αν είναι δυνατόν, η τελειοποίηση της μεθόδου, όπου ο έλεγχος της ενέργειας θα γίνεται απευθείας μέσω της συσκευής που την παράγει (σε περιπτώσεις όπου η παραγόμενη ενέργεια απορροφάται σχεδόν πλήρως από τον όγκο).

Η πρόκληση λοιπόν που αντιμετωπίζουν οι επιστήμονες στην εφαρμογή της θεραπείας, είναι η αύξηση της θερμοκρασίας τοπικά και ελεγχόμενα στον καρκινικό ιστό και μόνο. Η φωτοθερμική θεραπεία (PTT) είναι μια ελάχιστα επεμβατική θεραπεία για τη θεραπεία καρκίνου, όπου γίνεται χρήση ακτινοβολίας laser και νανοδομών που παρουσιάζουν ενισχυμένη απορρόφηση στο ορατό και εγγύς υπέρυθρο φάσμα. Απορροφώντας και μετατρέποντας την ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία σε θερμική ενέργεια, επιτυγχάνεται υπερθερμία τοπικά. Αυτό οδηγεί σε καταστροφή των καρκινικών κυττάρων, είτε μέσω απόπτωσης, νεκρόπτωσης ή νέκρωσης είτε συνδυαστικά με ακτινοθεραπεία όπως προαναφέρθηκε.¹²

ΤΟ ΜΕΛΛΟΝ: ΥΠΕΡΘΕΡΜΙΑ ΜΕ ΝΑΝΟΣΩΜΑΤΙΔΙΑ

Η απαίτηση να βρεθεί μια λύση στο πρόβλημα της αύξησης της θερμοκρασίας εντός του καρκινικού όγκου και μόνο (και όχι στους γύρω υγιείς ιστούς), ομοιόμορφα και όσο λιγότερο επεμβατικά γίνεται, έφερε στο προσκήνιο τα νανοσωματίδια/νανοδομές (NPs). Η κατηγορία αυτή συμπεριλαμβάνει νανοσφαιρίδια (nanospheres), νανοκυψέλες (nanoshells), νανοράβδους (nanorods) και άλλες γεωμετρίες, οι οποίες έχουν μέγεθος 1nm - 100nm ή και λίγο μεγαλύτερο των 100nm.¹³

Τα μεταλλικά νανοσωματίδια συγκεκριμένα, αποτελούν τη νέα, υπό μελέτη, μέθοδο στοχευμένης υπερθερμίας, χάρη στις μοναδικές οπτικές και ηλεκτρικές ιδιότητες τους. Η θεραπεία βασίζεται στην εξής ιδέα: πρώτα διαχέονται τοπικά στον καρκινικό όγκο και ακολούθως εφαρμόζεται στο σημείο ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία laser, ένα μέρος της οποίας απορροφάται από τα NPs και μετατρέπεται σε θερμότητα, αυξάνοντας έτσι τη θερμοκρασία στον ιστό.¹⁴ Επίσης κάνουν πιο ραδιοευαίσθητα τα καρκινικά κύτταρα, δίνοντας τη δυνατότητα χρήσης μικρότερης δόσης ιοντίζουσας ακτινοβολίας στην περίπτωση ακτινοθεραπείας.¹⁵ Λόγω των πιο πάνω ιδιοτήτων, είναι πολύ υποσχόμενα στο πεδίο της υπερθερμίας, καθώς και συνδυαστικά σε θεραπείες με υπερθερμία και ακτινοθεραπεία. Τα νανοσωματίδια χρυσού (AuNPs) συγκεκριμένα έχουν μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον, καθώς έχουν μεγάλη απορροφητικότητα και κυρίως είναι βιοσυμβατά.

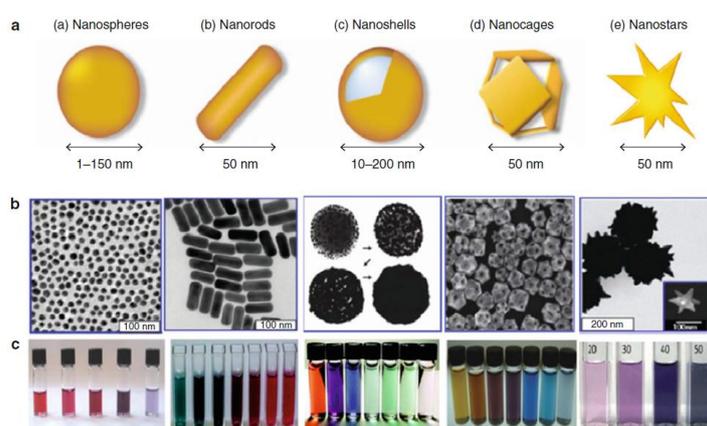


Figure 5: (a) Διάφορες δομές και μεγέθη νανοσωματιδίων χρυσού

(b) Εικόνες TEM διαφορετικών ειδών νανοσωματιδίων χρυσού

(c) Εμφανείς διαφορές στις οπτικές ιδιότητες ίδιων νανοϋλικών χρυσού, με μεταβολή των διαστάσεων τους μόνο¹⁶

Η ακτινοβολία που χρησιμοποιείται κατά τη θεραπεία με νανοσωματίδια είναι laser, και το φάσμα απορρόφησης των NPs είναι το ορατό και το εγγύς υπέρυθρο (NIR). Η μέγιστη απορρόφηση που παρουσιάζουν τα NPs εξαρτάται από τη γεωμετρία τους (nanoshells, nanospheres κτλ), το μέγεθος τους, και των συνδυασμό των υλικών που είναι κατασκευασμένα.¹⁷ Μεταβάλλοντας τα προηγούμενα μεγέθη, αλλάζουν σημαντικά οι ιδιότητες τους, και κυρίως το φάσμα απορρόφησης τους. Ιδανικά η ακτινοβολία η οποία θα χρησιμοποιηθεί, πρέπει να είναι στο εύρος 700 – 940 nm, καθώς αυτό είναι το “οπτικό παράθυρο” κατά το οποίο δε γίνεται απορρόφηση από το δέρμα και τον ιστό συνήθως, βέβαια αυτό εξαρτάται και από τη σύσταση του εκάστοτε ιστού.¹⁸

Ο τρόπος εύρεσης του φάσματος απορρόφησης των νανοσωματιδίων, θα μελετηθεί αναλυτικά στη συνέχεια, όπου με βάση τη θεωρία Mie θα υπολογιστεί με προσομοίωση στο Mathematica.

Νανοσωματίδια στα βιολογικά συστήματα

Η αποτελεσματικότητα της υπερθερμίας, εξαρτάται από το φάσμα απορρόφησης της ενέργειας, και συνεπώς της αύξησης θερμοκρασίας αλλά εξίσου σημαντικός παράγοντας είναι και η εισδοχή των νανοσωματιδίων εντός του καρκινικού κυττάρου.^{19,20}

Η συσσώρευση των νανοσωματιδίων μέσα στο κύτταρο, γίνεται συνήθως μέσα στο κυτταρόπλασμα και στα κυστίδια (υπεύθυνα για τη μεταφορά ουσιών μέσα στο κύτταρο) που βρίσκονται εντός του (λυσosώματα, λιποσώματα, αυτοφαγοσώματα).²¹ Για διείσδυση μέχρι και τον πυρήνα του κυττάρου, χρειάζονται πιο εξειδικευμένα νανοσωματίδια.²²

Το μέγεθος των NPs παίζει σημαντικό ρόλο για την απορρόφηση τους από το κύτταρο, παρόλο που δεν έχουν καταλήξει οι σχετικές έρευνες σε ιδανικό μέγεθος και σύνθεση, λόγω πολλών άλλων παραγόντων που θα καθιστούσαν ένα NP ιδανικό.¹⁴ Νανοσωματίδια μεγέθους 20-60nm παρουσιάζουν τη μέγιστη πρόσληψη στο κύτταρο, όμως μικρότερα NPs τείνουν να διαχέονται και να κατανέμονται πιο ομοιόμορφα στον καρκινικό όγκο, εμποδίζοντας έτσι την αποβολή τους μέσω της κυκλοφορίας του αίματος.²³ Επίσης σωματίδια μεγαλύτερα από 10 nm τείνουν να συσσωρεύονται στο συκώτι, ενώ μικρότερα από 6 nm τείνουν να αποβληθούν μέσω των νεφρών.²³ Τα αποτελέσματα αυτά είναι συγκεκριμένα για το ποιο θα ήταν το καταλληλότερο μέγεθος που πρέπει να επιλεγεί. Οι μελέτες που έχουν γίνει, συμφωνούν ότι τα NPs με διάμετρο 50 nm διαπερνούν ευκολότερα την κυτταρική μεμβράνη, μέσω της ενδοκυττάρωσης.^{24,25}

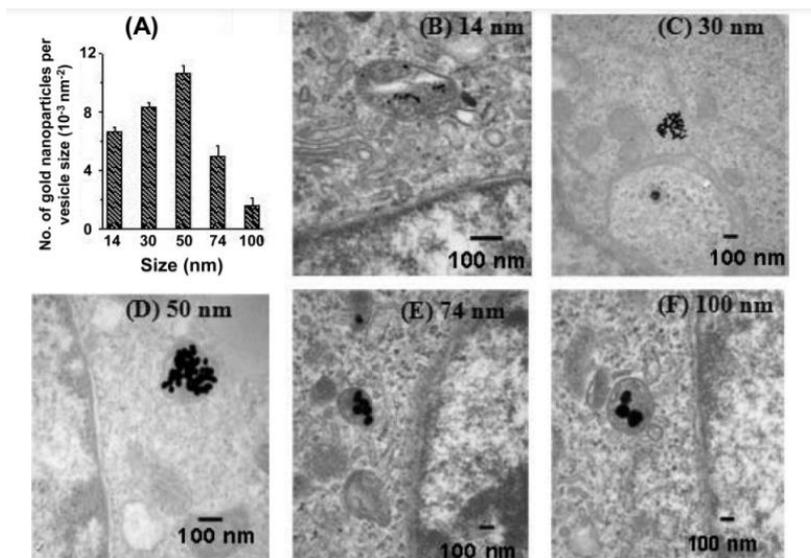


Figure 6. (A) Αριθμός NPs ανα μέγεθος κυστιδίων (B)-(F) Εικόνες TEM από NPs μεγεθών 14nm-100nm, παγιδευμένα εντός κυστιδίων στο κυτταρόπλασμα²⁴

Ενώ είναι σημαντικός παράγοντας η απορρόφηση των νανοσωματιδίων από το κύτταρο, πολλές φορές άλλες μεταβλητές εξίσου σημαντικές παίζουν ρόλο, και είναι απαραίτητη η χρήση μεγαλύτερων NPs (~100nm). Για παράδειγμα, nanoshells αυτού του μεγέθους είναι πιο πιθανόν να απορροφούν στο επιθυμητό εύρος φάσματος NIR, όπου η ακτινοβολία είναι διαπερατή από το δέρμα και φτάνει πιο εύκολα στον στόχο. Για το λόγο αυτό, κάθε φορά λαμβάνονται υπόψη όλες οι παράμετροι πριν γίνει η επιλογή νανοσωματιδίων.

Στην περίπτωση που χρειάζεται μεγαλύτερο μέγεθος από 60 nm, τότε ο σκοπός είναι η συσσώρευση των νανοσωματιδίων στον καρκινικό όγκο και η τοπική αύξηση της θερμοκρασίας μέσω αυτών (χωρίς να γίνει εκ των έσω των κυττάρων). Αυτό επιτυγχάνεται μέσω παθητικής στόχευσης. Νανοσωματίδια μεγέθους 60 – 400 nm μπορούν να συσσωρευτούν στους όγκους μέσω του φαινομένου της ενισχυμένης διείσδυσης και συγκράτησης (enhanced permeability and retention - EPR). Λόγω δυσλειτουργικού λεμφικού συστήματος των καρκινικών όγκων, επιτρέπεται η συσσώρευση μεταφερόμενων μακρομορίων και μικρών σωματιδίων σε αυτόν, μέσω του αγγειακού συστήματος τους. Έτσι, μεγαλύτερα nanoshells κατάλληλα μελετημένα ως προς το μέγεθος και το είδος τους, μπορούν να πληρούν τα κριτήρια για παθητική στόχευση του όγκου-στόχου μέσω του EPR.

26,27

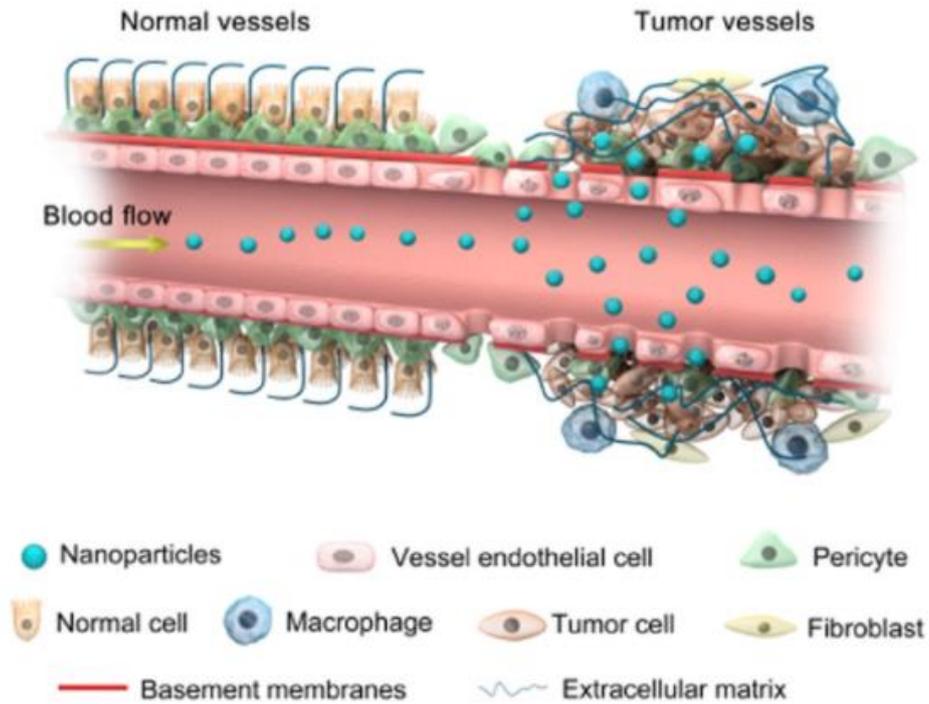


Figure 7 - Συσώρευση των νανοσωματιδίων σε καρκινικό ιστό, μέσω του φαινομένου EPR²⁸

Επιπρόσθετα είναι σημαντική και η προσθήκη μίας επιπλέον επένδυσης στα νανοσωματίδια με τα οποία θα στοχεύσουμε τον όγκο, με σκοπό τη βελτίωση της βιοσυμβατότητας τους και τη αποφυγή σχηματισμών συσσωματωμάτων. Αυτό είναι αναγκαίο για την βέλτιστη κυτταρική πρόσληψη, καθώς και για να αυξήσουμε το χρόνο για τον οποίο τα νανοσωματίδια βρίσκονται στην κυκλοφορία του αίματος. Αλλιώς το αναμενόμενο αποτέλεσμα είναι ο εντοπισμός των NPs από το ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενούς, και η καταστροφή τους προτού φτάσουν στο στόχο τους.¹⁴ Οι επικαλύψεις που χρησιμοποιούνται συνήθως είναι PEG (πολυαιθυλενογλυκόλη) και BSA.²¹

ΘΕΩΡΙΑ ΜΙΕ

Η αλληλεπίδραση της μη ιοντίζουσας ακτινοβολίας με μικρά σωματίδια εξαρτάται κατά κύριο λόγο από τις διαστάσεις, το σχήμα, τη σύνθεση και τη δομή του σωματιδίου και της επιφάνειάς του, καθώς και σε ποιο μέσο βρίσκονται τα σωματίδια.¹²

Στην περίπτωση των μεταλλικών νανοσωματιδίων, όταν υπάρχει αλληλεπίδραση με το φως, και συγκεκριμένα με ακτινοβολία laser, το ταλαντευόμενο ηλεκτρικό πεδίο προκαλεί ταλάντωση συντονισμού των ηλεκτρονίων αγωγιμότητας. Οι συλλογικές ταλαντώσεις του νέφους των ελεύθερων ηλεκτρονίων, ονομάζονται πλασμόνια, και στην περίπτωση των NPs, εντοπισμένα επιφανειακά πλασμόνια (localized surface plasmons - LSP).²⁵ Το φαινόμενο που λαμβάνει χώρα, ονομάζεται συντονισμός επιφανειακών πλασμονίων (surface plasmon resonance - SPR) και είναι αυτό που προκαλεί την απορρόφηση και την σκέδαση της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας από τα NPs. Έτσι, για συγκεκριμένες τιμές του μήκους κύματος του laser, υπάρχει συντονισμός των πλασμονίων των μεταλλικών NPs με την προσπίπτουσα ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία, με αποτέλεσμα να μεγιστοποιείται η απορροφούμενη ηλεκτρομαγνητική ενέργεια, η οποία μετατρέπεται σε θερμότητα, προκαλώντας υπερθερμία στα καρκινικά κύτταρα. Οι πλασμονικές ταλαντώσεις συμβαίνουν σε εύρος φάσματος που ξεκινά από το ορατό και συμπεριλαμβάνει μέχρι το κοντινό υπέρυθρο (NIR).¹² Επίσης, όπως προαναφέρθηκε, οι οπτικές ιδιότητες ενός νανοσωματιδίου καθορίζονται από τη γεωμετρία και το υλικό του άμεσα, και μεταβάλλοντας αυτές τις παραμέτρους, ορίζεται μεταξύ άλλων και το μήκος κύματος του SPR, και κατά συνέπεια της απορρόφησης και σκέδασης που θα μας απασχολήσει πιο κάτω.

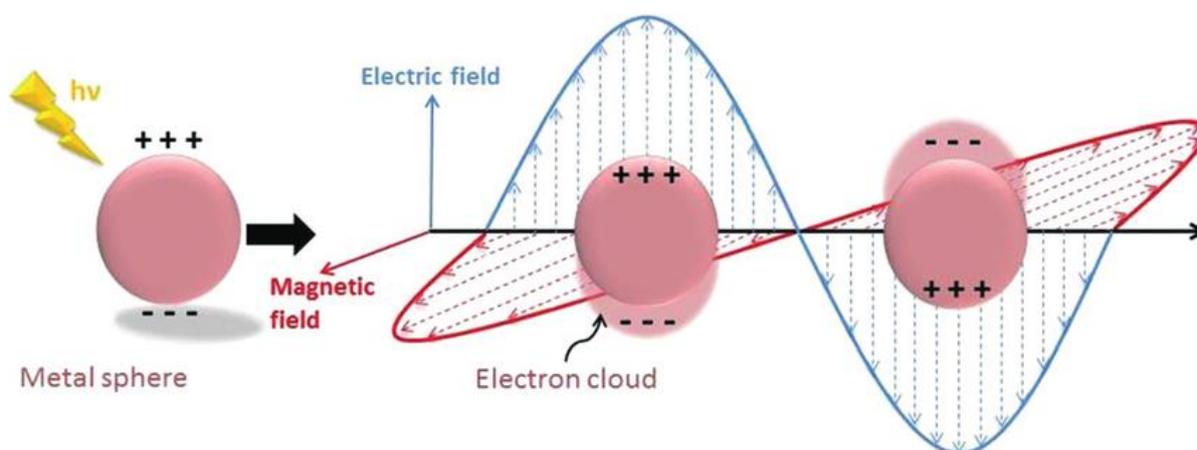


Figure 8 - Σχηματική αναπαράσταση του φαινομένου SPR³⁰

Η απόκριση που έχουν τα NPs στην ακτινοβολία όσο αφορά την απορρόφηση και σκέδαση, μπορεί να βρεθεί μέσω της επίλυσης των εξισώσεων Maxwell, θέτοντας τις κατάλληλες οριακές συνθήκες. Για την επίλυση τους, χρησιμοποιούνται διάφορες αριθμητικές και αναλυτικές μέθοδοι, και μια από αυτές είναι και η κλασική θεωρία Mie για νανοσωματίδια αλλά και για νανοκελύφη (nanoshells).^{31,32} Ο Mie το 1908, εξήγησε θεωρητικά το φαινόμενο SPR, λύνοντας τις εξισώσεις Maxwell.³³

Σύμφωνα λοιπόν με την θεωρία Mie, η αποδοτικότητα της εξασθένησης (extinction efficiency), της σκέδασης (scattering), και οπισθοσκέδασης (backscattering) της ακτινοβολίας που προσπίπτει σε ένα nanoshell (που ορίζεται ως η ενεργός διατομή του κάθε μεγέθους ως προς την γεωμετρική διατομή), δίνεται από τις σχέσεις:^{32,34-36}

$$Q_{ext} = \frac{2}{x^2} \sum_{n=1}^{\infty} (2n+1) \operatorname{Re}(a_n + b_n)$$

$$Q_{scat} = \frac{2}{x^2} \sum_{n=1}^{\infty} (2n+1) (|a_n|^2 + |b_n|^2)$$

$$Q_{back} = \frac{1}{4\pi x^2} \left| \sum_{n=1}^{\infty} (2n+1) (-1)^n (a_n - b_n) \right|^2$$

Στην περίπτωση της μελέτης υπερθερμίας, μας ενδιαφέρει η *αποδοτικότητα της απορρόφησης* του NP, η οποία μετατρέπεται σε θερμότητα. Η απορρόφηση δίνεται από τον πιο κάτω τύπο, είναι δηλαδή η εξασθένηση της δέσμης, μείον την σκέδαση της:

$$Q_{abs} = Q_{ext} - Q_{scat} = \frac{2}{x^2} \sum_{n=1}^{\infty} (2n+1) \left[\operatorname{Re}(a_n + b_n) - |a_n|^2 - |b_n|^2 \right]$$

Όπου

$$a_n = \frac{\psi_n(x_2) [\psi_n'(m_2 x_2) - A_n \chi_n'(m_2 x_2)] - m_2 \psi_n'(x_2) [\psi_n(m_2 x_2) - A_n \chi_n(m_2 x_2)]}{\xi_n(x_2) [\psi_n'(m_2 x_2) - A_n \chi_n'(m_2 x_2)] - m_2 \xi_n'(x_2) [\psi_n(m_2 x_2) - A_n \chi_n(m_2 x_2)]}$$

$$b_n = \frac{m_2 \psi_n(x_2) [\psi_n'(m_2 x_2) - B_n \chi_n'(m_2 x_2)] - \psi_n'(x_2) [\psi_n(m_2 x_2) - B_n \chi_n(m_2 x_2)]}{m_2 \xi_n(x_2) [\psi_n'(m_2 x_2) - B_n \chi_n'(m_2 x_2)] - \xi_n'(x_2) [\psi_n(m_2 x_2) - B_n \chi_n(m_2 x_2)]}$$

Και

$$A_n = \frac{m_2 \psi_n(m_2 x_1) \psi_n'(m_1 x_1) - m_1 \psi_n'(m_2 x_1) \psi_n(m_1 x_1)}{m_2 \chi_n(m_2 x_1) \psi_n'(m_1 x_1) - m_1 \chi_n'(m_2 x_1) \psi_n(m_1 x_1)}$$

$$B_n = \frac{m_2 \psi_n(m_1 x_1) \psi_n'(m_2 x_1) - m_1 \psi_n'(m_1 x_1) \psi_n(m_2 x_1)}{m_2 \chi_n'(m_2 x_1) \psi_n(m_1 x_1) - m_1 \chi_n(m_2 x_1) \psi_n'(m_1 x_1)}$$

Επίσης $m_1 = n_1/n_m$, $m_2 = n_2/n_m$, $x_1 = 2\pi R_1 n_m / \lambda$, $x_2 = 2\pi R_2 n_m / \lambda$ και

$\psi_n(\rho) = \rho j_n(\rho)$, $\chi_n(\rho) = -\rho y_n(\rho)$, $\xi_n(\rho) = \rho h_n^{(1)}(\rho)$, όπου n_1, n_2, n_m είναι οι μιγαδικοί δείκτες διάθλασης του υλικού του πυρήνα, του εξωτερικού φλοιού και του μέσου εντός του οποίου βρίσκεται το nanoshell αντίστοιχα. R_1 και R_2 είναι η ακτίνα του εσωτερικού και εξωτερικού φλοιού, λ το μήκος κύματος της προσπίπτουσας ακτινοβολίας στο κενό και j_n, y_n οι σφαιρικές συναρτήσεις Bessel και $h_n^{(1)} = j_n + i y_n$ η σφαιρική συνάρτηση Hankel³⁷.

Οι πιο πάνω εξισώσεις μπορούν να απλοποιηθούν για την περίπτωση νανοσφαιριδίου, όταν δηλαδή το νανοσωματίδιο αποτελείται από ένα υλικό μόνο, και ισχύει $A_n = B_n = 0$.

Η ενεργός διατομή της απορρόφησης, σκέδασης και εξασθένησης της δέσμης, ορίζεται ως $S_{abs} = Q_{abs} * \pi r^2$, $S_{sca} = Q_{sca} * \pi r^2$ και $S_{ext} = Q_{ext} * \pi r^2$ αντίστοιχα.

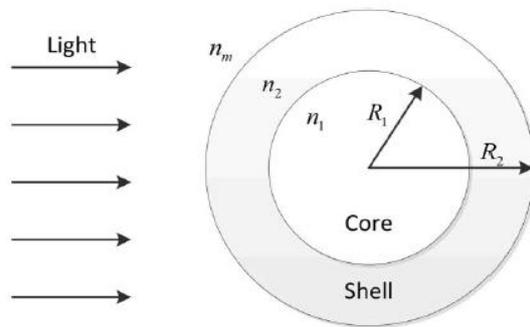


Figure 9 - Αναπαράσταση της σκέδασης φωτός από nanoshell

Επιπλέον, στην περίπτωση που τα σωματίδια είναι αρκετά μικρά, στην νανοκλίμακα, χρειάζεται διόρθωση η διηλεκτρική σταθερά τους. Ο λόγος είναι ότι πρέπει να ληφθεί υπόψη η σκέδαση των ελεύθερων ηλεκτρονίων στην επιφάνεια των NPs, σύμφωνα με το μοντέλο Drude. Στα μέταλλα, τα ηλεκτρόνια τα οποία είναι κοντά στη

στάθμη Fermi μπορούν εύκολα να διεγερθούν σε πιο ψηλές ενεργειακές στάθμες, από φωτόνια τα οποία έχουν πολύ χαμηλές ενέργειες. Για το λόγο αυτό χαρακτηρίζονται ελεύθερα ηλεκτρόνια. Τα ηλεκτρόνια αυτά μπορούν τώρα να σκεδάζονται από την επιφάνεια των νανοσωματιδίων, γιατί η μέση ελεύθερη διαδρομή τους (mean free path-MFP) είναι συγκρίσιμη ή και μεγαλύτερη από τις διαστάσεις των NPs.

Έτσι, η διηλεκτρική σταθερά των μεταλλικών νανοσωματιδίων έχει την εξής μορφή:^{34,35,38}

$$\varepsilon(\omega, L_{eff}) = \varepsilon_{bulk}(\omega) + \frac{\omega_p^2}{\omega^2 + i\omega v_F / L_\infty} - \frac{\omega_p^2}{\omega^2 + i\omega(v_F / L_\infty + A v_F / L_{eff})}$$

Όπου: ω είναι η γωνιακή συχνότητα της προσπίπτουσας ακτινοβολίας, L_{eff} η μειωμένη μέση ελεύθερη διαδρομή (σε περιπτώσεις που το NP είναι μικρότερο από τη μέση ελεύθερη διαδρομή των e^- , οι συγκρούσεις γίνονται με μεγαλύτερη συχνότητα, συνεπώς μειωμένο MFP³⁴), $\varepsilon_{bulk}(\omega)$ είναι η διηλεκτρική σταθερά του υλικού σε μακροσκοπική ποσότητα και όχι στην νανοκλίμακα, ω_p η γωνιακή συχνότητα του πλάσματος, v_F η ταχύτητα Fermi, L_∞ το μήκος της μέσης ελεύθερης διαδρομής των ηλεκτρονίων και A είναι αδιάστατη σταθερά η οποία συνήθως ισούται με τη μονάδα (για την απλή θεωρία Drude και την ισοτροπική σκέδαση³⁹).

Τα πιο πάνω μεγέθη διαφοροποιούνται για κάθε υλικό-μέταλλο, και για το χρυσό παίρνουν τις εξής τιμές: $\omega_p = 1.37 \times 10^{16}$ rad/s, $U_F = 1.4 \times 10^6$ m/s, $L_\infty = 4.2 \times 10^{-8}$ m, $A = 1$, και L_{eff} είναι το πάχος φλοιού του χρυσού.^{35,39}

Η διηλεκτρική σταθερά για τα μακροσκοπικά υλικά (ϵ_{bulk}), συμπεριλαμβανομένου και του μέσου που περιβάλλει το νανοσωματίδιο, δίνεται από αξιόπιστη βάση δεδομένων.⁴⁰

ΦΑΣΜΑ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ ΓΙΑ NANOSPHERES ΚΑΙ NANOSHELLS ΜΕ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΩΝ MATHEMATICA ΚΑΙ COMSOL

Σκοπός στην εργασία αυτή, είναι να μελετηθεί το φάσμα απορρόφησης σφαιρικών νανοσωματιδίων (nanoshells και nanospheres), καθώς αυτό καθορίζει την αύξηση της θερμοκρασίας, εφόσον η ηλεκτρομαγνητική ενέργεια που απορροφάται μετατρέπεται σε θερμική.

Για το λόγο αυτό έγιναν δύο υπολογιστικές προσομοιώσεις σε διαφορετικά προγράμματα, οι οποίες μελετούν το φαινόμενο της απορρόφησης ενέργειας από τα NPs. Η πρώτη έγινε με χρήση του προγράμματος Wolfram Mathematica και της θεωρίας Mie, και η δεύτερη με το COMSOL Multiphysics, το οποίο επιλύει τις εξισώσεις Maxwell (εστιάζοντας στο ηλεκτρικό πεδίο, το οποίο και προκαλεί το φαινόμενο SPR). Τα αποτελέσματα θα διασταυρωθούν μεταξύ τους, για να αποδειχθεί η εγκυρότητα τους.

Wolfram Mathematica

Το Mathematica είναι ένα υπολογιστικό πρόγραμμα και ισχυρό μαθηματικό εργαλείο. Wolfram Language είναι η γλώσσα προγραμματισμού που χρησιμοποιείται στο Mathematica.

Μέσω του προγράμματος αυτού έχει γίνει επίλυση των εξισώσεων της θεωρίας Mie, οι οποίες περιέχουν μαθηματικές σειρές και ο σκοπός είναι η σύγκλιση αυτών. Αρχικά έχουν εισαχθεί οι δείκτες διάθλασης κάθε υλικού, ακολούθως γίνεται εύρεση της διηλεκτρικής σταθεράς για τα μέταλλα, επίλυση της εξίσωσης για την αποδοτικότητα απορρόφησης Q_{abs} και σκέδασης Q_{sca} , και εύρεση της ενεργού διατομής απορρόφησης ($S_{abs} = Q_{abs} * \pi r^2$) και σκέδασης ($S_{sca} = Q_{sca} * \pi r^2$). Έχουν γίνει δοκιμές για διάφορα υλικά, κρατώντας πάντα σταθερό το μέσο στο οποίο θεωρείται ότι βρίσκεται το NP, όπου είναι το νερό, αφού οι μαλακοί ιστοί αποτελούνται από νερό ως επί το πλείστο.

Οι λύσεις αυτές ορίζουν, για την υπό μελέτη δομή NP, για ποιο μήκος κύματος γίνεται η μέγιστη απορρόφηση και την αντίστοιχη τιμή Q_{abs} , όπου τα δύο μεγέθη είναι απαραίτητα στη συνέχεια για υπολογισμό της αύξησης θερμοκρασίας σε μια γεωμετρία-ιστό.

Ο κώδικας που έχει γραφεί, παρατίθεται πιο κάτω στο ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

COMSOL Multiphysics

Το πρόγραμμα COMSOL Multiphysics, είναι λογισμικό μοντελοποίησης μεγάλου εύρους επιστημονικών και μηχανικών προβλημάτων. Μεταξύ των αλληλεπιδράσεων που δύναται να μελετηθούν είναι και της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας με την ύλη. Για την ενότητα του ηλεκτρομαγνητισμού, το COMSOL έχει πολλές δομικές ενότητες (AC/DC, RF, Wave Optics, Semiconductor, Ray Optics, Plasma) οι οποίες προσφέρονται για την επίλυση διαφορετικών προβλημάτων.

Στην περίπτωση της πρόσπτωσης ακτινοβολίας laser σε πολύ μικρά σωματίδια χρησιμοποιήθηκε η Wave Optics (η οποία συνίσταται για μικρά μήκη κύματος/υψηλές συχνότητες και παρόμοιας τάξης μεγέθους αντικείμενο αλληλεπίδρασης⁴¹), όπου γίνεται επίλυση των εξισώσεων Maxwell με συγκεκριμένες συνοριακές συνθήκες. Η εξίσωση κύματος για το ηλεκτρικό πεδίο, που επιλύεται από το COMSOL είναι:⁴²

$$\nabla \times (\nabla \times E) - k_0^2 \epsilon_r E = 0$$

όπου $\epsilon_r = (n - ik)^2$, n το πραγματικό μέρος του δείκτη διάθλασης, k το φανταστικό μέρος και $k_0 = \frac{\omega}{c_0}$ (c_0 η ταχύτητα φωτός στο κενό).

Η μοντελοποίηση του nanoshell ή nanosphere έχει γίνει θεωρώντας στο κέντρο ένα πυρήνα από ένα υλικό και ένα κέλυφος από δεύτερο υλικό (χρυσό). Εξωτερικά προστέθηκε μια στρώση από νερό (που αντιστοιχεί κατά προσέγγιση σε βιολογικό ιστό), και στο τέλος μία στρώση PML (Perfectly Matched Layer) η οποία απορροφά όλα τα εξερχόμενα κύματα και χρειάζεται για την ελαχιστοποίηση των σκεδάσεων που προκύπτουν από ακτινοβολία που δεν προέρχεται από την κύρια δέσμη.⁴³ Είναι δηλαδή ένα τεχνητό layer όπου απορροφά την οπισθοσκεδαζόμενη ακτινοβολία από τα σύνορα της περιοχής προσομοίωσης, και στοχεύει στην βελτίωση της ακρίβειας του αποτελέσματος..

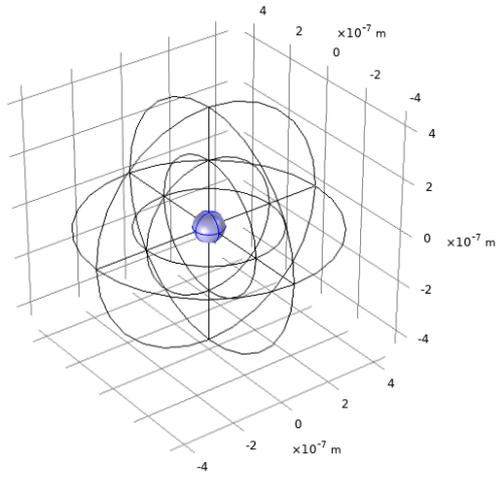


Figure 10 - Μοντελοποίηση νανοσφαιριδίου με πυρήνα χρυσού

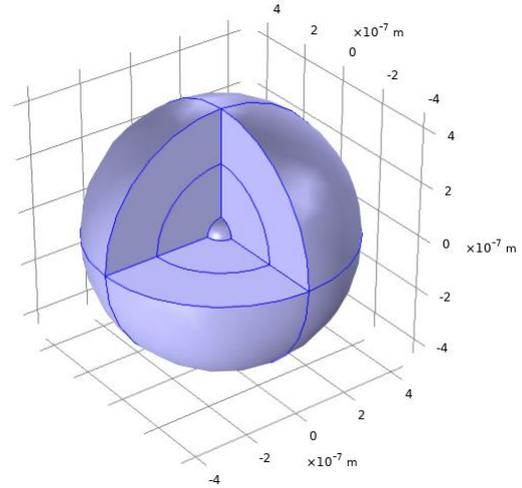


Figure 11 - Γεωμετρία συμπεριλαμβανομένης στρώσης νερού και PML

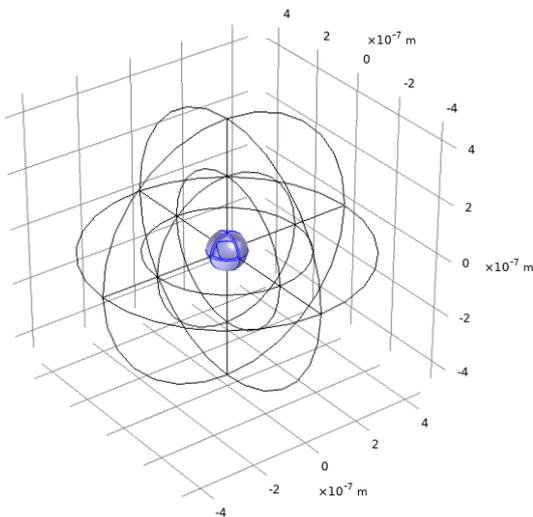


Figure 12 - Μοντελοποίηση nanoshell (στο κέντρο πυρήνας, και εξωτερικά η επίστρωση χρυσού)

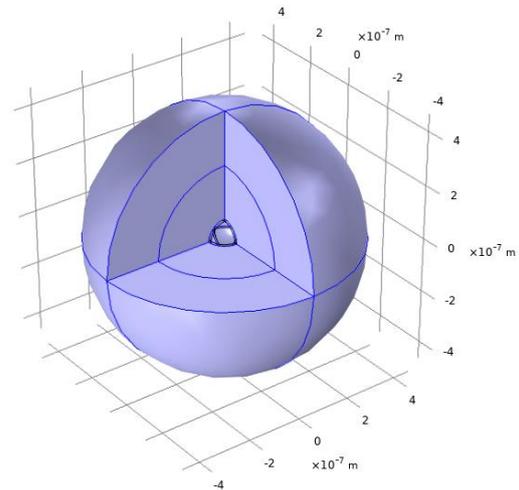


Figure 13 - Όλη η γεωμετρία nanoshell, με την επίστρωση νερού και PML

Το αποτέλεσμα που λαμβάνουμε, είναι το φάσμα απώλειας ενέργειας της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας, που αντιστοιχεί στο Mathematica με την εξασθένηση της δέσμης (extinction). Η απώλεια ενέργειας δίνεται σε Watt, ενώ στο Mathematica το Q_{abs} είναι αδιάστατη ποσότητα. Η έννοια των δύο ποσοτήτων είναι ακριβώς η ίδια, παρόλο που η μέτρηση των μεγεθών αυτών γίνεται με άλλο τρόπο. Τα πιο πάνω αποτελέσματα δίνονται σε μορφή πίνακα, όπου και γίνεται η σύγκρισή τους.

Και στα δύο προγράμματα θεωρήθηκε ότι το υλικό που περιβάλλει το νανοσωματίδιο, είναι το νερό, καθώς οι βιολογικοί ιστοί αποτελούνται από νερό κυρίως, έτσι χρησιμοποιήθηκε και ο αντίστοιχος δείκτης διάθλασης. Οι δείκτες διάθλασης για κάθε υλικό έχουν ληφθεί από αξιόπιστη σελίδα⁴⁰ η οποία περιέχει πολλές επιλογές από διαφορετική βιβλιογραφία πειραματικών δεδομένων. Το κριτήριο για την επιλογή των δεικτών διάθλασης ήταν οι θερμοκρασίες που είχαν τα υλικά όταν έγιναν οι μετρήσεις (πχ για το νερό ήταν $\sim 25^{\circ}\text{C}$, όσο πιο κοντά στη θερμοκρασία βιολογικών ιστών καθώς η υπόλοιπη βιβλιογραφία ήταν για χαμηλότερες T) αλλά κυρίως το επιθυμητό εύρος ακτινοβολίας (να υπάρχει αντιστοιχία με το ορατό-NIR).

Τα υλικά και η αντίστοιχη βιβλιογραφία για το δείκτη διάθλασης τους είναι:

- Για το νερό, είναι από M. Hale et al⁴⁴
- Για χρυσό από Johnson and Christy I⁴⁵
- Πυριτία/Διοξείδιο του πυριτίου (SiO₂) είναι από Malitson⁴⁶
- Τιτανία/Διοξείδιο του τιτανίου (TiO₂) από DeVore⁴⁷
- Πυρίτιο από Schinke et al.⁴⁸
- Άργυρος/Ασήμι από Johnson and Christy⁴⁵
- Τιτάνιο επίσης από Johnson and Christy⁴⁵

Για τη διασταύρωση της εγκυρότητας των αποτελεσμάτων, και για επιβεβαίωση ότι υπάρχει συμφωνία στην εύρεση του μήκους κύματος όπου γίνεται μέγιστη απορρόφηση, θα γίνει σύγκριση αρχικά με τα αποτελέσματα πειραματικών ερευνών.

Σύγκριση αποτελεσμάτων των δύο προσομοιώσεων με αντίστοιχες έρευνες

- **“Photo-Thermal Tumor Ablation in Mice Using near Infrared-Absorbing Nanoparticles.” O’Neal et al., 2004** ²⁷

Σημαντική έρευνα, στην οποία χρησιμοποιήθηκαν nanoshells με σκοπό την εφαρμογή φωτοθερμικής θεραπείας (PTT) σε όγκους που αναπτύχθηκαν σε ποντίκια.

Χρησιμοποιήθηκαν nanoshells με πυρήνα από πυριτία/διοξείδιο του πυριτίου (silica/ silicon dioxide) και εξωτερικό φλοιό χρυσού, τα οποία εισήχθησαν

στο σύστημα των ποντικιών. Η εφαρμογή laser στον όγκο έγινε 6 ώρες μετά την έγχυση των NPs, έτσι ώστε να γίνει συσώρευση τους στον όγκο.

Τα αποτελέσματα ήταν πολύ ενθαρρυντικά, καθώς στα ποντίκια στα οποία εφαρμόστηκε συνδυαστικά ακτινοβολία laser μαζί με νανοσωματίδια, παρατηρήθηκε υποχώρηση των όγκων εντελώς στις 10 ημέρες. Στις 90 ημέρες μετά την εφαρμογή της θεραπείας, τα ποντίκια ήταν υγιείς και χωρίς καρκινικούς όγκους. Οι άλλες δύο ομάδες ποντικιών, που είτε δεν εφαρμόστηκε καθόλου θεραπεία, είτε ακτινοβολήθηκαν με laser χωρίς έγχυση NPs, παρουσίασαν μεγάλη αύξηση των καρκινικών όγκων.

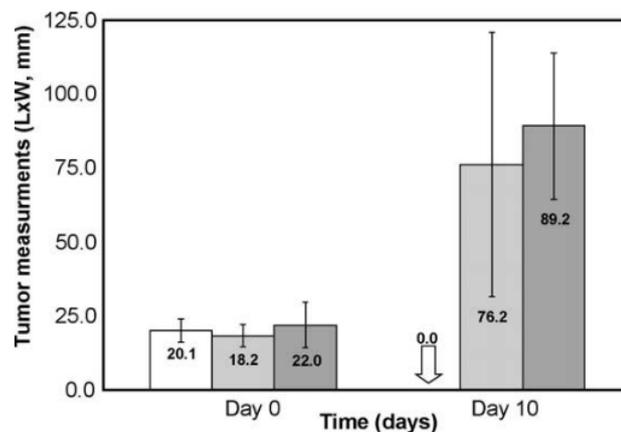


Figure 14 –Μέτρηση του μέσου μεγέθους των καρκινικών όγκων (25 στο σύνολο) την πρώτη μέρα θεραπείας, και μετά από 10 ημέρες. Στην ομάδα που χρησιμοποιήθηκαν νανοσωματίδια για εφαρμογή PTT, οι όγκοι υποχώρησαν τελείως στις 10 ημέρες.

Τα nanoshells που χρησιμοποιήθηκαν, κατασκευάστηκαν από τη συγκεκριμένη ομάδα (O'Neal et al. 2004) για το πείραμα αυτό. Συνοπτικά, προμηθεύτηκαν νανοσωματίδια διαμέτρου 110nm κατασκευασμένα από πυριτία (silica) και δημιούργησαν στο εργαστήριο μεταλλικό κέλυφος από χρυσό. Το τελικό αποτέλεσμα ήταν nanoshells τα οποία έχουν διάμετρο πυρήνα 110nm και πάχος εξωτερικού φλοιού στα 8 – 10nm, άρα συνολική διάμετρος 126 – 130nm. Στο τέλος έγινε και PEG-υλίωση των νανοσωματιδίων, επικάλυψη δηλαδή με πολυαιθυλενογλυκόλη. Η μέγιστη απορρόφηση των nanoshells υπολογίστηκε ότι γίνεται στα 805 – 810nm, και το laser που χρησιμοποιήσαν ήταν διοδικό laser το οποίο εκπέμπει στα 808 nm (με ισχύ 800 mW).

Αποτελέσματα θεωρίας Mie μέσω Mathematica και προσομοίωσης COMSOL

Το φάσμα εξασθένησης, σκέδασης, και κυρίως απορρόφησης της ακτινοβολίας υπολογίστηκε στο Mathematica, μέσω των εξισώσεων της θεωρίας Mie για Q_{ext} , Q_{sca} , Q_{abs} .

Τα νανοσωματίδια που χρησιμοποιήθηκαν στην πιο πάνω έρευνα είχαν διάμετρο πυρήνα 110nm και πάχος εξωτερικού φλοιού $8, 9, 10\text{nm}$, άρα συνολική διάμετρο $128 \pm 2\text{nm}$. Έτσι οι υπολογισμοί θα γίνουν για τις αντίστοιχες τιμές, όπου θα υπολογιστεί ο μέσος όρος του μήκους κύματος που έχουμε μέγιστη απορρόφηση (peak optical absorption), για να εξακριβωθεί αν υπάρχει συμφωνία μεταξύ των μετρήσεων.

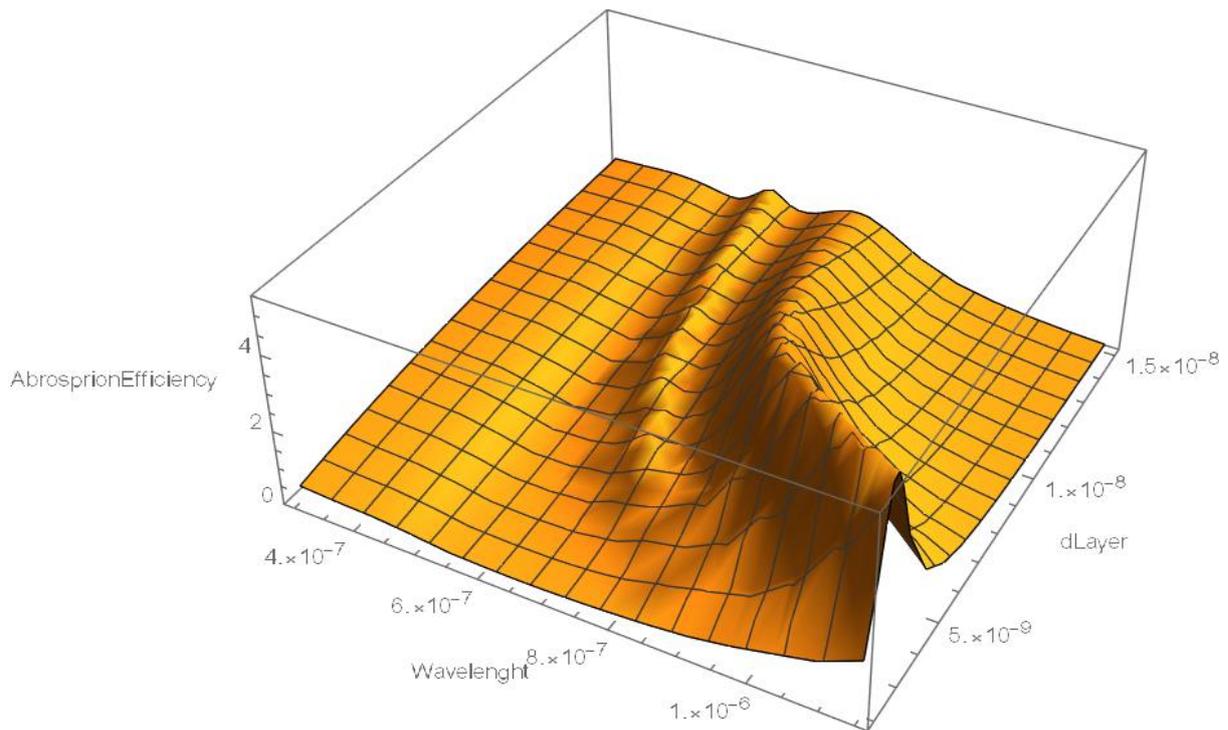


Figure 15 - Γραφική παράσταση του φάσματος απορρόφησης, συναρτήσει του μήκους κύματος και του πάχους του εξωτερικού φλοιού από χρυσό (ο πυρήνας έχει σταθερή διάμετρο 110nm).

Στην πιο πάνω γραφική παράσταση οι τιμές για τον φλοιό χρυσού κυμαίνονται από $2 - 15\text{nm}$ και είναι αξιοσημείωτη η μεταβολή του φάσματος απορρόφησης προς το NIR για λεπτότερο εξωτερικό φλοιό.

Πυρήνας Silica ($d_{core} = 110nm$) με εξωτερική επίστρωση χρυσού $dl = 8nm$:

Αποτελέσματα Mathematica:

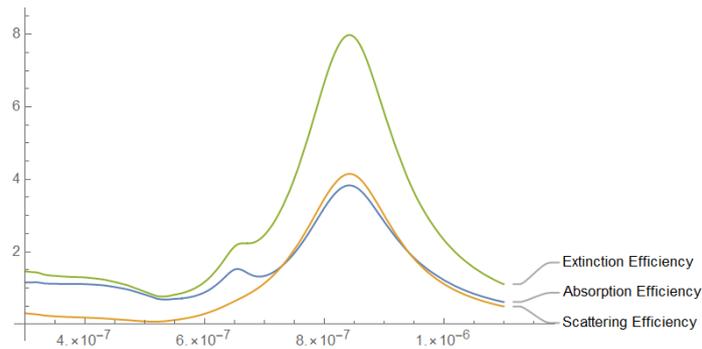


Figure 16 - Φάσμα σκέδασης, απορρόφησης και συνολικής εξασθένησης της δέσμης για $d=126nm$

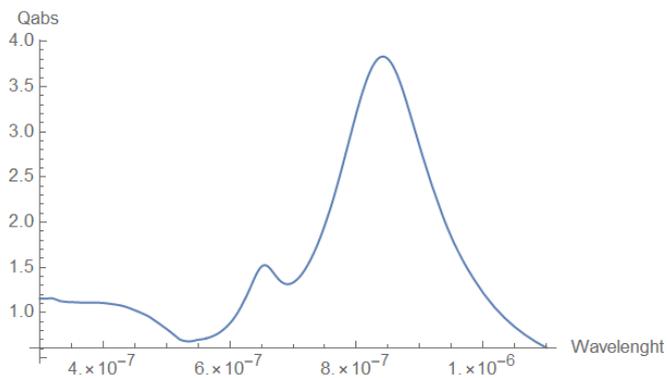
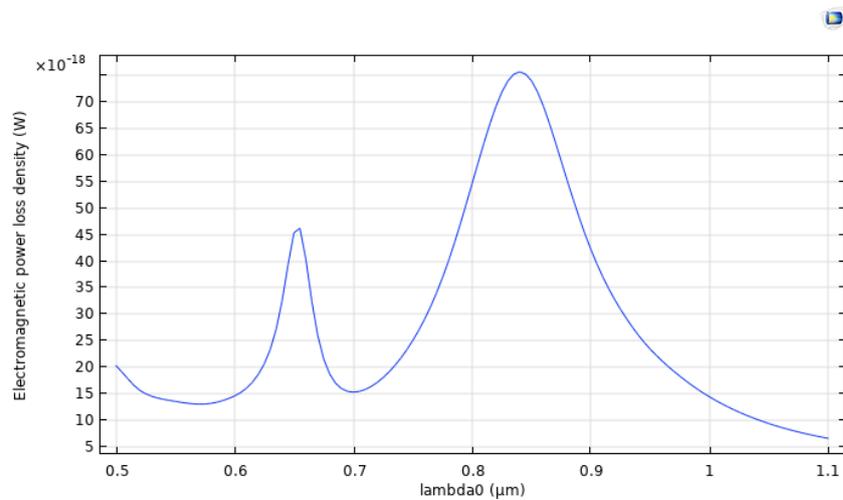


Figure 17 – Φάσμα Απορρόφησης μέσω Mathematica

Σύμφωνα με συγκεκριμένη εντολή στο Mathematica για εύρεση μέγιστης τιμής καμπύλη με ακρίβεια, η τιμή είναι για μήκος κύματος **$wl = 841,86 \pm 0,01 nm$**

Αποτελέσματα COMSOL:



lambda0 (μm)	Total power dissipation density (W)	Resistive losses (W)	Electromagnetic power loss
0.82500	7.1843E-17	7.1843E-17	7.1843E-17
0.83000	7.3914E-17	7.3914E-17	7.3914E-17
0.83500	7.5212E-17	7.5212E-17	7.5212E-17
0.84000	7.5661E-17	7.5661E-17	7.5661E-17
0.84500	7.5228E-17	7.5228E-17	7.5228E-17
0.85000	7.3950E-17	7.3950E-17	7.3950E-17
0.85500	7.1900E-17	7.1900E-17	7.1900E-17

Σύμφωνα με τον πιο πάνω πίνακα, για nanopshell με $d = 126\text{nm}$, η μέγιστη εξασθένηση, και συνεπώς απορρόφηση της δέσμης, συμβαίνει για $840 \pm 5\text{nm}$.

Πυρήνας Silica ($d_{\text{core}} = 110\text{nm}$) με εξωτερική επίστρωση χρυσού $dl = 9\text{nm}$:

Αποτελέσματα Mathematica:

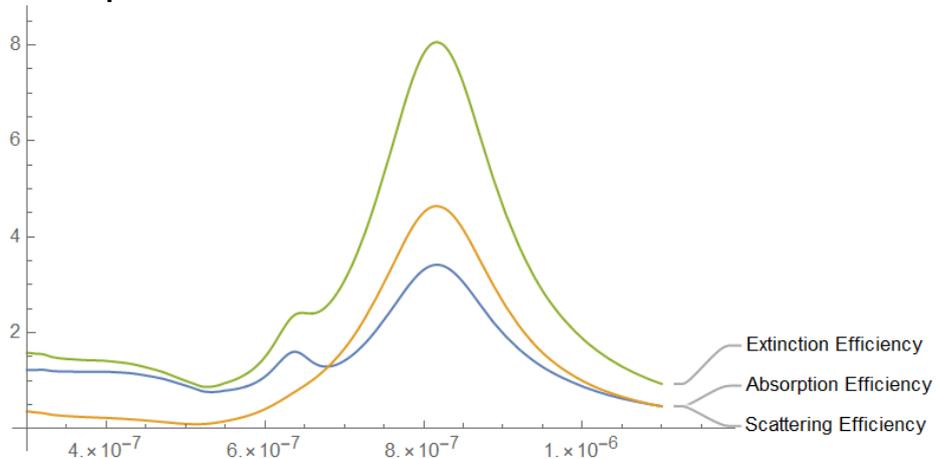


Figure 18 - Φάσμα σκέδασης, απορρόφησης και συνολικής εξασθένησης της δέσμης για $d=128\text{nm}$

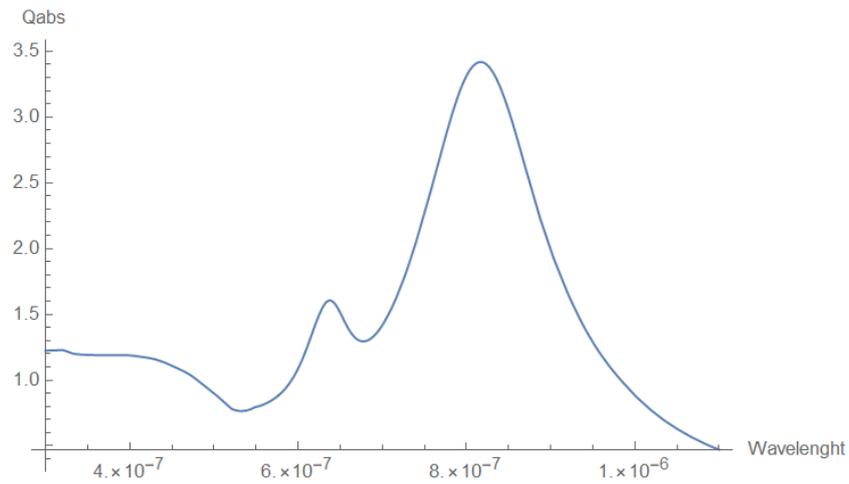
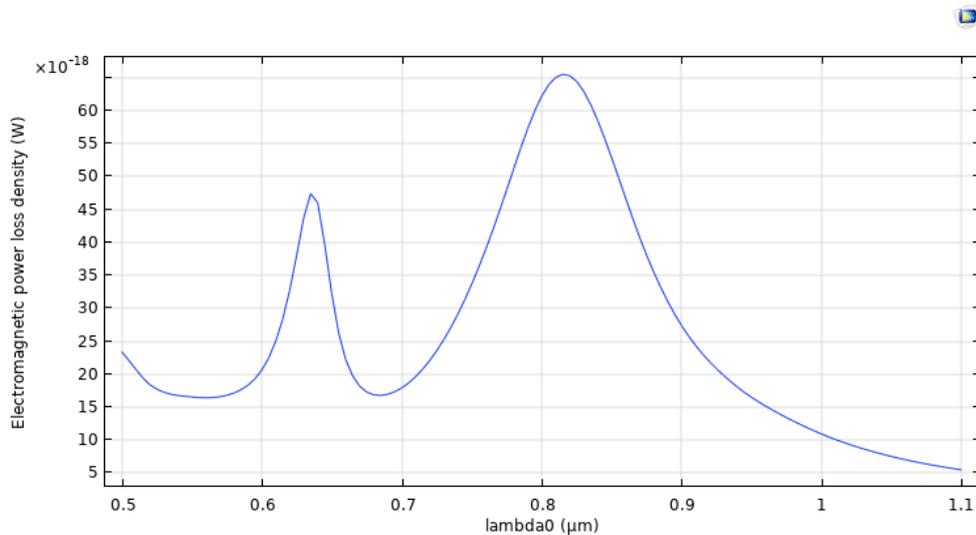


Figure 19 - Φάσμα απορρόφησης

Με χρήση της ίδιας εντολής στο Mathematica, η μέγιστη τιμή της καμπύλης είναι για μήκος κύματος $\lambda = 816,94 \pm 0,01 \text{ nm}$.

Αποτελέσματα COMSOL:



lambda0 (μm)	Total power dissipation density (W)	Resistive losses (W)	Electromagnetic power loss density
0.80000	6.2209E-17	6.2209E-17	6.2209E-17
0.80500	6.3936E-17	6.3936E-17	6.3936E-17
0.81000	6.5065E-17	6.5065E-17	6.5065E-17
0.81500	6.5543E-17	6.5543E-17	6.5543E-17
0.82000	6.5333E-17	6.5333E-17	6.5333E-17
0.82500	6.4453E-17	6.4453E-17	6.4453E-17
0.83000	6.2962E-17	6.2962E-17	6.2962E-17

Η μέγιστη απώλεια ηλεκτρομαγνητικής ενέργειας για διάμετρο $d = 128 \text{ nm}$, είναι σε μήκος κύματος $815 \pm 5 \text{ nm}$

Πυρήνας Silica ($d_{\text{core}} = 110 \text{ nm}$) με εξωτερική επίστρωση χρυσού $dl = 10 \text{ nm}$:

Αποτελέσματα Mathematica:

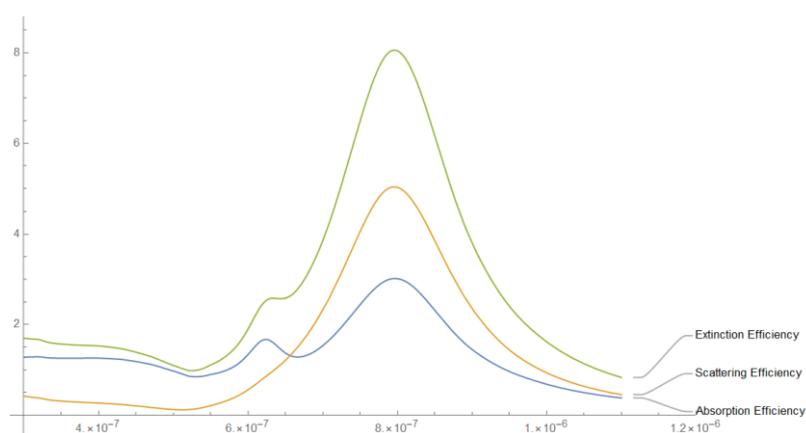


Figure 20 - Φάσμα σκέδασης, απορρόφησης και συνολικής εξασθένησης της δέσμης για $d=130 \text{ nm}$

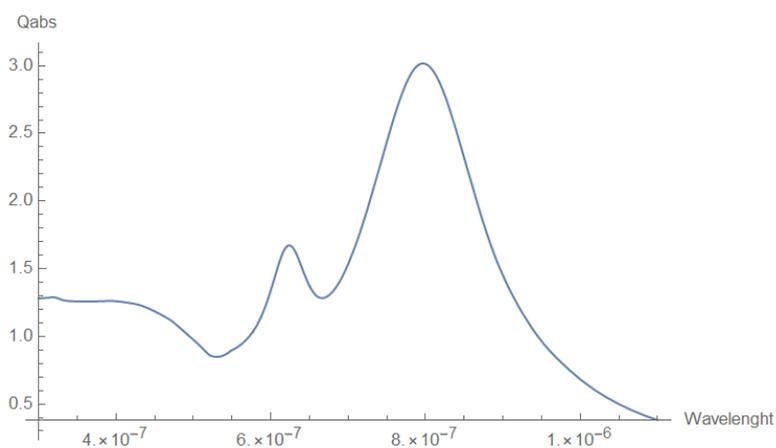
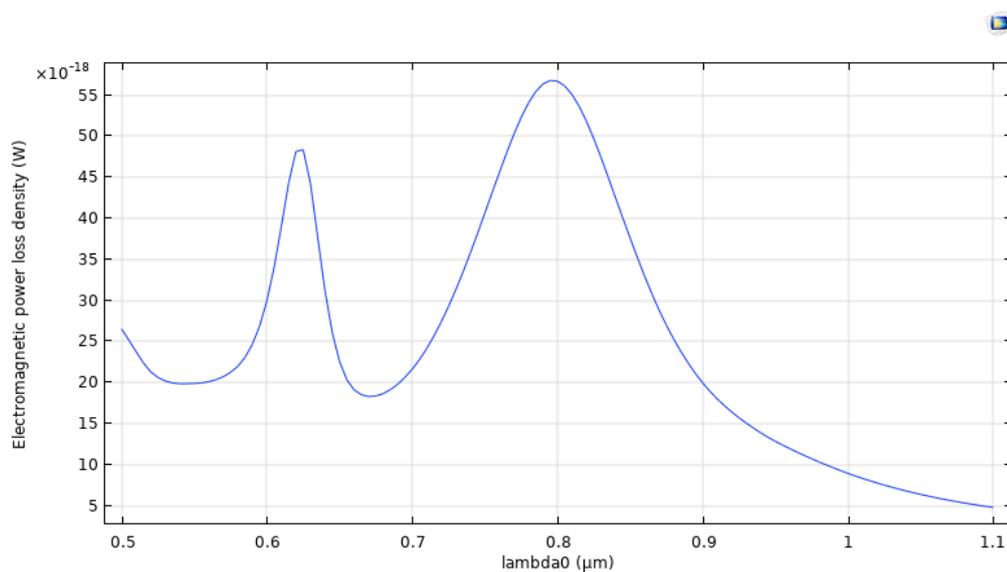


Figure 21 - Φάσμα απορρόφησης

Η μέγιστη τιμή της καμπύλης είναι για μήκος κύματος $wl = 796.66 \pm 0,01 \text{ nm}$.

Αποτελέσματα COMSOL:



wl (m)	lambda0 (μm)	Total power dissipation density (W)	Resistive losses (W)	Electromagnetic power loss
7.8000E-7	0.78000	5.4031E-17	5.4031E-17	5.4031E-17
7.8500E-7	0.78500	5.5423E-17	5.5423E-17	5.5423E-17
7.9000E-7	0.79000	5.6364E-17	5.6364E-17	5.6364E-17
7.9500E-7	0.79500	5.6798E-17	5.6798E-17	5.6798E-17
8.0000E-7	0.80000	5.6713E-17	5.6713E-17	5.6713E-17
8.0500E-7	0.80500	5.6136E-17	5.6136E-17	5.6136E-17

Για nanopshell διαμέτρου $d = 130\text{nm}$, η μέγιστη εξασθένιση της δέσμης είναι στα $795 \pm 5\text{nm}$.

Σχολιασμός των αποτελεσμάτων:

Υπάρχει μεγάλη συμφωνία μεταξύ των τιμών που δίνουν οι δύο προσομοιώσεις. Οι όποιες διαφορές μεταξύ τους, εμπίπτουν στο σφάλμα των δύο μετρήσεων και οι αποκλίσεις είναι πολύ μικρές.

Για τη σύγκριση με τα αποτελέσματα από O'Neal et al. θα πρέπει να βρεθεί η μέση τιμή των τριών NPs που μελετήθηκαν για κάθε προσομοίωση ξεχωριστά. Το σφάλμα της μέσης τιμής, είναι η τυπική απόκλιση της, η οποία δίνεται από τη σχέση

$$\delta_{wl} = \sigma_{\overline{wl}} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (wl_i - \overline{wl})^2}{n(n-1)}}$$

Συνοπτικά τα πιο πάνω αποτελέσματα:

Πάχος εξωτερικού κελύφους των nanoshells ($d_1 = 110$)	Αποτελέσματα Mathematica (nm)	Αποτελέσματα COMSOL (nm)
8 nm	841,86 ± 0,01	840 ± 5
9 nm	816,94 ± 0,01	815 ± 5
10 nm	796,66 ± 0,01	795 ± 5
Μέση τιμή	818,49	816,67

Στο *Mathematica*, η μέση τιμή των πιο πάνω είναι $\overline{wl} = 818,49 \text{ nm}$, και η τυπική απόκλιση $\delta_{wl} = 13,07 \text{ nm}$. Άρα, η μέση τιμή του μήκους κύματος, για το οποίο έχουμε μέγιστη απορρόφηση, είναι:

$$\overline{wl} = 818,5 \pm 13,1 \text{ nm}$$

Στο *COMSOL*, ο μέσος όρος των αποτελεσμάτων είναι $\overline{wl} = 816,67 \text{ nm}$. Το σφάλμα, σύμφωνα με την πιο πάνω σχέση, είναι $\delta_{wl} = 13,02 \text{ nm}$. Συνεπώς, η μέση τιμή είναι:

$$\overline{wl} = 816,7 \pm 13,0 \text{ nm}$$

Το μήκος κύματος όπου γίνεται η μέγιστη απορρόφηση δίνεται από O'Neal et al. ως εύρος τιμών $wl = 805 - 810 \text{ nm}$. Δεν δίνεται κάποιο σφάλμα, ούτε για το μήκος κύματος που έχει μετρηθεί, αλλά ούτε για τις μετρήσεις του μεγέθους των nanoshells.

Πειραματική Μέτρηση O'Neal et al. (nm)	Αποτελέσματα Mathematica (nm)	Αποτελέσματα COMSOL (nm)
805 – 810 nm	$\bar{wl} = 818,5 \pm 13,1 \text{ nm}$	$\bar{wl} = 816,7 \pm 13,0 \text{ nm}$

Τα αποτελέσματα λοιπόν και των δύο προσομοιώσεων για τη περίπτωση των nanoshells, είναι αρκετά κοντά στα πειραματικά στοιχεία της συγκεκριμένης έρευνας και συμπεριλαμβάνονται στο υπολογισμένο σφάλμα. Έτσι υπάρχει συμφωνία μεταξύ των δύο προσομοιώσεων και θεωρούμε τα αποτελέσματα που λαμβάνουμε ως αξιόπιστα, και από την προσομοίωση στο COMSOL, και από την επίλυση των εξισώσεων Mie στο Mathematica.

- **“Selective laser photo-thermal therapy of epithelial carcinoma using anti-EGFR antibody conjugated gold nanoparticles” El-Sayed et al., 2006**

49

Νανοσφαιρίδια χρυσού (nanospheres) χρησιμοποιήθηκαν για τη στόχευση κυττάρων, με σκοπό την απορρόφηση ηλεκτρομαγνητικής ενέργειας και μετατροπή της σε θερμική ενέργεια. Καλοήθη επιθηλιακά κύτταρα, και πλακώδη καρκινικά κύτταρα μελετήθηκαν μετά από πρόσληψη των NPs, για την απόκριση τους σε ακτινοβολία laser.

Για την εφαρμογή της φωτοθερμικής θεραπείας (PTT) ετοιμάστηκαν νανοσωματίδια τα οποία κατά μέσο όρο είχαν μέγεθος 40 nm , το οποίο μετρήθηκε μέσω ηλεκτρονικού μικροσκοπίου διέλευσης (TEM). Η μέγιστη απορρόφηση τους μετρήθηκε στα 530 nm . Το laser που χρησιμοποιήθηκε από την ερευνητική ομάδα, ήταν laser ιόντων αργού (Ar+) με εκπομπή στα 514 nm . Η πυκνότητα ισχύος της δέσμης μεταβαλλόταν για κάθε μέτρηση.

Η ενέργεια που χρειάστηκε για τη θανάτωση των καρκινικών κυττάρων (25 W/cm^2) ήταν λιγότερη από τη μισή από την αντίστοιχη για τα καλοήθη κύτταρα (57 W/cm^2) με NPs, και στην περίπτωση μη έκχυσης NPs χρειάστηκε τέσσερις φορές περισσότερη ενέργεια. Τα νανοσωματίδια χρυσού λοιπόν, προσφέρουν τη δυνατότητα να χρησιμοποιηθούν για θεραπεία PTT με χρήση laser χαμηλών ενεργειών.

Αποτελέσματα θεωρίας Mie μέσω Mathematica και προσομοίωσης COMSOL

Οι υπολογισμοί μέσω Mathematica και COMSOL έγιναν με τις μεθόδους που περιγράφηκαν πιο πάνω, η διαφορά είναι ότι στη συγκεκριμένη περίπτωση έχουμε νανοσφαιρίδιο, το οποίο αποτελείται από ένα υλικό μόνο, χρυσό. Έτσι το μόνο που αλλάζει στην επίλυση των εξισώσεων Mie είναι ότι όπου έχουμε A_n , B_n είναι ίσα με 0. Αντίστοιχα στο COMSOL, η γεωμετρία αποτελείται από ένα πυρήνα μόνο, και όχι επιπλέον φλοιό.

Τα παρακάτω αποτελέσματα είναι για νανοσφαιρίδιο χρυσού, διαμέτρου 40 nm .

Αποτελέσματα Mathematica:

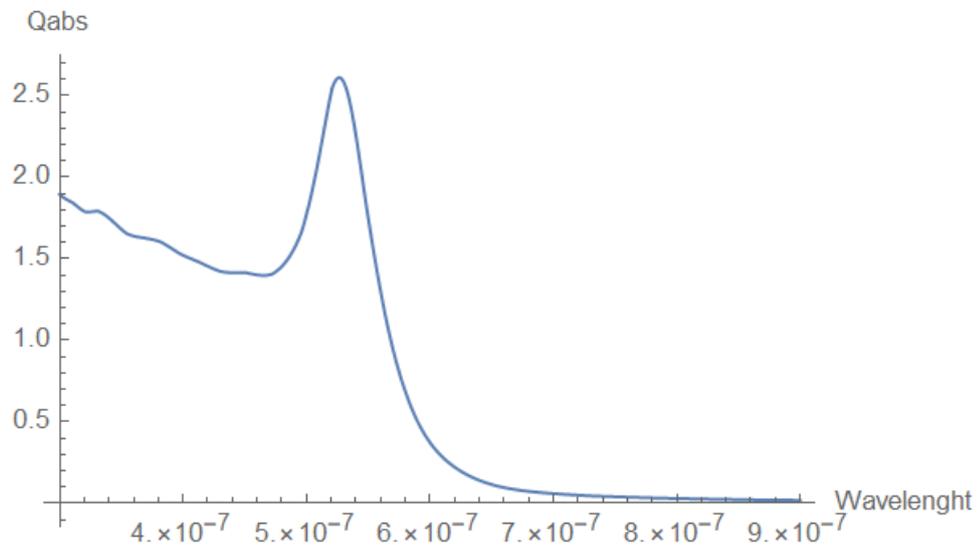
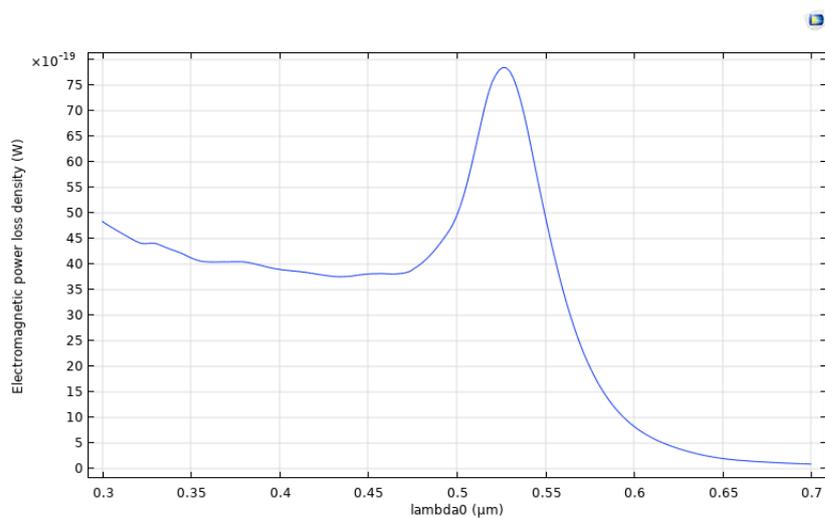


Figure 22 - Φάσμα απορρόφησης AuNP για d=40nm

Η μέγιστη απορρόφηση παρατηρείται στα $526,6 \pm 0,1 \text{ nm}$

Αποτελέσματα COMSOL:



lambda0 (μm)	Resistive losses (W)	Electromagnetic power loss density (W)
0.51800	7.3556E-18	7.3556E-18
0.52000	7.5603E-18	7.5603E-18
0.52200	7.6951E-18	7.6951E-18
0.52400	7.7945E-18	7.7945E-18
0.52600	7.8447E-18	7.8447E-18
0.52800	7.8345E-18	7.8345E-18
0.53000	7.7646E-18	7.7646E-18

Η μέγιστη απώλεια ενέργειας της δέσμης, και συνεπώς απορρόφησης και σκέδασης της από το νανοσωματίδιο χρυσού, συμβαίνει για μήκος κύματος **526 ± 2 nm**

Σχολιασμός των αποτελεσμάτων:

Συνοπτικά:

AuNP	Πειραματική Μέτρηση El-Sayed et al. (nm)	Αποτέλεσμα Mathematica (nm)	Αποτέλεσμα COMSOL (nm)
d = 40 nm	530	526,6 ±0,1 nm	526 ± 2 nm

Υπάρχει συμφωνία στα αποτελέσματα των δύο προσομοιώσεων, και στο μέγιστο απορρόφησης αλλά και στη μορφή της καμπύλης του όλου φάσματος.

Από την πειραματική τιμή της μελέτης των El-Sayed et al. παρατηρείται μια απόκλιση 3.4 – 4 nm η οποία είναι δικαιολογημένη. Ο λόγος είναι ότι δεν αναφέρεται κάποιο σφάλμα, ούτε στη μέτρηση του μεγέθους των NPs, ούτε στη μέτρηση του μήκους κύματος απορρόφησης. Σφάλματα είναι αναμενόμενο να

υπάρχουν, έστω και μικρά (πχ διακριτική ικανότητα οργάνων), εφόσον η μελέτη έγινε πειραματικά σε εργαστήριο.

Θεωρείται λοιπόν πετυχημένη η σύγκριση μεταξύ προσομοιώσεων και θεωρίας, λόγω της πολύ μικρής απόκλισης.

Αξιοσημείωτο είναι ότι το laser που χρησιμοποιήθηκε στην έρευνα είχε εκπομπή ακτινοβολίας στα 514 nm , η τιμή δηλαδή που υπολογίστηκε η μέγιστη απορρόφηση των nanospheres ήταν κατά 16 nm μεγαλύτερη. Αυτό δεν αποτέλεσε ανασταλτικό παράγοντα, καθώς από τον πιο κάτω πίνακα (αποτελέσματα COMSOL) παρατηρείται ότι και στα 514 nm , υπάρχει σημαντική εξασθένηση της δέσμης, συνεπώς και απορρόφηση.

lambda0 (μm)	Resistive losses (W)	Electromagnetic power loss density (W)
0.51000	6.1803E-18	6.1803E-18
0.51200	6.4916E-18	6.4916E-18
0.51400	6.7993E-18	6.7993E-18
0.51600	7.0945E-18	7.0945E-18
0.51800	7.3556E-18	7.3556E-18
0.52000	7.5603E-18	7.5603E-18
0.52200	7.6951E-18	7.6951E-18

Μέσω Mathematica μπορεί να βρεθεί με ακρίβεια η ενεργός διατομή απορρόφησης για συγκεκριμένο μήκος κύματος.

- Για $526,6\text{ nm}$ η τιμή αυτής είναι $S_{abs} = 3,28 \times 10^{-15}\text{ m}^2$
- Για 514 nm είναι αντίστοιχα $S_{abs} = 2,86 \times 10^{-15}\text{ m}^2$

Επομένως είναι εφικτή η εφαρμογή PTT και υπερθερμίας, ακόμα και για ακτινοβολία που δεν αντιστοιχεί στη μέγιστη κορυφή της καμπύλης αλλά αποκλίνει λίγο από αυτή. Βέβαια αυτό είναι δυνατόν εφόσον υπάρχει σημαντική απορρόφηση για το μήκος κύματος του laser που θα χρησιμοποιηθεί, και αυτό συμπεραίνεται από την ενεργό διατομή απορρόφησης (S_{abs}) που υπολογίζεται μέσω της θεωρίας Mie.

Έχει γίνει διασταύρωση των δεδομένων από επιστημονικές δημοσιεύσεις, με τα αποτελέσματα που δίνει η προσομοίωση στο Wolfram Mathematica αλλά και η προσομοίωση στο COMSOL Multiphysics.

Αποδεικνύεται ότι υπάρχει συμφωνία μεταξύ των πιο πάνω και έτσι τα αποτελέσματα COMSOL και Mathematica μπορούν να θεωρηθούν αξιόπιστα και να χρησιμοποιηθούν περαιτέρω.

ΜΕΛΕΤΗ ΚΑΙ ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΤΩΝ IN SILICO ΠΕΙΡΑΜΑΤΩΝ

Η θεωρία που μελετήθηκε και οι προσομοιώσεις που πραγματοποιήθηκαν σε Mathematica και COMSOL πρέπει να είναι πρακτικά χρήσιμες, να μπορούν χρησιμοποιηθούν για πειραματικές μελέτες. Να μπορεί δηλαδή το in silico πείραμα, να προχωρήσει ένα βήμα παραπέρα, σε πειράματα in vitro ή και γιατί όχι και in vivo, για φωτοθερμική θεραπεία PTT. Αυτό θα γίνει χρησιμοποιώντας το φάσμα απορρόφησης, και την αποτελεσματικότητα αυτής, που απορρέει από τις προσομοιώσεις, σαν οδηγό στην επίτευξη υπερθερμίας σε πραγματικό περιβάλλον.

Μέχρι τώρα έχει αποδειχθεί ότι υπάρχει συμφωνία μεταξύ άλλων ερευνών.^{27,49} Πιο κάτω με περαιτέρω ανάλυση, θα γίνουν κάποιες παρατηρήσεις με βάσει τις προσομοιώσεις, που θα φανούν χρήσιμες αν και όταν προχωρήσει η μελέτη σε πειραματικό επίπεδο. Θα πραγματοποιηθεί ένας δεύτερος έλεγχος των αποτελεσμάτων που λαμβάνουμε, για το αν επηρεάζονται από την εξωτερική επίστρωση (PEG συνήθως), παράγοντας που δεν έχει ληφθεί υπόψη μέχρι τώρα. Επίσης θα γίνει μελέτη της αποτελεσματικότητας του φάσματος απορρόφησης και εξασθένησης, και πως αυτή επηρεάζεται από τα χαρακτηριστικά του NP.

Σύγκριση με σωματίδια nanoComposix⁵⁰, με εξωτερική επίστρωση

Η εταιρεία nanoComposix ειδικεύεται στο χώρο της νανοτεχνολογίας, και συγκεκριμένα της κατασκευής και πώλησης διαφόρων ειδών νανοσωματιδίων. Τα προϊόντα τους προσφέρονται για πολλές εφαρμογές (διαγνωστικές, απεικονιστικές, PTT κτλ) και συνεπώς καλύπτουν μια ευρεία γκάμα υλικών, γεωμετριών και πυκνοτήτων.

Οι οπτικές και γεωμετρικές ιδιότητες λοιπόν των υπό πώληση νανοσωματιδίων, έχουν μετρηθεί με μεγάλη ακρίβεια και αναγράφονται λεπτομερώς στο χαρτί αναφοράς που δίνεται με την αγορά τους.

Μια τελευταία σύγκριση θα γίνει με νανοσωματίδια της εταιρείας nanoComposix, καθώς λόγω των αναλυτικά καταγεγραμμένων ιδιοτήτων τους, μπορούμε να καταλήξουμε σε ασφαλή συμπεράσματα που απορρέουν από τη θεωρία Mie.

Ultra Uniform Gold Nanospheres – PEG-Carboxyl

Νανοσφαιρίδια τα οποία είναι κατασκευασμένα από χρυσό αποκλειστικά, και στο εξωτερικό τους έχουν επικάλυψη από PEG-Carboxyl Acid (πολυαιθυλενογλυκόλη και καρβοξυλικό οξύ). Η επικάλυψη PEG καθιστά δυνατή τη χρήση τους σε βιολογικά συστήματα, καθώς ενισχύει τη βιοσυμβατότητα των νανοσωματιδίων, και η χρήση καρβοξυλίου διευρύνει τις εφαρμογές γιατί επιτρέπει την ομοιοπολική σύνδεση μορίων με αντισώματα. Για την υπερθερμία δεν είναι απαραίτητη η επίστρωση με καρβοξυλικό οξύ (εν αντιθέσει με την PEG-υλίωση που επιβάλλεται), αλλά γίνεται χρήση του για διαγνωστικές μεθόδους και άλλες βιολογικές εφαρμογές.

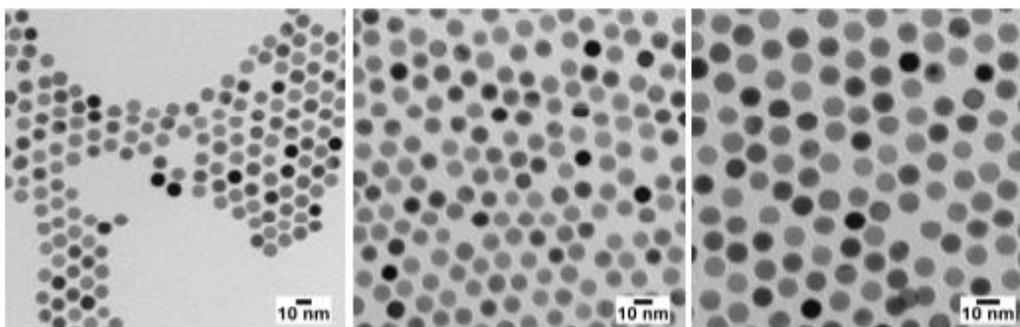
Τα νανοσωματίδια έχουν διάμετρο 10 nm , αλλά στην περίπτωση αυτή ξέρουμε με ακρίβεια το μέσο όρο του μεγέθους τους, την απόκλιση τους καθώς και την γραφική του φάσματος απορρόφησης. Πιο κάτω στο σχήμα 22, παρουσιάζεται το πιστοποιητικό ανάλυσης που παρέχει η εταιρεία και αναγράφονται αναλυτικά τα χαρακτηριστικά συγκεκριμένης παρτίδας AuNPs. Η μέτρηση μέσω TEM δείχνει ότι ο μέσος όρος του μεγέθους τους είναι $9,5 \pm 0,4\text{ nm}$ και η μέγιστη απορρόφηση είναι στα 522 nm .

Στην προσομοίωση σε COMSOL Multiphysics και στο πρόγραμμα Mathematica, η τιμή της διαμέτρου θεωρήθηκε $9,5\text{ nm}$. Τα αποτελέσματα για το φάσμα απορρόφησης, και που παρατηρείται η μέγιστη τιμή του, φαίνονται πιο κάτω στα σχήματα 24 και 25.

10 nm Gold Nanospheres, PEG Carboxyl, Ultra Uniform™

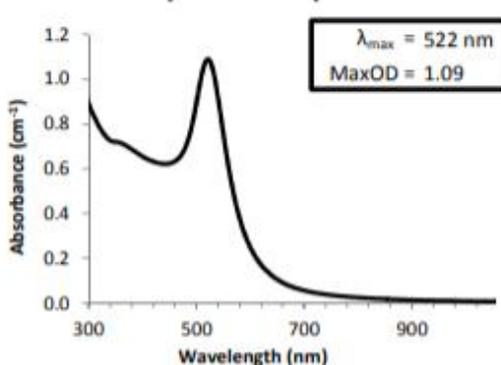
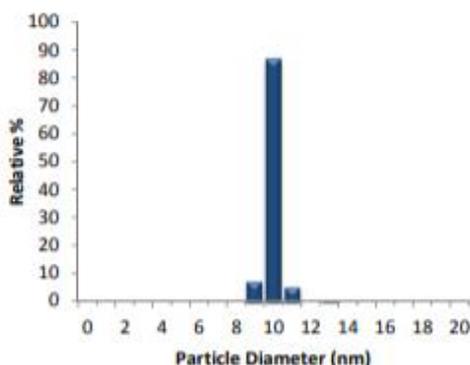
Lot Number: DMW0900

Diameter (TEM):	9.5 ± 0.4 nm	Hydrodynamic Diameter:	19 nm
Coefficient of Variation:	4.2 %	Zeta Potential:	-20 mV
Surface Area (Calc'd):	32.5 m ² /g	pH of Solution:	7.7
Mass Concentration (Au):	0.052 mg/mL	Gold Purity:	99.99 %
Particle Concentration (Calc'd):	5.9E+12 particles/mL	Particle Surface:	PEG12-Carboxylic Acid
Molar Particle Concentration:	9.9E-09 particle # (mol/L)	Solvent:	Aqueous 2mM Citrate
Endotoxin Concentration:	< 2.5 EU/mL		



Size Distribution

Optical Properties



Characterization Instrumentation

<p>Diameter and Size Statistics:</p> <p>Mass Concentration:</p> <p>Spectral Properties:</p> <p>Hydrodynamic Diameter/Zeta Potential:</p> <p>Endotoxin:</p> <p>pH:</p>	<p>JEOL 1010 Transmission Electron Microscope</p> <p>Thermo Fisher X Series 2 ICP-MS</p> <p>Agilent 8453 UV-Visible Spectrometer</p> <p>Malvern Zetasizer Nano ZS</p> <p>Pyros Kinetix -Turbidimetric Assay-(BioPure and Ultra Uniform Only)</p> <p>Horiba - Laqua Twin pH Meter</p>
---	--

Storage: 2-8 °C. DO NOT FREEZE.

Figure 23 - Πιστοποιητικό ανάλυσης των AuNPs για d=10nm

Optical Properties

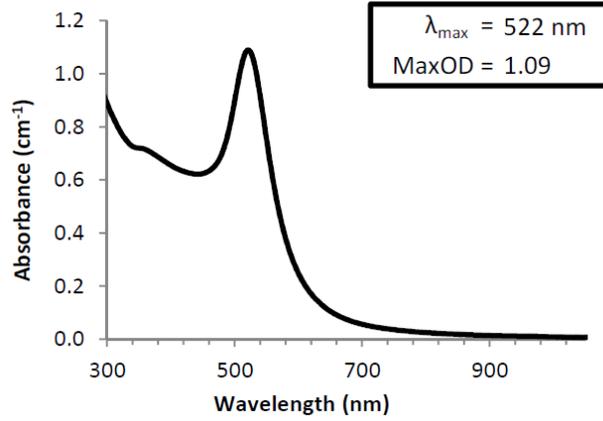


Figure 24 - Φάσμα απορρόφησης nanoComposix

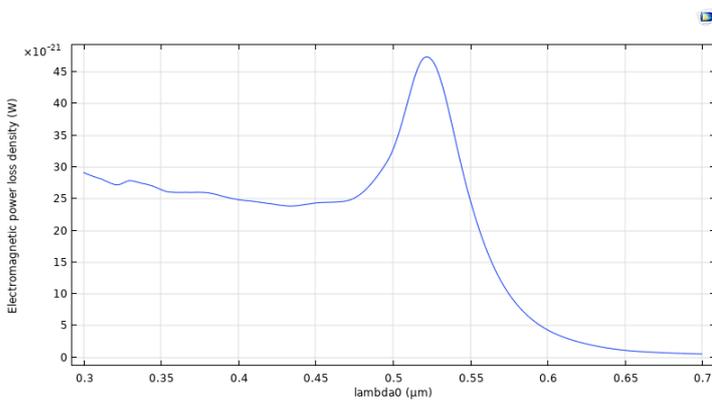


Figure 25 - Φάσμα απορρόφησης COMSOL

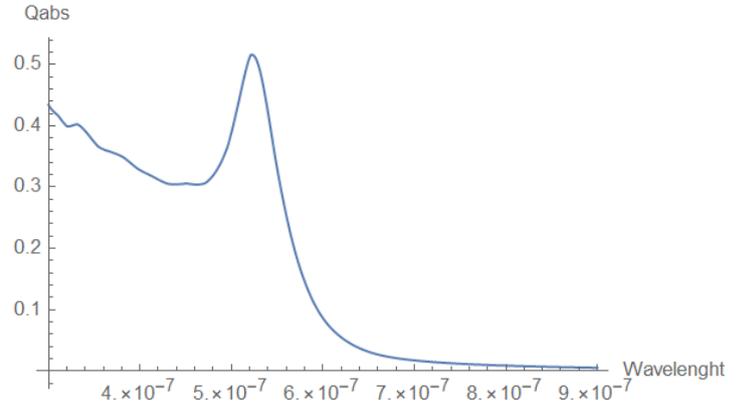


Figure 26 - Φάσμα απορρόφησης Mathematica

lambda0 (μm)	Resistive losses (W)	Electromagnetic power loss density (W)
0.51600	4.5549E-20	4.5549E-20
0.51800	4.6617E-20	4.6617E-20
0.52000	4.7245E-20	4.7245E-20
0.52200	4.7419E-20	4.7419E-20
0.52400	4.7228E-20	4.7228E-20
0.52600	4.6671E-20	4.6671E-20
0.52800	4.5745E-20	4.5745E-20

Figure 27 - Πίνακας αποτελεσμάτων COMSOL για μέγιστη απώλεια ενέργειας της δέσμης

Τα αποτελέσματα των προσομοιώσεων και της nanoComposix συνοπτικά, είναι:

AuNP	Μέτρηση nanoComposix (nm)	Αποτέλεσμα Mathematica (nm)	Αποτέλεσμα COMSOL (nm)
d = 9.5 nm	522	522,47 ± 0,01	522 ± 2

Τα συμπεράσματα που απορρέουν από τα πιο πάνω, δεν είναι μόνο η εξαιρετική συμφωνία των μετρήσεων, αλλά ότι η εξωτερική επίστρωση, η οποία είναι απαραίτητη (PEG-Carboxyl εν προκειμένω), δεν αλλοιώνει τις υπολογιζόμενες τιμές. Στις προσομοιώσεις που έγιναν σε Mathematica και COMSOL, δεν συμπεριλήφθηκε η εξωτερική επιφάνεια του NP, καθώς αυτό θα ήταν εξαιρετικά δύσκολο. Η πολύ μικρή απόκλιση όμως των αποτελεσμάτων, καταδεικνύει ότι δεν είναι απαραίτητο.

Υπάρχει δηλαδή η δυνατότητα να γίνονται πειράματα ακριβείας in silico, στα οποία θα υπολογίζεται το φάσμα απορρόφησης, λαμβάνοντας υπόψη μόνο το κύριο υλικό πυρήνα (ή και πυρήνα-φλοιού) των nanospheres/nanoshells.

➡ *Η επίστρωση PEG δεν έχει αντίκτυπο στις μετρήσεις.*

Εξάρτηση του φάσματος απορρόφησης από το μέγεθος των nanospheres και nanoshells

Θα γίνει σύγκριση για τις δύο γεωμετρίες που αναφέρθηκαν, αλλάζοντας μόνο το μέγεθος τους. Το φάσμα απορρόφησης θα δοθεί μέσω του προγράμματος Mathematica.

Nanospheres χρυσού (AuNPs)

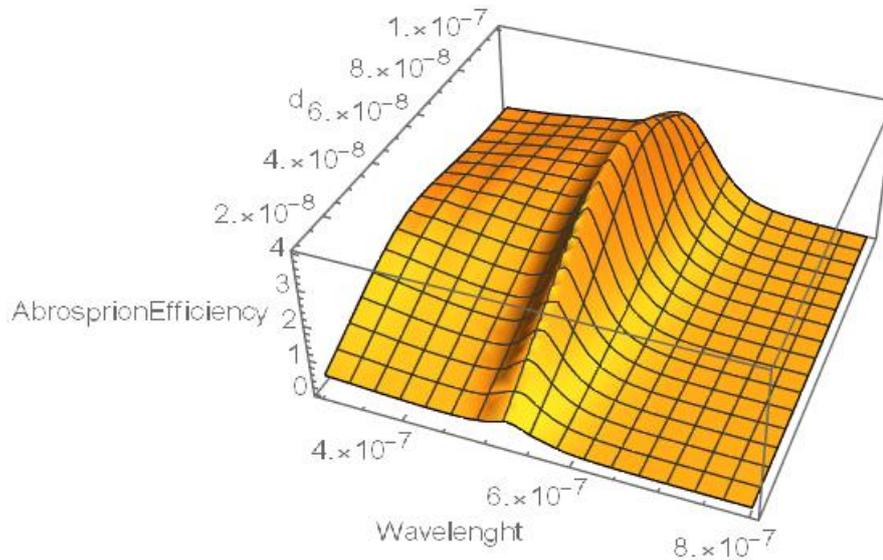


Figure 28 - Φάσμα Απορρόφησης συναρτήσει της διαμέτρου d και του μήκους κύματος λ

ΠΟΙΟΤΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:

Στο πιο πάνω γράφημα, παρουσιάζεται η εξάρτηση της αποτελεσματικότητας απορρόφησης από τη διάμετρο του AuNP, η οποία κυμαίνεται από $10 - 100 \text{ nm}$. Το εύρος απορρόφησης για τις διαμέτρους αυτές κυμαίνεται στα $522 - 544 \text{ nm}$. Δεν δίνεται δυνατότητα χρήσης laser που να εκπέμπει σε πολύ διαφορετικό μήκος κύματος, όπως για παράδειγμα στο φάσμα NIR.

Άρα η εφαρμογή υπερθερμίας στην περίπτωση των nanospheres χρυσού είναι δυνατή μόνο γι' αυτές τις τιμές. Το μικρό εύρος ακτινοβολίας που προσφέρεται είναι περιοριστικό, καθώς δεν επιτρέπει τη χρήση AuNPs για όγκους που βρίσκονται σε βάθος. Ο λόγος είναι ότι η ακτινοβολία των laser που εκπέμπουν σε αυτό το εύρος δεν διαπερνά το δέρμα και τον ιστό, έτσι δεν μπορεί να φτάσει στον όγκο-στόχο.

➡ **Η χρήση των nanospheres στα πλαίσια της θεραπείας PTT με νανοσωματίδια, περιορίζεται για όγκους επιφανειακούς.**

**Γραφικές παραστάσεις της αποδοτικότητας εξασθένισης Q_{ext} ,
αποδοτικότητας απορρόφησης Q_{abs} και αποδοτικότητας σκέδασης Q_{sca}
για διάφορα μεγέθη AuNPs**

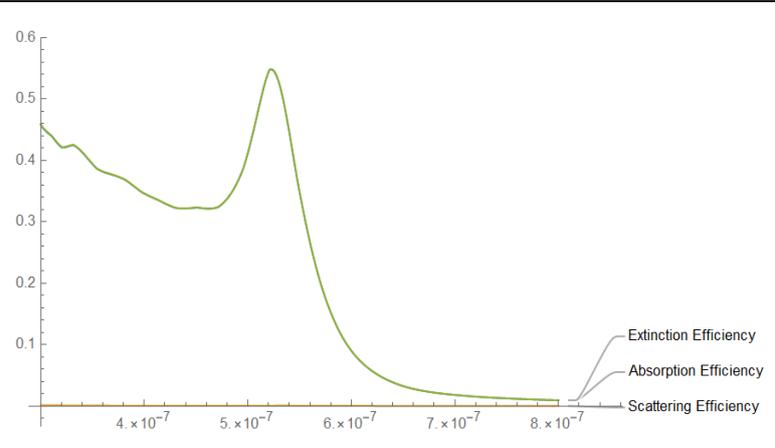


Figure 29 - Φάσμα Q_{ext} , Q_{abs} , Q_{sca} για $d=10\text{nm}$

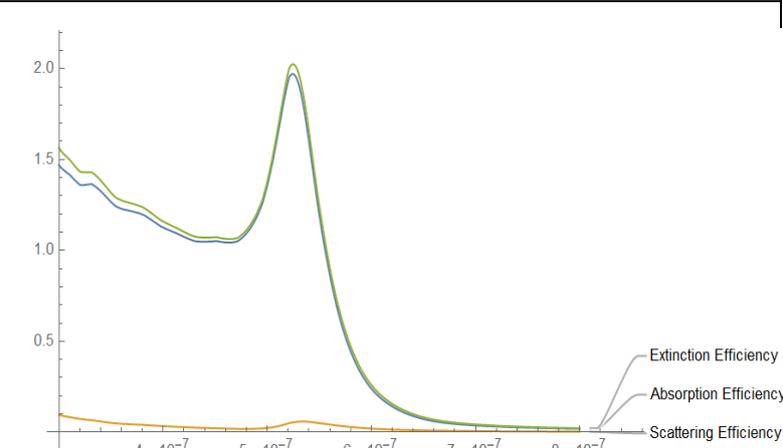


Figure 30 - Φάσμα Q_{ext} , Q_{abs} , Q_{sca} για $d=30\text{nm}$

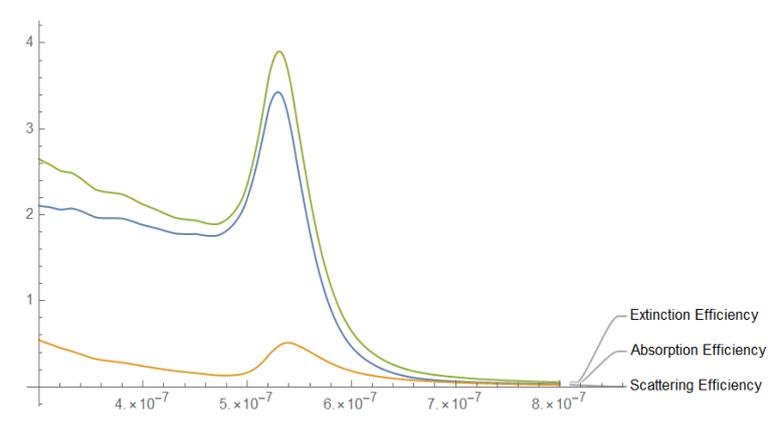


Figure 31 - Φάσμα Q_{ext} , Q_{abs} , Q_{sca} για $d=50\text{nm}$

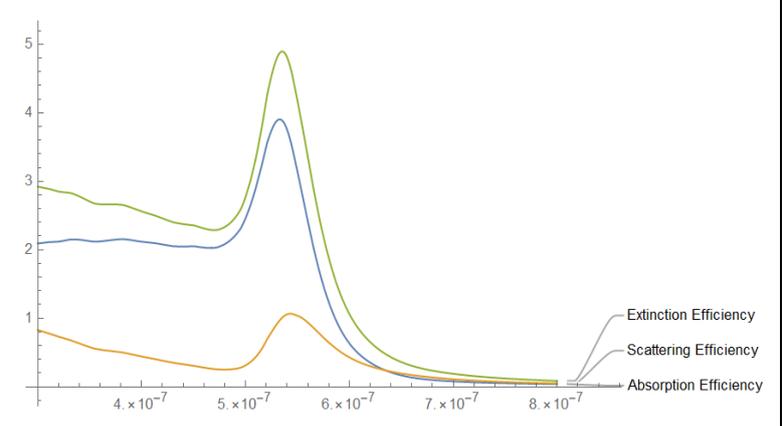


Figure 32 - Φάσμα Q_{ext} , Q_{abs} , Q_{sca} για $d=60\text{nm}$

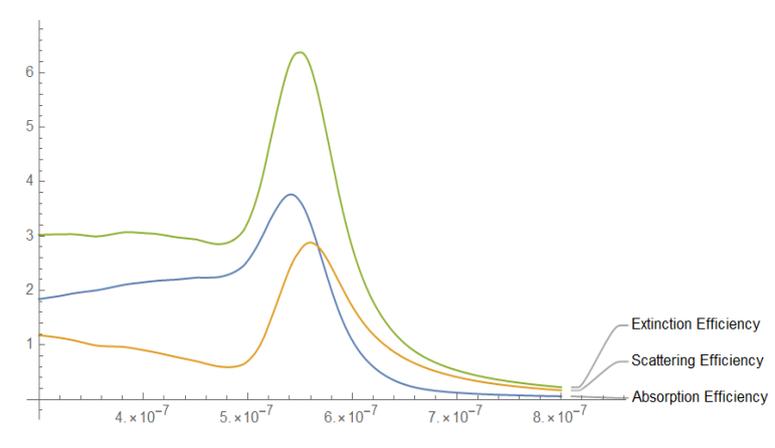


Figure 33 - Φάσμα Q_{ext} , Q_{abs} , Q_{sca} για $d=80\text{nm}$

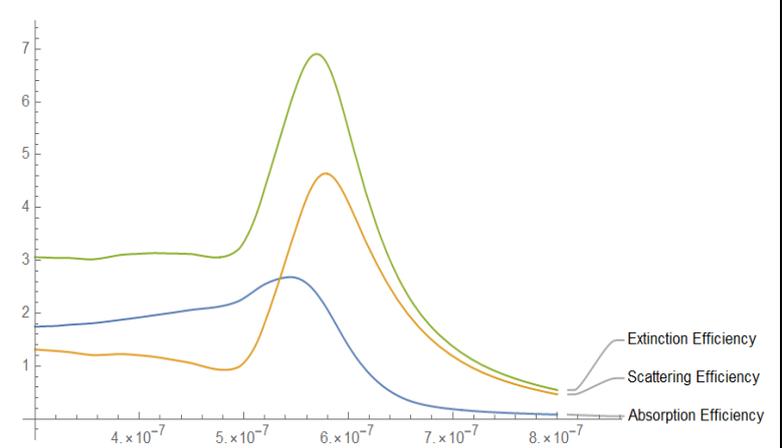


Figure 34 - Φάσμα Q_{ext} , Q_{abs} , Q_{sca} για $d=100\text{nm}$

Ενεργός διατομή απορρόφησης S_{abs} , για διαφορετικά μεγέθη AuNPs						
Διάμετρος d (nm)	10	30	50	60	80	100
Sabs (m^2)	0.04×10^{-15}	1.39×10^{-15}	6.73×10^{-15}	11.04×10^{-15}	18.92×10^{-15}	21.08×10^{-15}

ΠΟΙΟΤΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:

Οι γραφικές παραστάσεις παρουσιάζουν το φάσμα για την εξασθένηση, απορρόφηση και σκέδαση της δέσμης, για κάθε μέγεθος σωματιδίων. Στον πίνακα καταγράφεται η ενεργός διατομή απορρόφησης αντίστοιχα.

Όσο αυξάνεται το μέγεθος του νανοσωματιδίου, παρατηρείται αύξηση στη σκέδαση ακτινοβολίας. Για $d = 10 \text{ nm}$ οι σκεδάσεις που συμβαίνουν είναι μηδενικές. Για μεγαλύτερα NPs , η σκέδαση συμβάλλει όλο και περισσότερο στην εξασθένηση της δέσμης, χωρίς αυτό να σημαίνει ότι η αποδοτικότητα της απορρόφησης επηρεάζεται.

Μελετώντας λοιπόν την ενεργό διατομή απορρόφησης για κάθε σχήμα, παρατηρείται ότι όσο μεγαλύτερο νανοσωματίδιο έχουμε, τόσο αυξάνεται και το μέγεθος S_{abs} , συνεπώς τα αποτελέσματα της προκαλούμενης υπερθερμίας θα είναι πολύ καλύτερα.

Ιδανικά θα χρειαζόταν το νανοσωματίδιο να έχει μέγεθος $\sim 50 \text{ nm}$ για καλύτερη κυτταρική απορρόφηση. Με προσομοίωση της μεταβολής θερμοκρασίας στο πρόγραμμα COMSOL, που θα εξηγηθεί σε μετέπειτα κεφάλαιο, μπορεί να γίνεται μελέτη στην εκάστοτε γεωμετρία όγκου. Σκοπός είναι να διαπιστώνεται σε κάθε περίπτωση αν η ενεργός διατομή απορρόφησης σε AuNP για 50nm είναι ικανοποιητική για επαρκή αύξηση της θερμοκρασίας, ή αν είναι απαραίτητη η χρήση μεγαλύτερων NPs. Η συζήτηση αφορά πάντα καρκίνους επιφανειακούς και δέρματος, για την περίπτωση των χρυσών νανοσφαιριδίων.

Nanoshell με πυρήνα από πυριτία (silica-SiO₂) και εξωτερικό φλοιό χρυσού (Au)

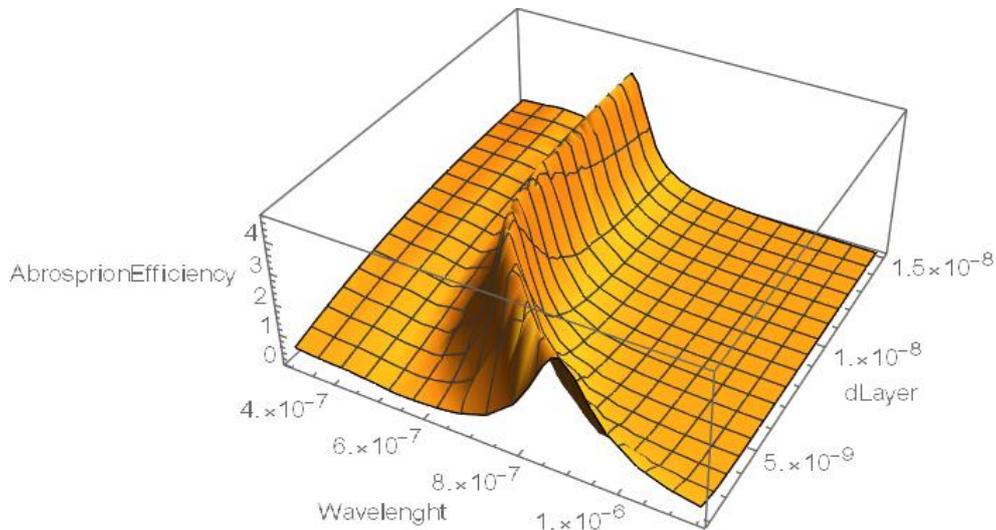


Figure 35 - Φάσμα απορρόφησης με $d_1=40nm$

Το φάσμα απορρόφησης είναι για nanoshell με σταθερή διάμετρο πυρήνα από silica $d_1 = 40nm$, και μεταβλητό εξωτερικό φλοιό, πάχους 2 – 15 nm.

ΠΟΙΟΤΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:

Τα αποτελέσματα είναι πολύ ικανοποιητικά, καθώς τα nanoshells με σύσταση SiO₂-Au φαίνεται να προσφέρουν τη δυνατότητα επιλογής του μήκους κύματος απορρόφησης, μεταβάλλοντας την αναλογία πυρήνα-κελύφους, και συνολικά της διαμέτρου.

Στην πιο πάνω περίπτωση, το εύρος για το μήκος κύματος είναι 570 – 870 nm. Δηλαδή καθορίζοντας το πάχος του φλοιού, μπορούν να χρησιμοποιηθούν και laser τα οποία εκπέμπουν στο εγγύς υπέρυθρο, όπου βρίσκεται και το οπτικό παράθυρο που επιτρέπει τη διείσδυση της ακτινοβολίας στον ιστό.

Πιο συγκεκριμένα, για νανοσωματίδιο με συνολική διάμετρο 50 nm ($d_1 = 40 nm$, $d_l = 5nm$), το φάσμα απορρόφησης είναι το εξής:

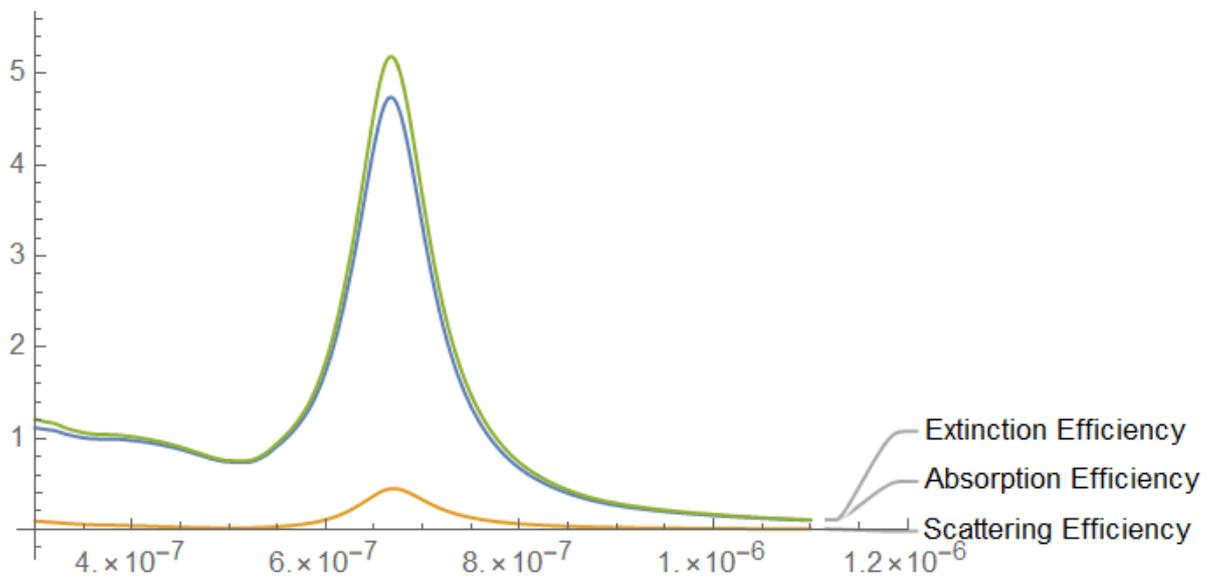


Figure 36 - Q_{ext} , Q_{abs} , Q_{sca} για $d_1=40nm$ και $d_l=5nm$

Η μέγιστη τιμή είναι $Q_{abs} = 4,741 \pm 0,001$ για μήκος κύματος $667 nm$, ενώ για το αντίστοιχο μέγεθος των AuNPs είναι $Q_{abs} = 3.429 \pm 0,001$ στα $529 nm$. Η αποδοτικότητα απορρόφησης, που καθορίζει και την αύξηση της θερμοκρασίας, είναι καλύτερη από απλό nanoparticle χρυσού.

➡ Συνεπώς τα *nanoshells* μπορούν να χρησιμοποιηθούν ευρέως για τη θεραπεία με υπερθερμία, και συγκεκριμένα τα *SiO₂-Au*, πληρώντας όλα τα κατάλληλα κριτήρια (βιοσυμβατότητα, κατάλληλο μέγεθος, απορρόφηση και στο NIR).

ΜΕΛΕΤΗ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΩΝ ΥΛΙΚΩΝ ΣΕ NANOSHELLS

Τα nanoshells αποτελούνται από δύο διαφορετικά υλικά, αυτό που βρίσκεται στον πυρήνα, και το εξωτερικό κέλυφος. Μέχρι τώρα μελετήθηκε το διοξείδιο πυριτίου (SiO₂) με εξωτερική επίστρωση χρυσού, συνδυασμός που αποδείχθηκε πολύ καλός.

Μπορούν να μελετηθούν πολλοί συνδυασμοί υλικών και μετάλλων, ο σημαντικότερος παράγοντας όμως που πρέπει να ληφθεί υπόψη όμως είναι η βιοσυμβατότητα. Ο χρυσός είναι το πιο ασφαλές υλικό που μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη σύνθεση νανοσωματιδίων εξωτερικά, καθώς είναι βιοσυμβατό και μη τοξικό. Πιο κάτω δίνεται ένα παράδειγμα όπου ο φλοιός είναι από άργυρο, αλλά η μελέτη θα επικεντρωθεί στο χρυσό ως εξωτερικό υλικό, αλλάζοντας το υλικό του πυρήνα, καθώς για τα βιολογικά συστήματα αυτή είναι η καλύτερη επιλογή.

Για τα νανοσωματίδια διαφορετικών υλικών που μελετήθηκαν, επιλέχθηκε σταθερή διάμετρος πυρήνα $d_1 = 70 \text{ nm}$, και παρουσιάστηκαν οι γραφικές για μεταβλητό πάχος εξωτερικού φλοιού ($2 < d_l < 12 \text{ nm}$). Το ζητούμενο πιο κάτω είναι να διαπιστωθεί αν υπάρχει ευελιξία στην μετατόπιση του μήκους κύματος για διάφορα μεγέθη και υλικά.

Πυρήνας από Πυριτία (SiO₂) και Εξωτερικός φλοιός από Άργυρο/Ασήμι (Ag)

Για το ασήμι, εφόσον είναι μέταλλο, έχει υπολογιστεί η διηλεκτρική σταθερά του με τη διόρθωση που προβλέπεται, σύμφωνα με αυτά που αναφέρθηκαν στη θεωρία Mie. Για το σκοπό αυτό έγινε εύρεση των αντίστοιχων σταθερών, οι οποίες ήταν πολύ κοντά σε αυτές του χρυσού: $\omega_p = 1.367 \times 10^{16} \text{ rad/s}$ ⁵¹, $U_F = 1.39 \times 10^6 \text{ m/s}$ ⁵², $L_\infty = 5.2 \times 10^{-8} \text{ m}$ ⁵³, $A = 1$.

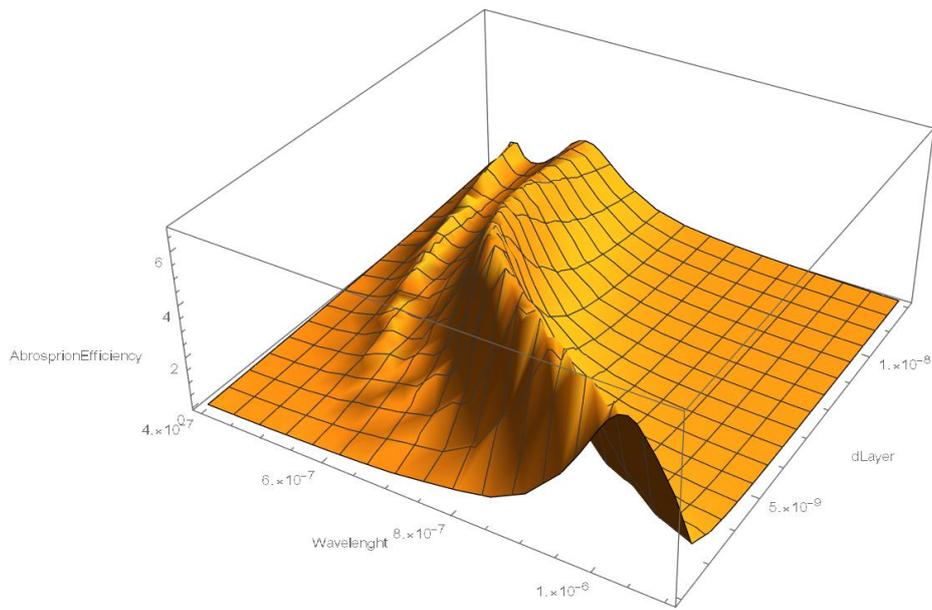


Figure 37 - Φάσμα απορρόφησης nanoshell SiO₂-Ag, με d₁=70nm

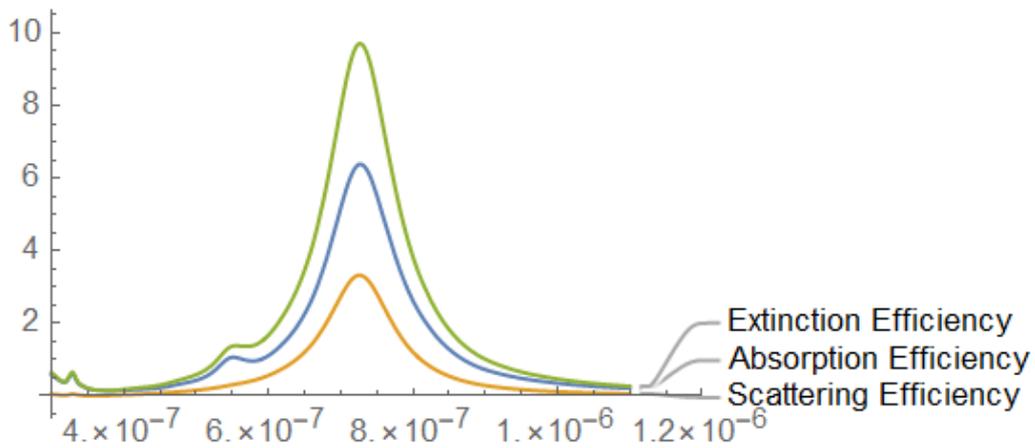


Figure 38 - Q_{ext} , Q_{abs} , Q_{sca} για d₁=70nm και d_I=5nm

Το πιο πάνω φάσμα για nanoshell SiO₂-Ag δείχνει ότι ο συνδυασμός αυτός έχει εξαιρετικές οπτικές ιδιότητες, με πολύ καλή αποδοτικότητα απορρόφησης $Q_{abs} \approx 6,4$ σε μήκος κύματος που ανήκει στο NIR και παρουσιάζει μετατόπιση προς το ερυθρό. Δεν θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί παρόλα αυτά γιατί ο άργυρος παρουσιάζει τοξικότητα σε βιολογικά συστήματα.¹⁸

Nanoshells με επικάλυψη χρυσού:

Πυρήνας από Πυριτία - Διοξείδιο πυριτίου (SiO₂)

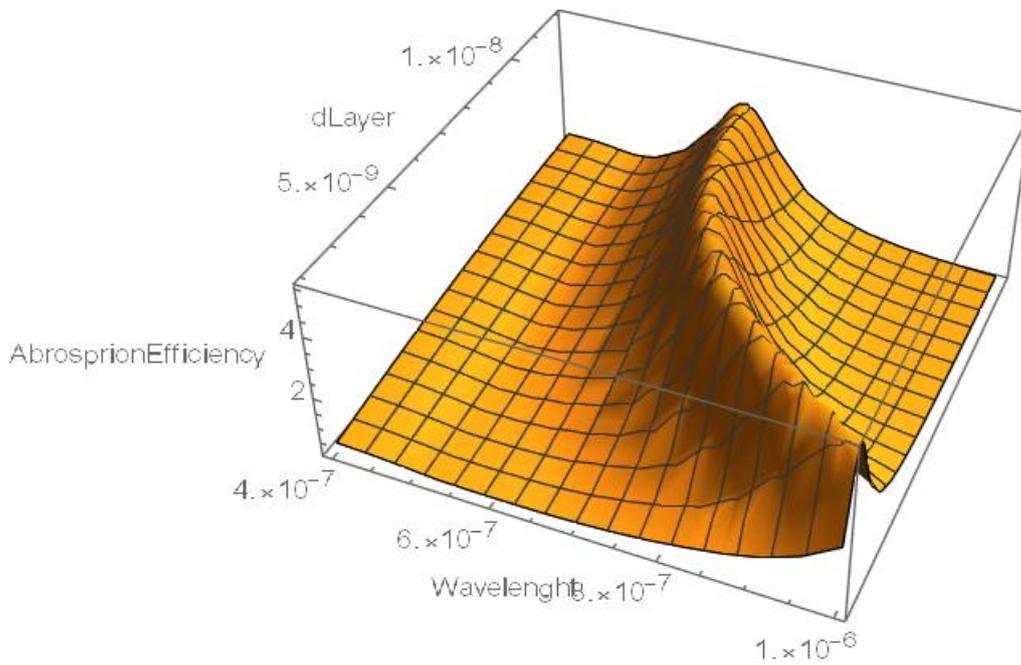


Figure 39 - Φάσμα απορρόφησης nanoshell SiO₂-Au, με d₁=70nm

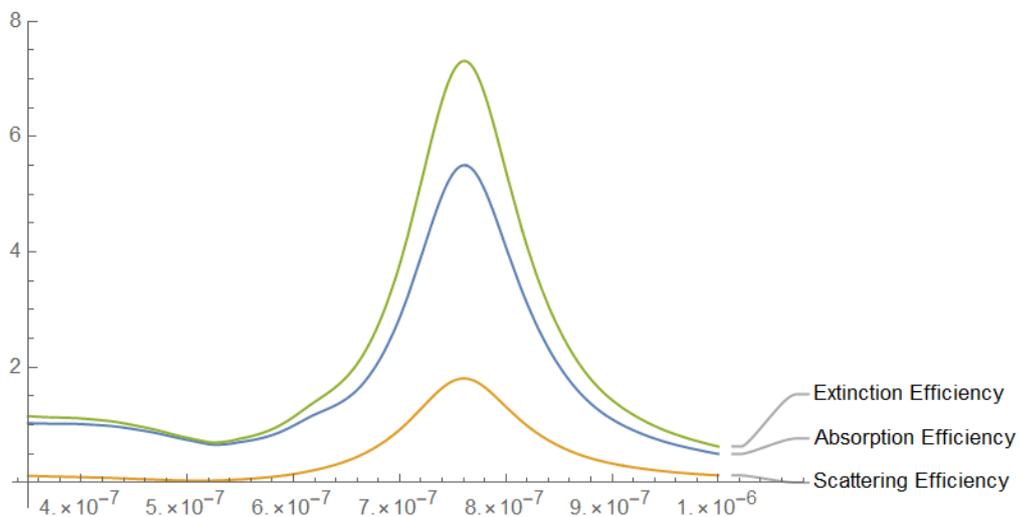


Figure 40 - Q_{ext}, Q_{abs}, Q_{scat} για d₁=70nm και d_l=6nm

Για συνολική διάμετρο NP $d = 82 \text{ nm}$, η μέγιστη αποδοτικότητα απορρόφησης παρατηρείται στα $761 \pm 1 \text{ nm}$ και είναι $Q_{abs} = 5,507$.

Όπως αποδείχθηκε και σε προηγούμενο κεφάλαιο, ο συνδυασμός πυριτίας και χρυσού εξωτερικού φλοιού είναι εξαιρετικός για nanoshells.

Πυρήνας από Τιτανία - Διοξείδιο τιτανίου (TiO2)

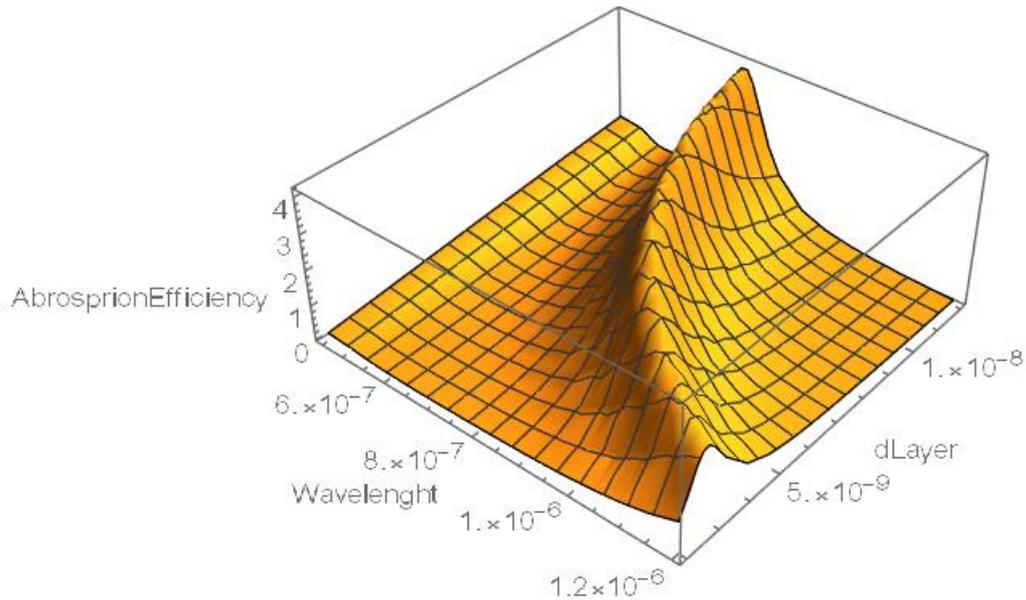


Figure 41 - Φάσμα απορρόφησης nanoshell TiO2-Au, με $d_1=70\text{nm}$

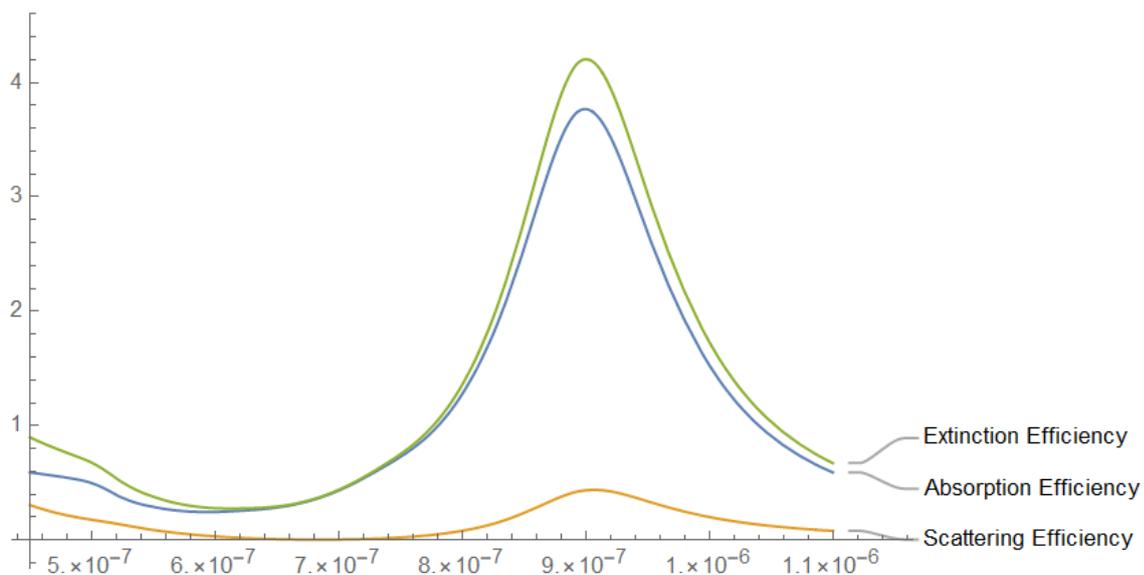


Figure 42 - Q_{ext} , Q_{abs} , Q_{sca} για $d_1=70\text{nm}$ και $d_l=6\text{nm}$

Για συνολική διάμετρο $d = 82 \text{ nm}$ η μέγιστη απορρόφηση είναι στα $899 \pm 1 \text{ nm}$.

Το διοξείδιο τιτανίου αποδεικνύεται ένα πολύ καλό υλικό για πυρήνα νανοκελύφους, καθώς με μεταβολή του πάχους του εξωτερικού φλοιού, παρατηρείται ερυθρή μετατόπιση (redshift). Η απορρόφηση δηλαδή μετατοπίζεται για μεγαλύτερα μήκη κύματος, μειώνοντας το πάχος του χρυσού.

Το εύρος φάσματος που προσφέρεται είναι μεγάλο, φτάνοντας και 1100 nm . Επίσης, ενδεικτικά, η αποτελεσματικότητα απορρόφησης για νανοσωματίδιο διαμέτρου $d = 82 \text{ nm}$ είναι $Q_{abs} = 3.767$ και η ενεργός διατομή απορρόφησης, $S_{abs} = 1.989 \times 10^{-14} \text{ m}^2$.

Η τιτανία λοιπόν είναι ένα υλικό με πολύ καλή απόδοση για χρήση σε NPs και υπερθερμία.

Πυρήνας από Ασήμι (Ag)

Το φάσμα που δίνεται από nanoshell Ag-Au, με τις διορθώσεις που προβλέπονται στη διηλεκτρική σταθερά του κάθε μετάλλου, είναι:

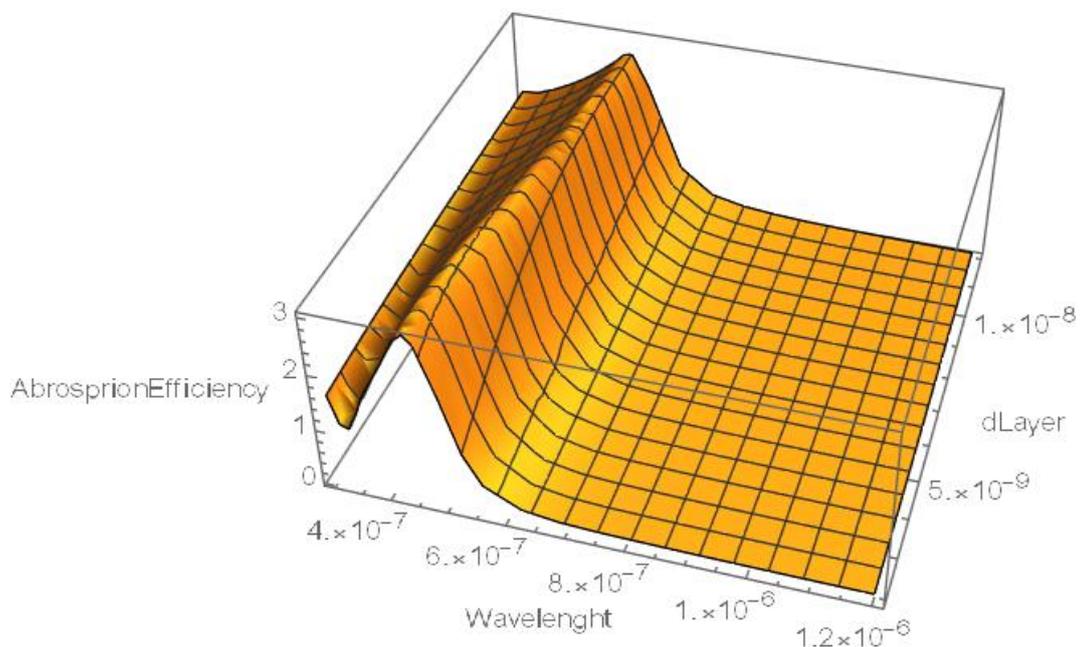


Figure 43 - Φάσμα απορρόφησης nanoshell Ag-Au, με $d_1=70\text{nm}$

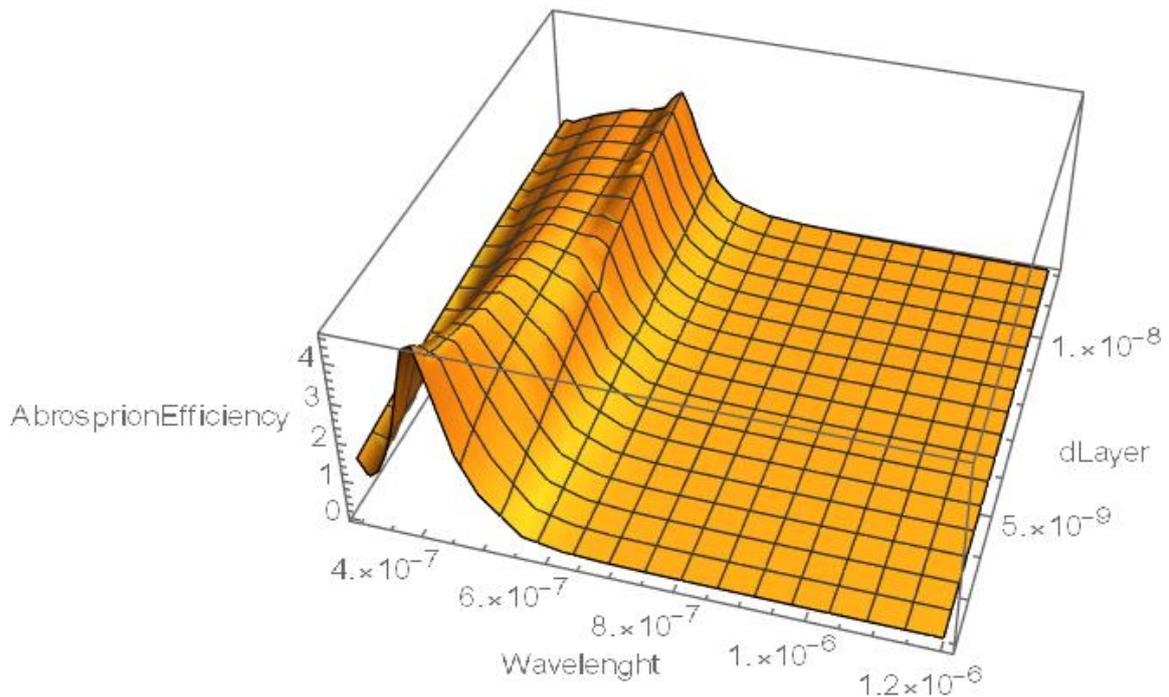


Figure 44 - - Φάσμα απορρόφησης nanoshell Ag-Au, με $d_1=40\text{nm}$

Τα πιο πάνω φάσματα είναι ενδεικτικά για νανοσωματίδια μικρού μεγέθους (με διάμετρο πυρήνα 40 nm) και μεγαλύτερου (με διάμετρο πυρήνα 70 nm). Το αποτέλεσμα για την αποδοτικότητα απορρόφησης Q_{abs} δεν είναι το επιθυμητό. Σε κανένα από τα μεγέθη που μας ενδιαφέρουν δεν επιτυγχάνεται απορρόφηση για μήκος κύματος $> 500\text{ nm}$.

Εφόσον έχει συμπεριληφθεί και η διόρθωση της διηλεκτρικής σταθεράς και για τα δύο μέταλλα, τότε δεν μπορεί να θεωρηθεί ότι τα πιο πάνω αποτελέσματα οφείλονται σε σφάλματα. Λόγω του ότι είναι και τα δύο μέταλλα, και έχοντας επίσης και πολύ παρόμοιες ιδιότητες, είναι σαν να έχουμε ένα ενιαίο νανοσφαιρίδιο AuNP με παρόμοια συμπεριφορά όπως περιγράφηκε. Το συμπέρασμα είναι ότι το ασήμι με φλοιό χρυσού, δεν είναι αποδοτικός συνδυασμός για nanoshell που προορίζονται για χρήση σε PTT.

Πυρήνας από Πυρίτιο (Si)

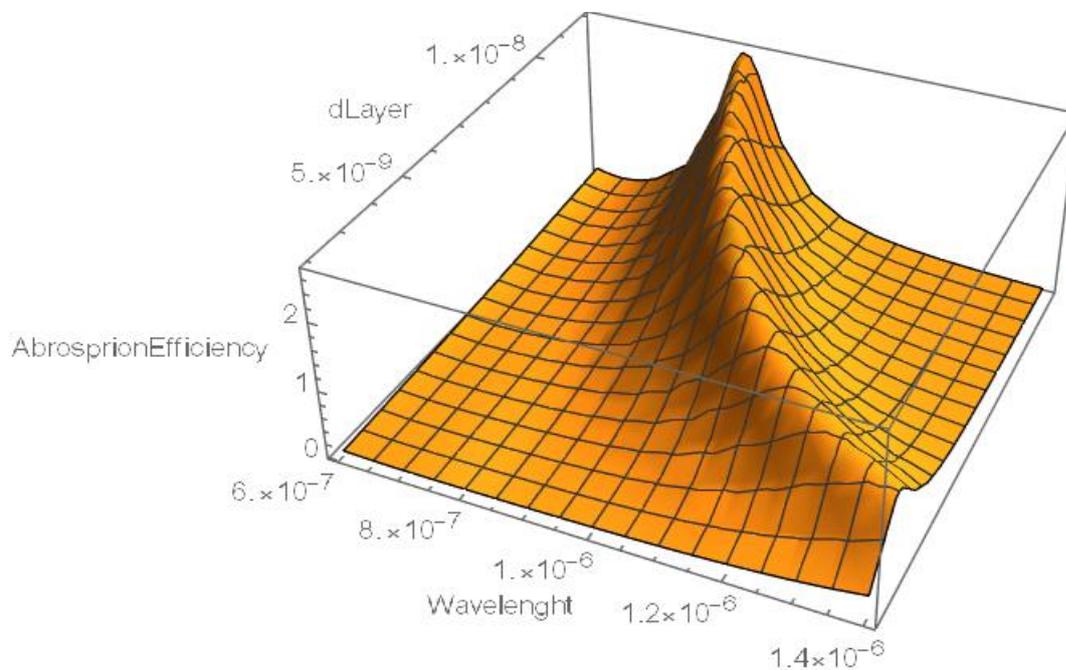


Figure 45 - Φάσμα απορρόφησης nanoshell Si-Au, με $d_1=70\text{nm}$

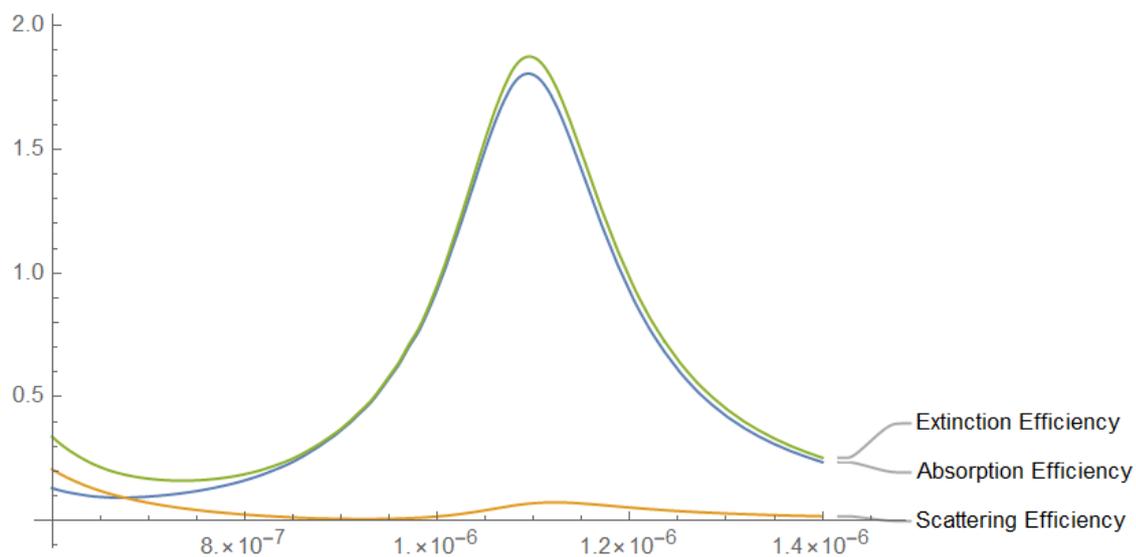


Figure 46 - Q_{ext} , Q_{abs} , Q_{sca} για $d_1=70\text{nm}$ και $d_l=6\text{nm}$

Το τελευταίο διάγραμμα είναι για NP συνολικής διαμέτρου $d = 82 \text{ nm}$, με μέγιστη απορρόφηση $Q_{abs} = 1.806$ στα $1095 \pm 1 \text{ nm}$.

Παρατηρείται μετατόπιση του μεγίστου απορρόφησης, για διαφορετικό πάχος φλοιού, αλλά πέφτει η απόδοση του Q_{abs} . Καλύτερη αποδοτικότητα απορρόφησης, προσφέρουν NPs Si-Au μεγαλύτερα, από το μέγεθος που μελετήθηκε. Το πλεονέκτημα που προσφέρει ο συνδυασμός Si-Au, είναι ότι το εύρος απορρόφησης του είναι μετατοπισμένο σε μήκη κύματος που δεν παρατηρήθηκαν σε άλλα nanoshells (φτάνουν μέχρι και 1400 nm).

Πυρήνας από Τιτάνιο (Ti)

Το τιτάνιο είναι μέταλλο, αλλά υπάρχει ένα ερωτηματικό αν θα πρέπει να διορθωθεί η διηλεκτρική σταθερά ή όχι, καθώς στη βιβλιογραφία δεν αναφέρονται πουθενά αυτές οι μετρήσεις σχετικά με ενέργεια Fermi, ταχύτητα Fermi κτλ συγκεκριμένου μετάλλου.

Οι τιμές είναι: $\omega_p = 1.106 \times 10^{16}\text{ rad/s}$ ⁵¹, $L_\infty = 3.3 \times 10^{-8}\text{ m}$ ⁵⁴, $A = 1$. Για την ταχύτητα Fermi, δεν υπάρχει κάποια τιμή στη βιβλιογραφία, έτσι θεωρείται κατά προσέγγιση η τάξη μεγέθους, που είναι $U_F \approx 1 \times 10^6\text{ m/s}$.

Φάσμα Απορρόφησης ΜΕ τη διόρθωση στη διηλεκτρική σταθερά

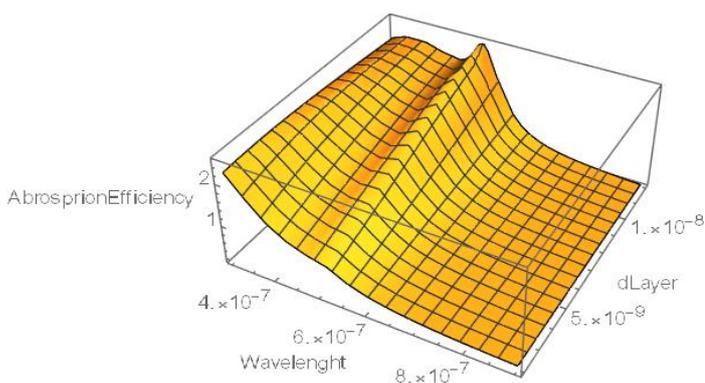


Figure 47 - Q_{abs} για Ti-Au με $d_1=40\text{ nm}$

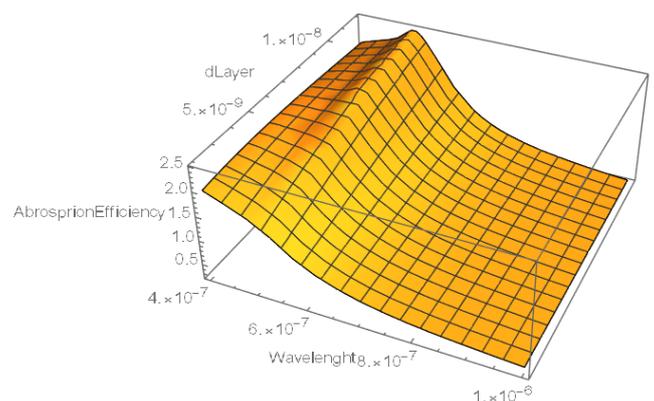


Figure 48 - Q_{abs} για Ti-Au με $d_1=70\text{ nm}$

Φάσμα Απορρόφησης ΧΩΡΙΣ τη διόρθωση στη διηλεκτρική σταθερά

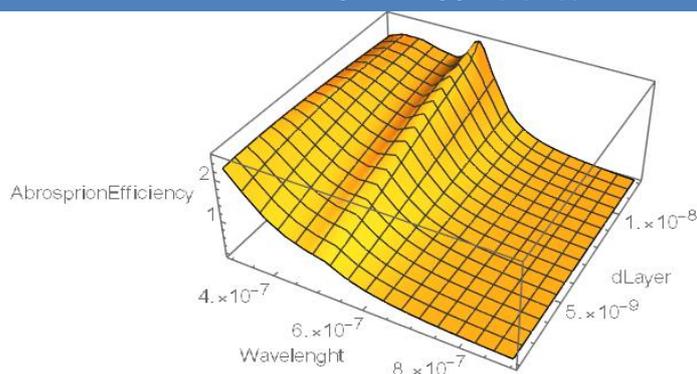


Figure 49 - Q_{abs} για Ti-Au με $d_1=40 \text{ nm}$

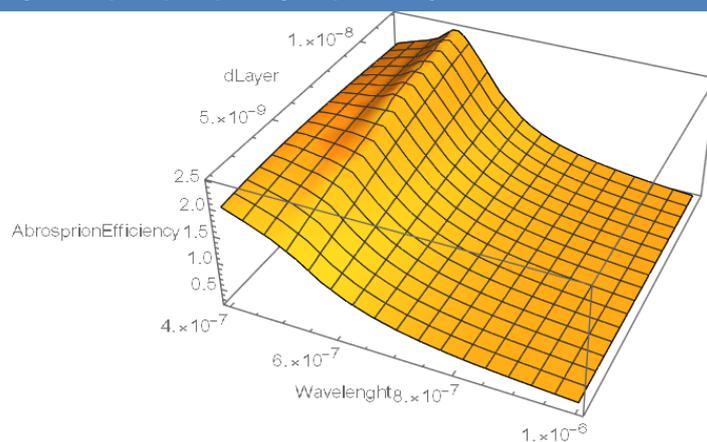


Figure 50 - Q_{abs} για Ti-Au με $d_1=70 \text{ nm}$

Έχουν υπολογιστεί τα φάσματα απορρόφησης για NP μικρού και μεγάλου μεγέθους ($d_1 = 40 \text{ nm}$ και $d_1 = 70 \text{ nm}$) λαμβάνοντας υπόψη στη μια περίπτωση τη διόρθωση στη διηλεκτρική σταθερά, και στην άλλη όχι. Δεν υπάρχει καμία αμφιβολία ότι η μορφή της γραφικής δεν οφείλεται σε πιθανό σφάλμα, καθώς είναι ακριβώς ίδιες και στις δύο περιπτώσεις.

Τα αποτελέσματα δεν είναι ικανοποιητικά, η αποδοτικότητα απορρόφησης είναι μικρή ($Q_{abs} \leq 2,5$) και το αντίστοιχο μήκος κύματος δεν ξεπερνάει τα 600 nm . Το συγκεκριμένο υλικό δεν προτείνεται για χρήση σε νανοσωματίδιο σαν πυρήνας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ:

Από τα υλικά που μελετήθηκαν μέχρι τώρα, τα πιο υποσχόμενα για χρήση ως nanoshells σε θεραπεία με υπερθερμία ως πυρήνες, είναι η το διοξείδιο του πυριτίου (πυριτία), το διοξείδιο τιτανίου (τιτανία) και το πυρίτιο. Οι συνδυασμοί των πιο πάνω, με εξωτερικό φλοιό χρυσού, δίνουν καλή αποδοτικότητα απορρόφησης και το μέγιστο αυτής βρίσκεται στο οπτικό παράθυρο όπου δεν γίνεται απορρόφηση από το δέρμα, που είναι και το ζητούμενο. Στον πίνακα πιο κάτω φαίνεται η ενεργός διατομή απορρόφησης για τα υλικά που επιλέχθηκαν ως, με ίδιο μέγεθος:

Nanoshells με διάμετρο πυρήνα $d_1 = 70 \text{ nm}$ και πάχος χρυσού εξωτερικού φλοιού $d_l = 6 \text{ nm}$

Υλικό Πυρήνα	SiO ₂	TiO ₂	Si
$S_{abs} \text{ (m}^2\text{)}$	2.908×10^{-14}	1.989×10^{-14}	0.954×10^{-14}

Για το συγκεκριμένο μέγεθος NP, τη μεγαλύτερη ενεργό διατομή απορρόφησης έχει ο πυρήνας από πυριτία. Το S_{abs} όμως είναι μέγεθος που μεταβάλλεται αναλόγως της διαμέτρου του NP, συνεπώς διαφέρει σε κάθε έρευνα που το ζητούμενο είναι διαφορετικό (άλλο μήκος κύματος απορρόφησης, άλλο μέγεθος nanoshell). Έτσι δεν απορρίπτεται κανένα από τα τρία αυτά υλικά, απλά για κάθε μελέτη που γίνεται σε πραγματικές συνθήκες, υπάρχει η δυνατότητα επιλογής μεταξύ τους.

Το ασήμι και το τιτάνιο δεν έχουν καλή απόδοση σε συνδυασμό με το χρυσό εξωτερικά, και έτσι απορρίπτονται. Συμπερασματικά, ο συνδυασμός μετάλλων δεν είναι αποδοτικός στα nanoshells. Ακατάλληλο επίσης είναι και το ασήμι (Ag) εξωτερικά, λόγω του ότι είναι τοξικό σε βιολογικούς ιστούς.

ΕΥΡΕΣΗ ΘΕΡΜΟΚΡΑΣΙΑΣ ΣΕ ΣΤΟΧΟ ΝΑΝΟΣΩΜΑΤΙΔΙΩΝ ΟΠΟΥ ΠΡΟΣΠΗΠΤΕΙ ΔΕΣΜΗ LASER, ΜΕ ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΗ ΣΤΟ COMSOL

Για τη μοντελοποίηση της θεραπείας με υπερθερμία, τελευταίο βήμα και πολύ σημαντικό είναι ο υπολογισμός της αύξησης θερμοκρασίας στον όγκο-στόχο. Συνοψίζοντας και χρησιμοποιώντας τα μέχρι τώρα αποτελέσματα (είδος και μέγεθος NP, αποδοτικότητα απορρόφησης, μήκος κύματος), θα υπολογιστεί η μεταβολή της θερμοκρασίας μέσω νέας προσομοίωσης στο COMSOL Multiphysics.

Το πρόγραμμα COMSOL έχει ειδική ενότητα για τη διάχυση θερμότητας (heat transfer module), όπως και για τα πλείστα φυσικά προβλήματα. Συγκεκριμένα η υποενότητα heat transfer in solids είναι αυτή που θα χρησιμοποιηθεί, για τους προφανείς λόγους. Η εξίσωση που επιλύεται μέσω του προγράμματος είναι η πιο κάτω και είναι χρονοεξαρτώμενη:⁵⁵

$$\rho C_p \left(\frac{\partial T}{\partial t} + U_{trans} \cdot \nabla T \right) + \nabla \cdot (q + q_r) = Q_{ted} + Q$$

Όπου ρ : η πυκνότητα υλικού, C_p : θερμοχωρητικότητα, T : η θερμοκρασία, U_{trans} : η σχετική ταχύτητα για κινούμενο σύστημα συντεταγμένων (αν για παράδειγμα η πηγή θερμότητας είναι εν κινήσει), q : η θερμική ροή που οφείλεται στην αγωγιμότητα, q_r : η θερμική ροή που οφείλεται στην ακτινοβολία, Q_{ted} : θερμοελαστικές απώλειες (οφείλονται στα θερμοελαστικά φαινόμενα που συμβαίνουν εντός του στερεού), Q : όρος που περιλαμβάνει επιπλέον πηγές θερμότητας. Τα μεγέθη ρ, C_p, q είναι χαρακτηριστικά του υλικού-στόχου, και στην προκειμένη περίπτωση έχει επιλεγθεί να είναι το ήπαρ (υπάρχει στο COMSOL αυτή η δυνατότητα).

Για την προσπίπτουσα ακτινοβολία laser, πρέπει να συμπεριληφθεί το προφίλ της δέσμης. Υποθέτουμε ότι η δέσμη έχει γκαουσιανή κατανομή. Το πλάτος αυτής είναι

$w = w_0 \sqrt{1 + \left(\frac{z}{z_R} \right)^2}$ ⁵⁶ και η ένταση της:

$$I = \frac{2P(t)}{\pi w_0^2} \left(\frac{w_0}{w_z} \right)^2 \exp \left(-\frac{2(x-x_0)^2}{w_z^2} - \frac{2(y-y_0)^2}{w_z^2} \right) \exp \left(-a_{total} \left(z + \frac{dz}{2} \right) \right).$$

Υποθέτουμε ότι η γεωμετρία του όγκου είναι ένας δίσκος, ύψους 5mm και ακτίνας 1 cm, και φαίνεται στο πιο κάτω σχήμα.

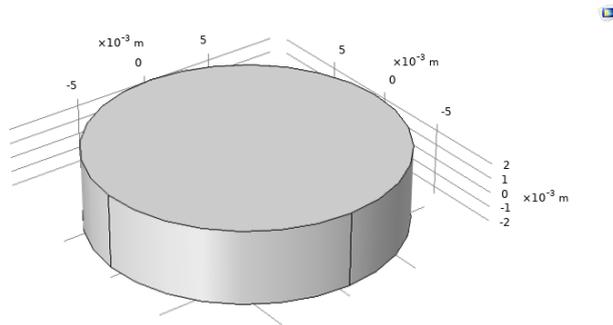


Figure 51 - Προσομοίωση όγκου-στόχου στο COMSOL

Μέχρι το σημείο αυτό έχουν ληφθεί υπόψη ο στόχος, η προσπίπτουσα δέσμη και η αλληλεπίδραση που μας ενδιαφέρει, η διάχυση θερμότητας. Για να προστεθεί και ο παράγοντας των νανοσωματιδίων που απορροφούν την ηλεκτρομαγνητική ενέργεια, και τη μετατρέπουν σε θερμική, πρέπει να αλλάξει η μεταβλητή της πηγής ενέργειας στο COMSOL. Γίνεται επιλογή της πηγής θερμότητας (heat source - Q_0) να καθορίζεται από το χρήστη, και ορίζεται ως η ένταση της δέσμης laser (I) επί τον ολικό συντελεστή απορρόφησης (a_{total}):⁵⁵

$$Q_0 = I(x, y, z, t) * a_{total}$$

Η ένταση της δέσμης έχει οριστεί πιο πάνω, και ο συντελεστής απορρόφησης είναι η απορρόφηση του υλικού, μαζί με την απορρόφηση των νανοσωματιδίων. Δηλαδή:

$$\alpha_{total} = \alpha_{material} + N_0 * S_{abs}.$$

N_0 είναι η αριθμητική πυκνότητα των νανοσωματιδίων στον όγκο (αριθμός νανοσωματιδίων/ μονάδα όγκου) και S_{abs} η ενεργός διατομή απορρόφησης του κάθε νανοσωματιδίου, τιμή που υπολογίζεται μέσω της προσομοίωσης Mathematica, και προστίθεται στο COMSOL.

Όλες οι παράμετροι που αναφέρονται στις προηγούμενες εξισώσεις, έχουν δηλωθεί στο COMSOL αναλυτικά, όπου αναγράφεται και η επεξήγηση τους. Παρατίθεται ενδεικτικά ο πίνακας στο COMSOL, καθώς για διαφορετικά NPs και laser αλλάζουν οι τιμές:

Name	Expression	Value	Description
r_particle	25 [nm]	2.5E-8 m	total radius of each nanoparticle
r_core	20 [nm]	2E-8 m	radius of the core of each nanoparticle
d_core	2.65 [g/cm ³]	2650 kg/m ³	density of core material
d_shell	19.3 [g/cm ³]	19300 kg/m ³	density of shell material
V_core	4*pi*r_core ³ /3	3.351E-23 m ³	volume of core region
V_shell	4*pi*r_particle ³ /3-V_core	3.194E-23 m ³	volume of shell region
m_particle	d_core*V_core+d_shell*V_shell	7.0524E-19 kg	mass of each nanoparticle
M_particles	0.2[mg]	2E-7 kg	total mass of nanoparticles
N_particles	M_particles/m_particle	2.8359E11	total number of nanoparticles
N0	N_particles/(pi*dr ² *dz)	1.8054E17 1/...	number density of the nanoparticles
qabs	4.741	4.741	absorption efficiency of each nanoparticle
sabs	qabs*pi*r_particle ²	9.3089E-15 m ²	absorption cross section of each nanoparticle
a_material	35 [1/cm]	3500 1/m	absorption coefficient of material
a_total	a_material+N0*sabs	5180.6 1/m	total absorption coefficient
w0	5 [mm]	0.005 m	beam waist at focus
wl	667 [nm]	6.67E-7 m	beam wavelength
zR	pi*w0 ² /wl	117.75 m	Rayleigh length
x0	0 [m]	0 m	x-position of the beam focus
y0	0 [m]	0 m	y-position of the beam focus
z0	0 [m]	0 m	z-position of the beam focus
P0	1 [W]	1 W	beam power
I0	2*P0/(pi*w0 ²)	25465 W/m ²	beam intensity at focus
T0	293.15 [K]	293.15 K	ambient temperature
t_total	5.5 [s]	5.5 s	total simulation time
t_on	5 [s]	5 s	irradiation time
dt	0.1 [s]	0.1 s	time step
dr	10 [mm]	0.01 m	cylinder radius
dz	5 [mm]	0.005 m	cylinder height

Figure 52 - Πίνακας παραμέτρων COMSOL

ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ:

Θα βρεθεί η μεταβολή θερμοκρασίας για το nanoparticle που μελετήθηκε στο τέλος της παραγράφου: [Nanoshell με πυρήνα από πυριτία (silica-SiO₂) και εξωτερικό φλοιό χρυσού (Au)]. Ο πυρήνας ήταν από silica με ακτίνα 20 nm και ο εξωτερικός φλοιός από χρυσό πάχους 5 nm, NP ολικής διαμέτρου 50 nm δηλαδή. Η αποδοτικότητα απορρόφησης ήταν $Q_{abs} = 4.741$ στα 667 nm, όπου θεωρήθηκε και η εκπομπή ακτινοβολίας του laser. Θεωρήθηκε επίσης αρχική θερμοκρασία 20 °C και χρόνος ακτινοβολίας 5 sec .

Τα δεδομένα που καταχωρήθηκαν στο συγκεκριμένο παράδειγμα, είναι αυτά που έχουν καταγραφεί στον πίνακα πιο πάνω.

Η κατανομή της θερμοκρασίας στη γεωμετρία δίσκου είναι η εξής:

dz(5)=0.005 m Time=5.5 s Volume: Temperature (degC)

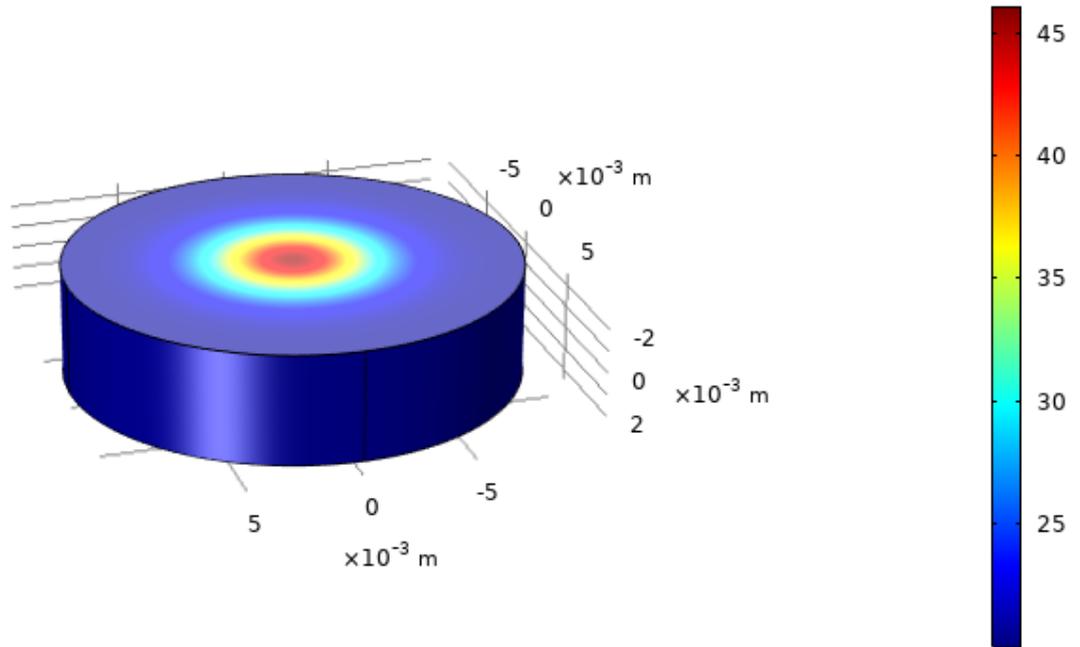


Figure 53 - Κατανομή θερμοκρασίας σε όγκο με NPs SiO₂-Au

Η θερμοκρασία έχει ανέβει στην επιφάνεια του δίσκου, και κυρίως στο κέντρο του, όπου φτάνει μέχρι και 45°C, που αποτελεί και το όριο υπερθερμίας σε βιολογικό ιστό.

Το πιο πάνω παράδειγμα είναι ενδεικτικό των αποτελεσμάτων που μπορούμε να έχουμε σε πραγματικές συνθήκες. Εκτός των νανοσωματιδίων και της δέσμης laser, που τα χαρακτηριστικά τους είναι μεταβλητά, το αποτέλεσμα καθορίζεται και από την πυκνότητα νανοσωματιδίων στον όγκο και το χρόνο ακτινοβολήσης. Κάθε φορά γίνεται η επιλογή που ανταποκρίνεται καλύτερα στο *in vitro*/*in vivo* πείραμα, και που αποσκοπεί στο βέλτιστο αποτέλεσμα.

ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΦΩΤΟΘΕΡΜΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΡΤΤ ΜΕ ΝΑΝΟΣΩΜΑΤΙΔΙΑ

Πιο πάνω έχουν μελετηθεί αναλυτικά τα *in silico* πειράματα που αποσκοπούν στην επίτευξη υπερθερμίας τοπικά και το αντίστοιχο θεωρητικό υπόβαθρο. Ακολούθως θα γίνει αναλυτική επεξήγηση των βημάτων που δύναται να ακολουθηθούν, με σκοπό τη μοντελοποίηση της θεραπείας μέσω υπολογιστικής προσομοίωσης.

Πιο συγκεκριμένα, ανακεφαλαιώνοντας τα αποτελέσματα/συμπεράσματα που απορρέουν από την εργασία, θα περιγραφεί ένα πρωτόκολλο το οποίο μπορεί να αποτελέσει βάση για την εφαρμογή ΡΤΤ με ΝΡs, δίνοντας και παράδειγμα στη συνέχεια. Η χρησιμότητα αυτού είναι πρακτική, λόγω του ότι μπορεί να γεφυρώσει τη θεωρία με το *in vitro/in vivo* πείραμα. Έστω ότι ένας επιστήμονας σε εργαστήριο έχει στη διάθεση του laser που εκπέμπει σε ένα μήκος κύματος και συγκεκριμένη φυσιολογία όγκου. Θέλοντας να πετύχει την εφαρμογή υπερθερμίας με νανოსωματίδια, τα πιο κάτω βήματα μπορούν να αποτελέσουν ένα οδηγό για την επιλογή των ΝΡs που θα χρησιμοποιηθούν.

Προσομοιώνοντας πρώτα το πείραμα *in silico* ελαχιστοποιείται το περιθώριο σφάλματος, και δημιουργείται μια καλή βάση για ένα πετυχημένο πείραμα σε πραγματικές συνθήκες.

Περιγραφή διαδικασίας

1. Αρχικά γίνεται επιλογή των χαρακτηριστικών του laser, και συγκεκριμένα το μήκος κύματος του.

Αν το πείραμα πραγματοποιείται *in vitro*, το μήκος κύματος χρειάζεται να είναι $\lambda > 500 \text{ nm}$. Σε περίπτωση όμως που θα χρησιμοποιηθεί σε *in vivo* πείραμα, ή σε κλινική δοκιμή, τότε απαιτείται εκπομπή στο οπτικό παράθυρο, το οποίο ορίζεται στα 650–1100 nm⁵⁷ ή πιο αυστηρά 700 – 940 nm.¹⁸

Διαφορετικά, εάν υπάρχει στο εργαστήριο laser που εκπέμπει σε συγκεκριμένο μήκος κύματος, τότε όλο το *in silico* πείραμα που θα

πραγματοποιηθεί, θα βασίζεται στην εύρεση φάσματος απορρόφησης για το διαθέσιμο laser.

2. Αφότου έχει καθοριστεί το εύρος που πρέπει να γίνεται η απορρόφηση, πρέπει να γίνει κατάλληλη επιλογή των νανοσωματιδίων.

Υπό τον όρο ότι το μήκος κύματος απορρόφησης δεν χρειάζεται να ανήκει στο οπτικό παράθυρο, μπορούν να χρησιμοποιηθούν νανοσφαιρίδια χρυσού (AuNPs) που έχουν εύρος απορρόφησης περίπου $520 - 550 \text{ nm}$, όπως αποδείχτηκε σε προηγούμενο κεφάλαιο.

Σε οποιαδήποτε άλλη περίπτωση είναι απαραίτητη η χρήση νανοκελύφων (nanoshells), καθώς η συγκεκριμένη νανοδομή είναι δυνατόν να απορροφά ακτινοβολία που ανήκει στο εγγύς υπέρυθρο (NIR).

3. Βάσει των πιο πάνω δεδομένων, πραγματοποιείται η προσομοίωση στο Mathematica αλλά και στο COMSOL. Πρέπει να γίνουν διάφορες δοκιμές για να βρεθεί η αποδοτικότητα απορρόφησης στη σωστό εύρος τιμών. Οι μεταβλητές που μπορούν να αλλάζουν είναι το υλικό του πυρήνα για nanoshell, η ακτίνα αυτού (R_1), καθώς και το πάχος του εξωτερικού φλοιού (dl).

Από τα υλικά που ελέγχθηκαν προηγουμένως, τα κατάλληλα για χρήση εκτός από χρυσό, είναι το διοξείδιο του πυριτίου/πυριτία, το πυρίτιο και το διοξείδιο τιτανίου/τιτανία.

Με τη σωστή αναλογία πυρήνα και πάχους φλοιού ($R_1: dl$) και το αντίστοιχο υλικό, επιτυγχάνεται η απορρόφηση της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας στο κατάλληλο μήκος κύματος (wl).

4. Η μεταβολή της θερμοκρασίας υπολογίζεται με τη δεύτερη προσομοίωση που έγινε στο COMSOL Multiphysics. Από το Mathematica καταγράφονται η γεωμετρία των νανοσωματιδίων, η αποδοτικότητα απορρόφησης και το μήκος κύματος εκπομπής του laser. Σημειώνονται σαν παράμετροι στο COMSOL, παράλληλα με τη μάζα των NPs, την αρχική θερμοκρασία, το χρόνο ακτινοβολήσης, την ισχύ της δέσμης laser και την γεωμετρία του στόχου (καρκινικού όγκου ή ομοιώματος/phantom).

Έτσι ολοκληρώνεται το πείραμα προσομοίωσης, λαμβάνοντας από το COMSOL την αύξηση της θερμοκρασίας στον ιστό, και την κατανομή αυτής.

Ενδεικτικό πείραμα προσομοίωσης

Έστω ότι θα εφαρμόσουμε υπερθερμία σε ομοίωμα μαλακού ιστού στο εργαστήριο της σχολής ΕΜΦΕ. Θα ακολουθήσουμε την διαδικασία που περιγράφηκε προηγουμένως, πραγματοποιώντας το πείραμα στον υπολογιστή.

1. Στο εργαστήριο “Οπτοηλεκτρονικής, Laser και Εφαρμογών τους” υπάρχουν διαθέσιμες επιλογές laser ποικίλων χαρακτηριστικών (ισχύς εξόδου, διάρκεια παλμού, μήκος κύματος, μέγεθος δέσμης). Το laser που επιλέγουμε να χρησιμοποιήσουμε είναι ένα διοδικό laser συνεχούς λειτουργίας που εκπέμπει ακτινοβολία στα $\lambda = 808 \pm 3 \text{ nm}$ και έχει μέση ισχύ $P = 1,12 \text{ W} \pm 0,16\%$ (Roithner Lasertechnik GmbH – RLMDL-808-1W, Vienna, Austria). Η επιλογή έγινε με βάση την εκπομπή της δέσμης, καθώς πληροί τις προϋποθέσεις για χρήση σε βιολογικό ιστό.
2. Η επιλογή μας για νανοσωματίδια είναι αναπόφευκτα νανοκελύφη, καθώς όπως προαναφέρθηκε απορροφούν ακτινοβολία που ανήκει στο NIR, εν αντιθέσει με τις νανόςφαιρες. Ο εξωτερικός φλοιός είναι χρυσός και ο πυρήνας θα αποτελείται από πυριτία, καθώς είναι ένα από τα υλικά που αποδείχτηκε ότι έχει καλή απόδοση απορρόφησης στο NIR. Αν δεν βρούμε ιδανικό συνδυασμό πυρήνα/πάχους που να δίνει ικανοποιητική απορρόφηση στα 808 nm , τότε μπορεί να γίνει αλλαγή της πυριτίας με τιτανία ή πυρίτιο.
3. Προσομοιώνοντας το φάσμα απορρόφησης του nanoshell για διάφορα μεγέθη πυρήνα στο Wolfram Mathematica, έχουμε:

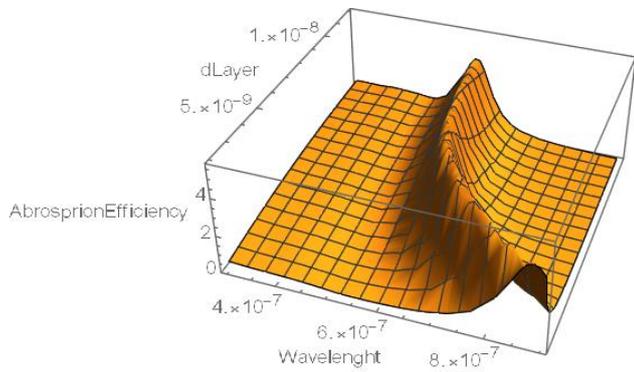


Figure 54 - Qabs για $d_1=40\text{nm}$ και $2 < d_l < 12 \text{ nm}$

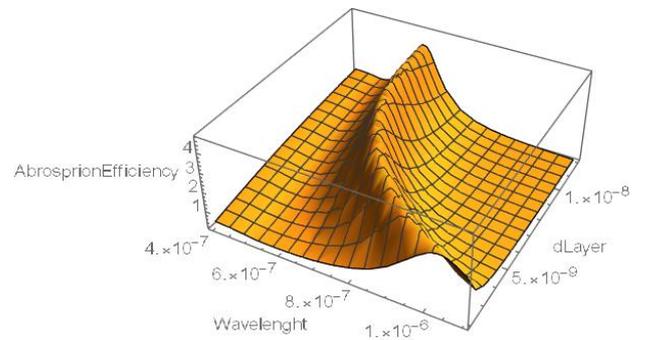


Figure 55 - Qabs για $d_1=60\text{nm}$ και $2 < d_l < 12 \text{ nm}$

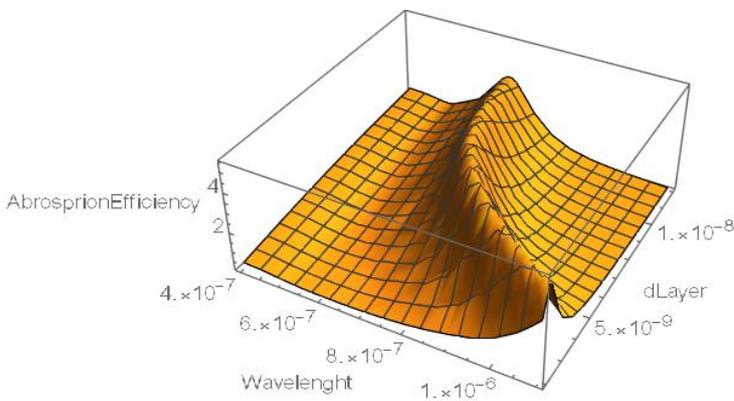


Figure 56 - Qabs για $d_1=80\text{nm}$ και $2 < d_l < 12 \text{ nm}$

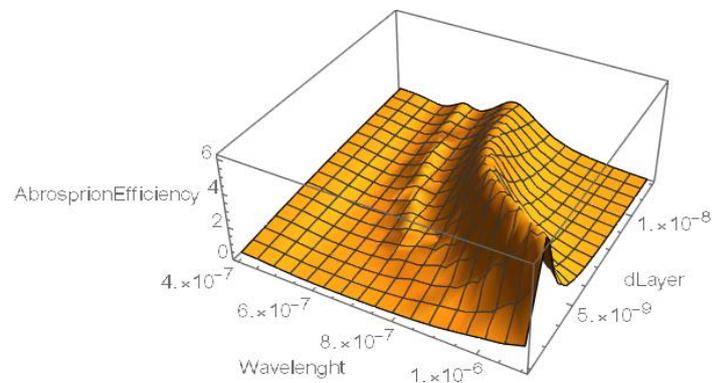


Figure 57 - Qabs για $d_1=100\text{nm}$ και $2 < d_l < 12 \text{ nm}$

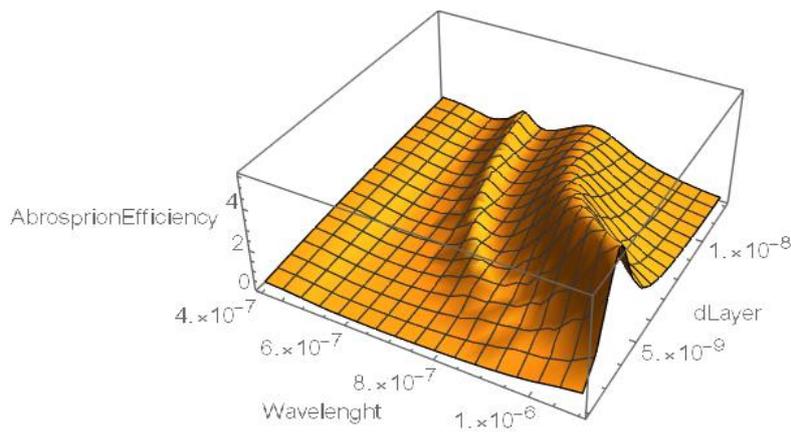


Figure 58 - Qabs για $d_1=120\text{nm}$ και $2 < d_l < 12 \text{ nm}$

Μήκος Κύματος (nm)	Ακτίνα πυρήνα R1 (nm)	Πάχος Φλοιού dl (nm)	Συνολική Διάμετρος NP (nm)	Αποδοτικότητα Απορρόφησης Q_{abs}
808.8 ± 0.3	20	3	46	2.298 ± 0.005
$808,1 \pm 0,1$	30	4	68	$4,329 \pm 0,001$
$808,4 \pm 0,3$	40	6	92	$5,204 \pm 0,005$
809.0 ± 0.1	50	8	116	$4,180 \pm 0,001$
$808,5 \pm 0,1$	60	11	142	$2,377 \pm 0,001$

Το σφάλμα που συμπεριλήφθηκε στο μήκος κύματος και στο Q_{abs} είναι λόγω διακριτικής ικανότητας καθώς οι τιμές αυτές βρέθηκαν στο Mathematica μέσω εντοπισμού του σημείου στη γραφική παράσταση και όχι με συνάρτηση του προγράμματος (η 1^η και 3^η τιμή).

Βάσει των πιο πάνω αποτελεσμάτων, επιλέγεται το nanopshell με διάμετρο 92 nm, καθώς η αποδοτικότητα απορρόφησης σε σύγκριση με άλλα NPs είναι πολύ καλύτερη στο συγκεκριμένο μήκος κύματος ($Q_{abs} = 5,204 \pm 0,005$). Φτάνει μέχρι και τη διπλάσια τιμή σε σχέση με άλλα μεγέθη. Η ενεργός διατομή απορρόφησης είναι $S_{abs} = 4.459 * 10^{-14} m^2$. Το φάσμα απορρόφησης για τη συγκεκριμένη γεωμετρία δίνεται πιο κάτω, με την μέγιστη τιμή ($Q_{abs} = 5,272$) να είναι στα $800,0 \pm 0,1 nm$, και στα $808.4 \pm 0.3 nm$ μετρήθηκε η Q_{abs} που αναφέρεται προηγουμένως.

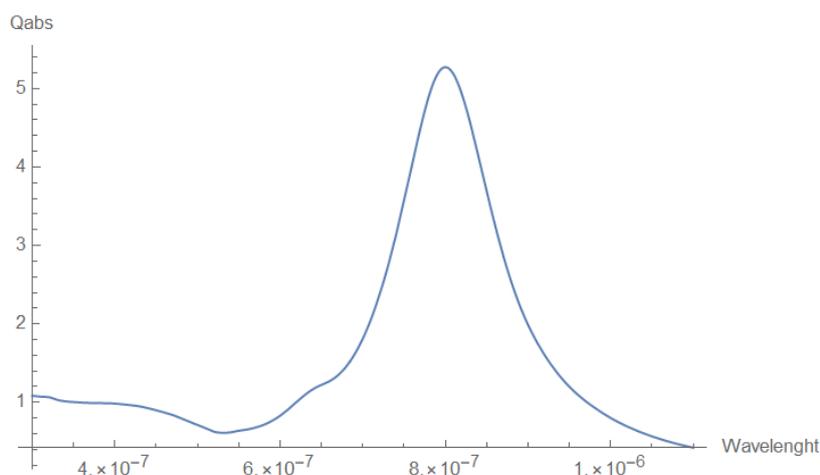


Figure 59 - Q_{abs} για $d1=80nm$ και $dl=6$

Διασταυρώνουμε τα αποτελέσματα και μέσω της προσομοίωσης στο COMSOL Multiphysics για την ίδια γεωμετρία:

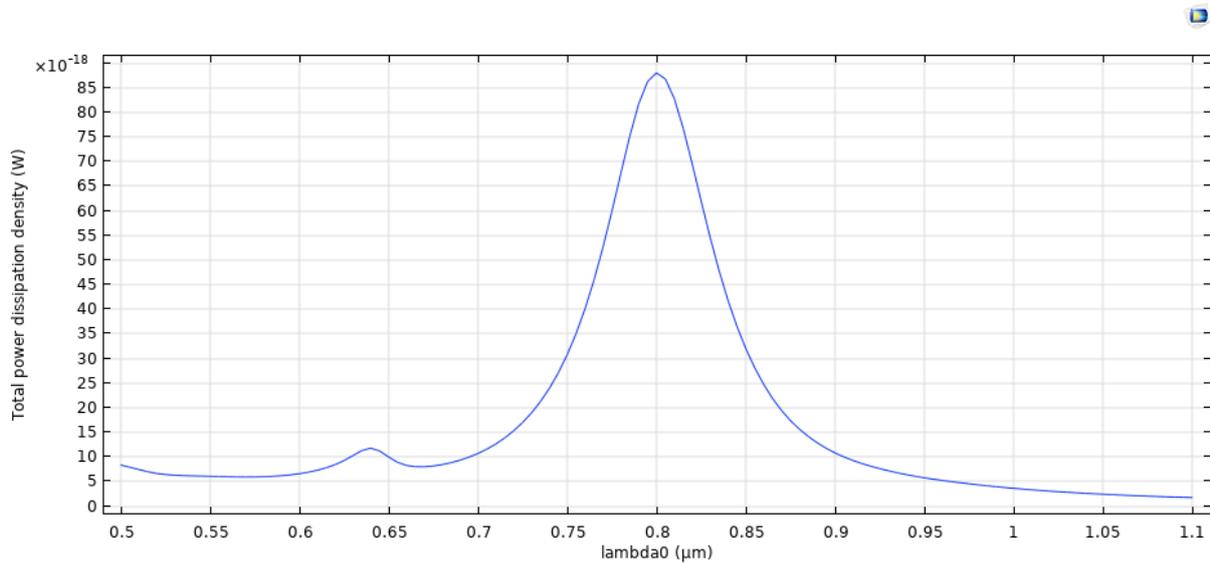


Figure 60 - Απώλεια ενέργειας, συναρτήσει του μήκους κύματος

λ_0 (μm)	Total power dissipation density (W)	Resistive losses (W)
0.77500	5.9825E-17	5.9825E-17
0.78000	6.7517E-17	6.7517E-17
0.78500	7.5111E-17	7.5111E-17
0.79000	8.1689E-17	8.1689E-17
0.79500	8.6262E-17	8.6262E-17
0.80000	8.8040E-17	8.8040E-17
0.80500	8.6783E-17	8.6783E-17
0.81000	8.2781E-17	8.2781E-17
0.81500	7.6731E-17	7.6731E-17
0.82000	6.9534E-17	6.9534E-17

Figure 61 - Πίνακας τιμών της απώλειας ενέργειας της δέσμης συναρτήσει του μήκους κύματος

Μέγιστη απώλεια παρατηρείται στα 800 ± 5 nm (από τον πιο πάνω πίνακα), τιμή που συμφωνεί με μεγάλη ακρίβεια με την προσομοίωση στο Mathematica. Αυτό μας επιβεβαιώνει ότι υπάρχει συμφωνία στα αποτελέσματα, και είναι σωστά.

lambda0 (μm)	Total power dissipation density (W)	Resistive losses (W)
0.80500	8.6783E-17	8.6783E-17
0.80600	8.6183E-17	8.6183E-17
0.80700	8.5488E-17	8.5488E-17
0.80800	8.4684E-17	8.4684E-17
0.80900	8.3782E-17	8.3782E-17
0.81000	8.2781E-17	8.2781E-17

Figure 62 – Πινάκας τιμών της απώλειας ενέργειας, μεγαλύτερης ακρίβειας

Είναι εφικτό να βρεθεί η απώλεια ενέργειας και στα 808 nm μέσω της προσομοίωσης COMSOL, η οποία φαίνεται από τον πάνω πίνακα ότι είναι $8,468 \pm 0,001 \text{ W}$, αλλά η τιμή αυτή δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εύρεση της θερμότητας, έτσι κρατάμε την αποδοτικότητα απορρόφησης Q_{abs} από την 1η προσομοίωση.

4. Γνωρίζοντας τη βέλτιστη γεωμετρία νανοσωματιδίου, για το laser που θα χρησιμοποιήσουμε, και το αντίστοιχο Q_{abs} , προχωράμε στον υπολογισμό της μεταβολής της θερμοκρασίας στον όγκο, που μας δίνει η 2^η προσομοίωση στο COMSOL.

Οι παράμετροι που χρησιμοποιήθηκαν φαίνονται στον πίνακα πιο κάτω, και οι τιμές είναι ενδεικτικές, για παράδειγμα η συγκέντρωση των νανοσωματιδίων, ο χρόνος ακτινοβολήσης, η αρχική θερμοκρασία. Μεταβάλλονται αναλόγως των πραγματικών συνθηκών που επικρατούν μετέπειτα στο εργαστήριο, και ταυτόχρονα αλλάζοντας τις παρατηρούμε πόσο επηρεάζει η κάθε μια το τελικό αποτέλεσμα.

Name	Expression	Value	Description
a_material	35 [1/cm]	3500 1/m	absorption coefficient of material
a_total	a_material+N0*sabs	4470.1 1/m	total absorption coefficient
d_core	2.65 [g/cm^3]	2650 kg/m^3	density of core material
d_shell	19.3 [g/cm^3]	19300 kg/m^3	density of shell material
dr	10 [mm]	0.01 m	cylinder radius
dt	0.1 [s]	0.1 s	time step
dz	5 [mm]	0.005 m	cylinder height
I0	2*P0/(pi*w0^2)	28521 W/m^2	beam intensity at focus
m_particle	d_core*V_core+d_shell*V_shell	3.4054E-18 kg	mass of each nanoparticle
M_particles	0.15[mg]	1.5E-7 kg	total mass of nanoparticles
N_particles	M_particles/m_particle	4.4047E10	total number of nanoparticles
N0	N_particles/(pi*dr^2*dz)	2.8041E16 1/...	number density of the nanoparticles
P0	1.12 [W]	1.12 W	beam power
qabs	5.204	5.204	absorption efficiency of each nanoparticle
r_core	40 [nm]	4E-8 m	radius of the core of each nanoparticle
r_particle	46 [nm]	4.6E-8 m	total radius of each nanoparticle
sabs	qabs*pi*r_particle^2	3.4594E-14 m^2	absorption cross section of each nanoparticle
t_on	5 [s]	5 s	irradiation time
t_total	5.5 [s]	5.5 s	total simulation time
T0	293.15 [K]	293.15 K	ambient temperature
V_core	4*pi*r_core^3/3	2.6808E-22 m^3	volume of core region
V_shell	4*pi*r_particle^3/3-V_core	1.3964E-22 m^3	volume of shell region
w0	5 [mm]	0.005 m	beam waist at focus
wl	808[nm]	8.08E-7 m	beam wavelength
x0	0 [m]	0 m	x-position of the beam focus
y0	0 [m]	0 m	y-position of the beam focus
z0	0 [m]	0 m	z-position of the beam focus
zR	pi*w0^2/wl	97.203 m	Rayleigh length

Figure 63 - Χαρακτηριστικές παράμετροι που δόθηκαν για το NP και την δέση laser

Αποτελέσματα μεταβολής θερμοκρασίας, με βάση τις πιο πάνω μεταβλητές

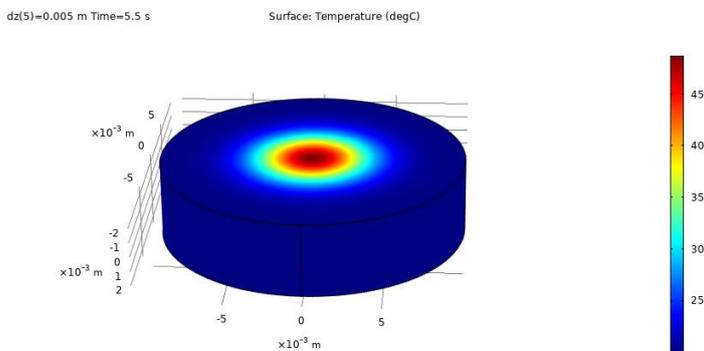


Figure 64 - Κατανομή της θερμοκρασίας στην επιφάνεια για $t_{on}=5sec$

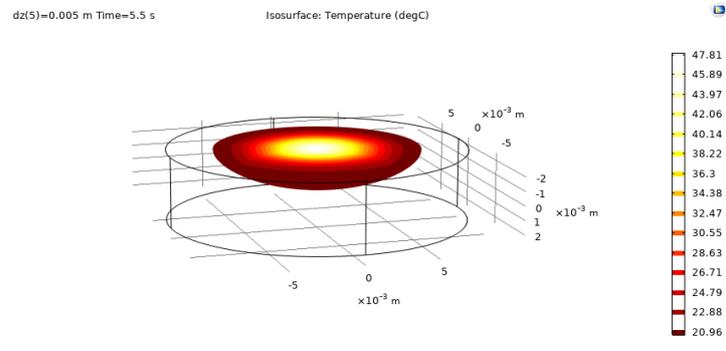


Figure 65 - Ισοθερμικές επιφάνειες για $t_{on}=5sec$

Παρατηρούμε ότι η θερμοκρασία έχει αυξηθεί ομοιόμορφα αλλά στο κέντρο έχει φτάσει μέχρι και $\sim 47,8^\circ C$. Στα πλαίσια της in vitro μελέτης είναι αποδεκτό, αλλά για εφαρμογή σε ζωντανό οργανισμό δεν πρέπει να ξεπερνά η θερμοκρασία τους $45^\circ C$.

Έτσι, αλλάζοντας το χρόνο ακτινοβολήσης σε $t_{on} = 4 \text{ sec}$, η μέγιστη θερμοκρασία είναι 45°C . Οι αντίστοιχες κατανομές φαίνονται πιο κάτω:

Αποτελέσματα μεταβολής θερμοκρασίας για $t_{on} = 4 \text{ sec}$

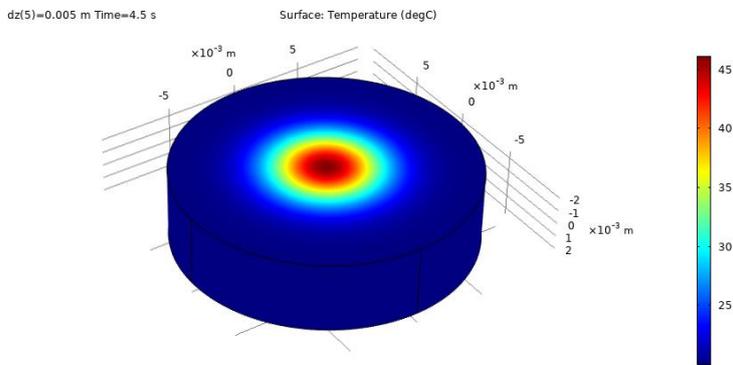


Figure 66 - Κατανομή της θερμοκρασίας στην επιφάνεια για $t_{on}=4\text{sec}$

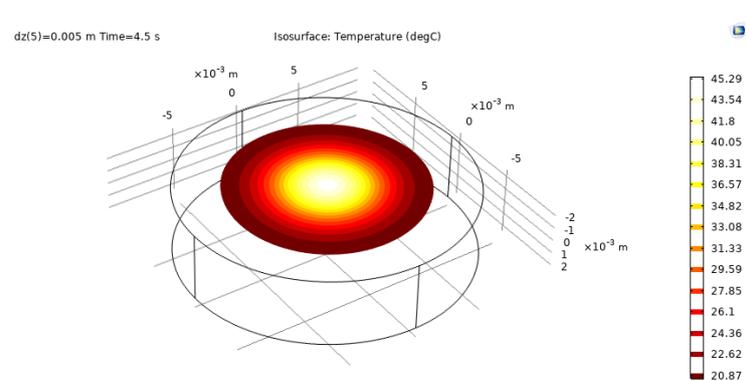


Figure 67 - Ισοθερμικές επιφάνειες για $t_{on}=4\text{sec}$

Ολοκληρώνοντας και το τελευταίο βήμα, έχουμε πλήρη εικόνα για την αύξηση της θερμοκρασίας στον στόχο, και πως οι υπόλοιπες παράμετροι την επηρεάζουν. Με τη γνώση αυτή μπορεί να υπάρξει συνέχεια στο πείραμα, στο εργαστήριο in vitro για την προκειμένη περίπτωση.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα εργασία μελετήθηκε η εφαρμογή υπερθερμίας με χρήση νανοσωματιδίων μέσω τριών υπολογιστικών προσομοιώσεων, δύο για την εύρεση του φάσματος απορρόφησης, και ακόμη μιας για την εύρεση της θερμοκρασίας. Έγινε εστίαση της έρευνας για βιολογικούς ιστούς-στόχους. Τα αποτελέσματα της μελέτης είναι τα εξής:

- Για να επιλεγεί νανοδομή μεταξύ νανοκελύφους και νανοσφαιριδίου για χρήση σε βιολογικούς ιστούς, πρέπει να ληφθεί υπόψη η απορρόφηση στο φάσμα NIR. Το επιθυμητό αποτέλεσμα επιτυγχάνεται μόνο με νανοκέλυφος/nanoshell.
- Στις υπολογιστικές προσομοιώσεις, μέσω Mathematica αλλά και COMSOL, αποδείχθηκε ότι η απορρόφηση ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας επηρεάζεται μόνο από τα υλικά της δομής του NP, και όχι από την εξωτερική επίστρωση PEG που είναι απαραίτητη για χρήση των NP σε βιολογικά συστήματα.
- Μεταβάλλοντας το μέγεθος του πυρήνα αλλά και του φλοιού του nanoshell, μπορεί να επιτευχθεί απορρόφηση σε μεγάλο εύρος τιμών μήκους κύματος που ανήκουν στο εγγύς υπέρυθρο (NIR). Το μήκος κύματος όπως και η απορρόφηση, βρίσκεται βάσει των δύο προσομοιώσεων που συζητήθηκαν.
- Τα ιδανικά υλικά για θεραπεία PTT, από αυτά που μελετήθηκαν, είναι στο εξωτερικό χρυσός (Au), και στον πυρήνα τιτανία (TiO₂), πυριτία (SiO₂) και πυρίτιο (Si). Είναι συνδυασμοί που παρουσιάζουν καλή αποδοτικότητα απορρόφησης, είναι βιοσυμβατοί, και επίσης το φάσμα της ακτινοβολίας τους παρουσιάζει μετατόπιση προς μεγαλύτερα μήκη κύματος (redshift). Ο άργυρος/ασήμι απορρίφθηκε γιατί αν και έχει καλές οπτικές ιδιότητες και απορρόφηση, δεν ενδείκνυται για χρήση σε βιολογικά συστήματα λόγω τοξικότητας, παράγοντας εξαιρετικά σημαντικός που δεν μπορεί να αγνοηθεί.
- Μέσω μελέτης σε υπολογιστικό περιβάλλον, μπορούν να βρεθούν με ακρίβεια τα κατάλληλα NPs που εξυπηρετούν τις ανάγκες της εκάστοτε έρευνας, και ακολούθως να υπολογιστεί μέσω αυτών η μεταβολή της θερμοκρασίας στη γεωμετρία του όγκου που έχουμε να αντιμετωπίσουμε, μειώνοντας έτσι τυχόν λάθη και σφάλματα.

Με αφορμή τα προαναφερθείσα συμπεράσματα, αξίζει να σημειωθεί ότι υπάρχει πληθώρα υλικών που αξίζουν διερεύνησης και μελέτης για nanoshell, στη

συγκεκριμένη διπλωματική εργασία επικεντρωθήκαμε σε συγκεκριμένα. Το ίδιο ισχύει και για διαφορετικές γεωμετρίες, καθώς πολύ υποσχόμενες νανοδομές στον τομέα της υπερθερμίας, είναι και οι νανοράβδοι (nanorods). Η προσομοίωση στο Mathematica δεν καθιστά δυνατή τη μελέτη τους, καθώς το σχήμα τους δεν προβλέπεται από τη θεωρία Mie. Ωστόσο όμως το COMSOL δίνει αυτή τη δυνατότητα, μπορούν να κατασκευαστούν με τον ίδιο τρόπο που έγινε και για nanospheres/nanoshells, και να μελετηθεί η απώλεια ενέργειας για διαφορετικά μήκη κύματος.

Επίσης, ενώ η εύρεση φάσματος NPs μέσω δύο προσομοιώσεων έχει διασταυρωθεί με πειραματικά δεδομένα και η εγκυρότητα της είναι βέβαιη, αυτό δεν ισχύει με την τρίτη προσομοίωση σχετικά με την εύρεση θερμοκρασίας σε συγκεκριμένο στόχο. Είναι θεωρητική πρόβλεψη, και δεν είναι απίθανο να αποκλίνει σε εργαστηριακό περιβάλλον. Ο λόγος είναι ότι οι παράγοντες που καθορίζουν το αποτέλεσμα σε μια πειραματική μελέτη είναι πολλοί, και δεν μπορούν να προβλεφθούν μέσω υπολογιστικής προσομοίωσης με σιγουριά. Πιθανά σφάλματα στο εργαστήριο μπορούν να προκύψουν από: άνιση κατανομή των νανოსωματιδίων στο στόχο, μη σταθερή θερμοκρασία εργαστηρίου, αδυναμία ακρίβειας των εργαλείων μέτρησης (παράδειγμα είναι η θερμική κάμερα που χρησιμοποιείται στο εργαστήριο οπτοηλεκτρονικής, για μετρήσεις T, έχει αβεβαιότητα μέτρησης 2°C). Έτσι ενώ οι προβλέψεις γίνονται με σωστό θεωρητικό υπόβαθρο, αναμένουμε με επιφύλαξη πιθανές αποκλίσεις.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Τζαφλίδου Μ. *Ιατρική Φυσική*. GUTENBERG; 2009.
2. Habash R, Bansal R, Krewski D, Alhafid H. Thermal Therapy, Part 2: Hyperthermia Techniques. *Crit Rev Biomed Eng*. 2006;34:491-542. doi:10.1615/CritRevBiomedEng.v34.i6.30
3. Sardari D, Verg N. Cancer Treatment with Hyperthermia. *Curr Cancer Treat - Nov Beyond Conv Approaches*. Published online 2011. doi:10.5772/24049
4. Samaras T. Διδακτικές Σημειώσεις για το μάθημα Εμβιοηλεκτρομαγνητισμός. Published online 2012:88. https://users.auth.gr/theosama/docs/Bioelectromagnetics_Notes.pdf
5. Chicheł A, Skowronek J, Kubaszewska M, Kanikowski M. Hyperthermia - Description of a method and a review of clinical applications. *Reports Pract Oncol Radiother*. 2007;12(5):267-275. doi:10.1016/S1507-1367(10)60065-X
6. Valdagni R, Amichetti M. REPORT OF LONG-TERM FOLLOW-UP IN A RANDOMIZED TRIAL COMPARING RADIATION THERAPY AND RADIATION THERAPY PLUS HYPERTHERMIA TO METASTATIC LYMPHNODES IN STAGE IV HEAD AND NECK PATIENTS. 1993;28(July):163-169. https://ac.els-cdn.com/0360301694901546/1-s2.0-0360301694901546-main.pdf?_tid=95ccbe40-51a2-41c7-95e3-3f50e921f6a4&acdnat=1540280622_bb08188e3d495b54afe61e04fb2477f4
7. Zee J Van Der, González DG, Rhoon GC Van, Dijk JDP Van, Putten WLJ Van. Comparison of Radiotherapy alone with Radiotherapy plus Hyperthermia in Locally Advanced Pelvic Tumors. *Lancet*. 2000;355:1119-1125.
8. Jones EL, Oleson JR, Prosnitz LR, et al. Randomized trial of hyperthermia and radiation for superficial tumors. *J Clin Oncol*. 2005;23(13):3079-3085. doi:10.1200/JCO.2005.05.520
9. Szasz O, Szigeti GP, Vancsik T, Szasz A. Hyperthermia Dosing and Depth of Effect. *Open J Biophys*. 2018;08(01):31-48. doi:10.4236/ojbiphy.2018.81004
10. Zolfaghari A, Maerefat M. Bioheat Transfer. In: dos Santos Bernardes MA, ed. *Developments in Heat Transfer*. IntechOpen; 2011. doi:10.5772/22616
11. Sapareto SA, Dewey WC. Thermal dose determination in cancer therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1984;10(6):787-800. doi:10.1016/0360-3016(84)90379-1
12. Spyratou E, Makropoulou M, Efstathopoulos EP, Georgakilas AG, Sihver L. Recent advances in cancer therapy based on dual mode gold nanoparticles. *Cancers (Basel)*. 2017;9(12):1-19. doi:10.3390/cancers9120173
13. Chatterjee DK, Diagaradjane P, Krishnan S. Nanoparticle-mediated hyperthermia in

- cancer therapy. *Ther Deliv.* 2011;2(8):1001-1014. doi:10.4155/tde.11.72
14. Dimitriou NM, Tsekenis G, Balanikas EC, et al. Gold nanoparticles, radiations and the immune system: Current insights into the physical mechanisms and the biological interactions of this new alliance towards cancer therapy. *Pharmacol Ther.* 2017;178:1-17. doi:10.1016/j.pharmthera.2017.03.006
 15. Hainfeld JF, Dilmanian FA, Slatkin DN, Smilowitz HM. Radiotherapy enhancement with gold nanoparticles. *J Pharm Pharmacol.* 2008;60(8):977-985. doi:https://doi.org/10.1211/jpp.60.8.0005
 16. Kumar A, Liang X-J. Gold Nanomaterials as Prospective Metal-based Delivery Systems for Cancer Treatment. In: Kretsinger RH, Uversky VN, Permyakov EA, eds. *Encyclopedia of Metalloproteins.* Springer New York; 2013:875-887. doi:10.1007/978-1-4614-1533-6_579
 17. Melamed JR, Edelstein RS, Day ES. Elucidating the fundamental mechanisms of cell death triggered by photothermal therapy. *ACS Nano.* 2015;9(1):6-11. doi:10.1021/acsnano.5b00021
 18. Liu TM, Conde J, Lipiński T, Bednarkiewicz A, Huang CC. Revisiting the classification of NIR-absorbing/emitting nanomaterials for in vivo bioapplications. *NPG Asia Mater.* 2016;8(8):1-25. doi:10.1038/am.2016.106
 19. Mesicek J, Kuca K. Summary of numerical analyses for therapeutic uses of laser-activated gold nanoparticles. *Int J Hyperth.* 2018;34(8):1255-1264. doi:10.1080/02656736.2018.1440016
 20. Espinosa A, Silva AKA, Sánchez-Iglesias A, et al. Cancer Cell Internalization of Gold Nanostars Impacts Their Photothermal Efficiency In Vitro and In Vivo: Toward a Plasmonic Thermal Fingerprint in Tumoral Environment. *Adv Healthc Mater.* 2016;5(9):1040-1048. doi:https://doi.org/10.1002/adhm.201501035
 21. Kareliotis G, Tremi I, Kaitatzi M, et al. Combined radiation strategies for novel and enhanced cancer treatment. *Int J Radiat Biol.* 2020;96(9):1087-1103. doi:10.1080/09553002.2020.1787544
 22. Chithrani D, Yang C. Nuclear Targeting of Gold Nanoparticles for Improved Therapeutics. *Curr Top Med Chem.* 2015;16. doi:10.2174/1568026615666150701115012
 23. Haume K, Rosa S, Grellet S, et al. Gold nanoparticles for cancer radiotherapy: a review. *Cancer Nanotechnol.* 2016;7(1):8. doi:10.1186/s12645-016-0021-x
 24. Chithrani BD, Ghazani AA, Chan WCW. Determining the Size and Shape Dependence of Gold Nanoparticle Uptake into Mammalian Cells. *Nano Lett.* 2006;6(4):662-668. doi:10.1021/nl052396o
 25. Osaki F, Kanamori T, Sando S, Sera T, Aoyama Y. A Quantum Dot Conjugated Sugar Ball and Its Cellular Uptake. On the Size Effects of Endocytosis in the Subviral Region. *J Am Chem Soc.* 2004;126(21):6520-6521. doi:10.1021/ja048792a
 26. Kong G, Braun RD, Dewhirst MW. Hyperthermia Enables Tumor-specific Nanoparticle Delivery: Effect of Particle Size. *Cancer Res.* 2000;60(16):4440-4445. https://cancerres.aacrjournals.org/content/60/16/4440

27. O'Neal DP, Hirsch LR, Halas NJ, Payne JD, West JL. Photo-thermal tumor ablation in mice using near infrared-absorbing nanoparticles. *Cancer Lett.* 2004;209(2):171-176. doi:10.1016/j.canlet.2004.02.004
28. Abdalla A, Xiao L, Ullah M, Yu M, Ouyang C, Yang G. Current Challenges of Cancer Anti-angiogenic Therapy and the Promise of Nanotherapeutics. *Theranostics.* 2018;8:533-548. doi:10.7150/thno.21674
29. Γουσετής Α. Μελέτη Οπτικής Παγίδευσης Υποβοηθούμενης Από Πλασμονικά Πεδία. Published online 2014. <http://www.physics.ntua.gr/gr/dpms/diplomatikes/gouseths.pdf>
30. Peiris S, McMurtrie J, Zhu H. Metal nanoparticle photocatalysts: Emerging processes for green organic synthesis. *Catal Sci Technol.* 2015;6. doi:10.1039/C5CY02048D
31. Li N, Zhao P, Astruc D. Anisotropic gold nanoparticles: Synthesis, properties, applications, and toxicity. *Angew Chemie - Int Ed.* 2014;53(7):1756-1789. doi:10.1002/anie.201300441
32. Quinten M. *Optical Properties of Nanoparticle Systems: Mie and Beyond.*; 2011. doi:10.1002/9783527633135
33. Huang X, El-Sayed MA. Plasmonic photo-thermal therapy (PPTT). *Alexandria J Med.* 2011;47(1):1-9. doi:10.1016/j.ajme.2011.01.001
34. Bohren CF. Absorption and scattering of light by small particles. *Absorpt Scatt Light by small Part.* Published online 1983. doi:10.1088/0031-9112/35/3/025
35. Dimitriou NM, Pavlopoulou A, Tremi I, Kouloulis V, Tsigaridas G, Georgakilas AG. Prediction of Gold Nanoparticle and Microwave-Induced Hyperthermia Effects on Tumor Control via a Simulation Approach. doi:10.3390/nano9020167
36. Tuersun P, Han X. Optical absorption analysis and optimization of gold nanoshells. *Appl Opt.* 2013;52(6):1325-1329. doi:10.1364/AO.52.001325
37. Abramowitz M, Stegun I. *Handbook of Mathematical Functions with Formulas, Graphs, and Mathematical Tables.* Dover; 1972.
38. Peña O, Pal U, Rodríguez-Fernández L, Crespo-Sosa A. Linear optical response of metallic nanoshells in different dielectric media. *J Opt Soc Am B.* 2008;25(8):1371. doi:10.1364/josab.25.001371
39. Averitt RD, Westcott SL, Halas NJ. Linear optical properties of gold nanoshells. *J Opt Soc Am B.* 1999;16(10):1824. doi:10.1364/josab.16.001824
40. Refractive index database. Accessed April 15, 2020. <https://refractiveindex.info/>
41. <https://www.comsol.com/blogs/computational-electromagnetics-modeling-which-module-to-use/>.
42. RF MODULE. <https://doc.comsol.com/5.4/doc/com.comsol.help.rf/RFModuleUsersGuide.pdf>
43. <https://www.comsol.com/blogs/using-perfectly-matched-layers-and-scattering-boundary-conditions-for-wave-electromagnetics-problems/>.
44. Hale GM, Querry MR. Optical Constants of Water in the 200-nm to 200- μm

- Wavelength Region. *Appl Opt.* 1973;12(3):555-563. doi:10.1364/AO.12.000555
45. Johnson PB, Christy RW. Optical Constants of the Noble Metals. *Phys Rev B.* 1972;6(12):4370-4379. doi:10.1103/PhysRevB.6.4370
 46. Malitson IH. Interspecimen Comparison of the Refractive Index of Fused Silica. *J Opt Soc Am.* 1965;55(10):1205-1209. doi:10.1364/JOSA.55.001205
 47. DeVore JR. Refractive Indices of Rutile and Sphalerite. *J Opt Soc Am.* 1951;41(6):416-419. doi:10.1364/JOSA.41.000416
 48. Schinke C, Christian Peest P, Schmidt J, et al. Uncertainty analysis for the coefficient of band-to-band absorption of crystalline silicon. *AIP Adv.* 2015;5(6). doi:10.1063/1.4923379
 49. El-Sayed IH, Huang X, El-Sayed MA. Selective laser photo-thermal therapy of epithelial carcinoma using anti-EGFR antibody conjugated gold nanoparticles. *Cancer Lett.* 2006;239(1):129-135. doi:10.1016/j.canlet.2005.07.035
 50. nanoComposix. <https://nanocomposix.com/>
 51. Djuris AB, Elazar JM, Majewski ML. Optical properties of metallic films for vertical-cavity optoelectronic devices. 1998;37(22):5271-5283.
 52. Fermi Energies, Fermi Temperatures, and Fermi Velocities. <http://hyperphysics.phy-astr.gsu.edu/hbase/Tables/fermi.html>
 53. Kreibig U, Fragstein C v. The limitation of electron mean free path in small silver particles. *Zeitschrift für Phys.* 1969;224(4):307-323. doi:10.1007/BF01393059
 54. Hacman D. Basic Problems in Thin Film Physics (Eds. R. Niedermayer and H. Mayer, Vandenhoeck and Ruprecht, Gottingen). In: ; 1966:561.
 55. Heat Transfer Module. <https://doc.comsol.com/5.4/doc/com.comsol.help.heat/HeatTransferModuleUsersGuide.pdf>
 56. Bandres M, Gutierrez Vega J. Ince-Gaussian beams. *Opt Lett.* 2004;29:144-146. doi:10.1364/OL.29.000144
 57. Niko Y, Moritomo H, Sugihara H, Suzuki Y, Kawamata J, Konishi GI. A novel pyrene-based two-photon active fluorescent dye efficiently excited and emitting in the "tissue optical window (650-1100 nm)." *J Mater Chem B.* 2015;3(2):184-190. doi:10.1039/c4tb01404a

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Στο παράρτημα αυτό θα συμπεριληφθεί ο κώδικας που γράφτηκε στο Mathematica, οι εξισώσεις της θεωρίας Mie δηλαδή. Για λόγους συντομίας έχουν παραληφθεί κάποια outputs του κώδικα, τα οποία επαναλαμβάνονται πανομοιότυπα. Για παράδειγμα στις πρώτες γραμμές, όπου γίνεται εισαγωγή των δεικτών διάθλασης κάθε υλικού, μόνο για τα πρώτα υλικά φαίνεται, οι υπόλοιποι αγνοήθηκαν. Επίσης παραλείπεται στη συνέχεια η εμφάνιση (output) κάποιων εξισώσεων/σειρών που επαναλαμβάνονται σε παρόμοια μορφή. Ο κώδικας που εισάχθηκε (input) είναι αυτούσιος.

Για πειραματισμό διαφόρων υλικών, όπως titanία αντί silica, γίνεται απλή αλλαγή μεταβλητών κάθε φορά, αντίστοιχα και για τα μεγέθη.

```
■ Refractive indices
In[ ]:= Clear[a, d, dl, dlayer, wl, n1, n2, nm, nmax]
■ Importsrefractiveindexdataforvariousmaterials
In[ ]:= Import["C:\\Users\\marga\\Desktop\\Hyperthermia\\Mathematica_New\\RefractingIndex\\n_Au.dat"]
Out[ ]:= {{0.1879, 1.28}, {0.1916, 1.32}, {0.1953, 1.34}, {0.1993, 1.33}, {0.2033, 1.33}, {0.2073, 1.3}, {0.2119, 1.3}, {0.2164, 1.3},
{0.2214, 1.3}, {0.2262, 1.31}, {0.2313, 1.3}, {0.2371, 1.32}, {0.2426, 1.32}, {0.249, 1.33}, {0.2551, 1.33}, {0.2616, 1.35},
{0.2689, 1.38}, {0.2761, 1.43}, {0.2844, 1.47}, {0.2924, 1.49}, {0.3009, 1.53}, {0.3107, 1.53}, {0.3204, 1.54}, {0.3315, 1.48},
{0.3425, 1.48}, {0.3542, 1.5}, {0.3679, 1.48}, {0.3815, 1.46}, {0.3974, 1.47}, {0.4133, 1.46}, {0.4305, 1.45}, {0.4509, 1.38},
{0.4714, 1.31}, {0.4959, 1.04}, {0.5209, 0.62}, {0.5486, 0.43}, {0.5821, 0.29}, {0.6168, 0.21}, {0.6595, 0.14}, {0.7045, 0.13},
{0.756, 0.14}, {0.8211, 0.16}, {0.892, 0.17}, {0.984, 0.22}, {1.088, 0.27}, {1.216, 0.35}, {1.393, 0.43}, {1.61, 0.56}, {1.937, 0.92}}
In[ ]:= nAu = %
Out[ ]:= {{0.1879, 1.28}, {0.1916, 1.32}, {0.1953, 1.34}, {0.1993, 1.33}, {0.2033, 1.33}, {0.2073, 1.3}, {0.2119, 1.3}, {0.2164, 1.3},
{0.2214, 1.3}, {0.2262, 1.31}, {0.2313, 1.3}, {0.2371, 1.32}, {0.2426, 1.32}, {0.249, 1.33}, {0.2551, 1.33}, {0.2616, 1.35},
{0.2689, 1.38}, {0.2761, 1.43}, {0.2844, 1.47}, {0.2924, 1.49}, {0.3009, 1.53}, {0.3107, 1.53}, {0.3204, 1.54}, {0.3315, 1.48},
{0.3425, 1.48}, {0.3542, 1.5}, {0.3679, 1.48}, {0.3815, 1.46}, {0.3974, 1.47}, {0.4133, 1.46}, {0.4305, 1.45}, {0.4509, 1.38},
{0.4714, 1.31}, {0.4959, 1.04}, {0.5209, 0.62}, {0.5486, 0.43}, {0.5821, 0.29}, {0.6168, 0.21}, {0.6595, 0.14}, {0.7045, 0.13},
{0.756, 0.14}, {0.8211, 0.16}, {0.892, 0.17}, {0.984, 0.22}, {1.088, 0.27}, {1.216, 0.35}, {1.393, 0.43}, {1.61, 0.56}, {1.937, 0.92}}
In[ ]:= Import["C:\\Users\\marga\\Desktop\\Hyperthermia\\Mathematica_New\\RefractingIndex\\k_Au.dat"]
Out[ ]:= {{0.1879, 1.188}, {0.1916, 1.203}, {0.1953, 1.226}, {0.1993, 1.251}, {0.2033, 1.277}, {0.2073, 1.304}, {0.2119, 1.35}, {0.2164, 1.387},
{0.2214, 1.427}, {0.2262, 1.46}, {0.2313, 1.497}, {0.2371, 1.536}, {0.2426, 1.577}, {0.249, 1.631}, {0.2551, 1.688}, {0.2616, 1.749},
{0.2689, 1.803}, {0.2761, 1.847}, {0.2844, 1.869}, {0.2924, 1.878}, {0.3009, 1.889}, {0.3107, 1.893}, {0.3204, 1.898}, {0.3315, 1.883},
{0.3425, 1.871}, {0.3542, 1.866}, {0.3679, 1.895}, {0.3815, 1.933}, {0.3974, 1.952}, {0.4133, 1.958}, {0.4305, 1.948}, {0.4509, 1.914},
{0.4714, 1.849}, {0.4959, 1.833}, {0.5209, 2.081}, {0.5486, 2.455}, {0.5821, 2.863}, {0.6168, 3.272}, {0.6595, 3.697}, {0.7045, 4.103},
{0.756, 4.542}, {0.8211, 5.083}, {0.892, 5.663}, {0.984, 6.35}, {1.088, 7.15}, {1.216, 8.145}, {1.393, 9.519}, {1.61, 11.21}, {1.937, 13.78}}
In[ ]:= kAu = %
In[ ]:= Import["n_Ag.dat"]
Out[ ]:= {{0.1879, 1.07}, {0.1916, 1.1}, {0.1953, 1.12}, {0.1993, 1.14}, {0.2033, 1.15}, {0.2073, 1.18}, {0.2119, 1.2}, {0.2164, 1.22},
{0.2214, 1.25}, {0.2262, 1.26}, {0.2313, 1.28}, {0.2371, 1.28}, {0.2426, 1.3}, {0.249, 1.31}, {0.2551, 1.33}, {0.2616, 1.35},
{0.2689, 1.38}, {0.2761, 1.41}, {0.2844, 1.41}, {0.2924, 1.39}, {0.3009, 1.34}, {0.3107, 1.13}, {0.3204, 0.81}, {0.3315, 0.17},
{0.3425, 0.14}, {0.3542, 0.1}, {0.3679, 0.07}, {0.3815, 0.05}, {0.3974, 0.05}, {0.4133, 0.05}, {0.4305, 0.04}, {0.4509, 0.04},
{0.4714, 0.05}, {0.4959, 0.05}, {0.5209, 0.05}, {0.5486, 0.06}, {0.5821, 0.05}, {0.6168, 0.06}, {0.6595, 0.05}, {0.7045, 0.04},
{0.756, 0.03}, {0.8211, 0.04}, {0.892, 0.04}, {0.984, 0.04}, {1.088, 0.04}, {1.216, 0.09}, {1.393, 0.13}, {1.61, 0.15}, {1.937, 0.24}}
In[ ]:= nAg = %
In[ ]:= Import["k_Ag.dat"]
Out[ ]:= {{0.1879, 1.212}, {0.1916, 1.232}, {0.1953, 1.255}, {0.1993, 1.277}, {0.2033, 1.296}, {0.2073, 1.312}, {0.2119, 1.325}, {0.2164, 1.336},
{0.2214, 1.342}, {0.2262, 1.344}, {0.2313, 1.357}, {0.2371, 1.367}, {0.2426, 1.378}, {0.249, 1.389}, {0.2551, 1.393}, {0.2616, 1.387},
{0.2689, 1.372}, {0.2761, 1.331}, {0.2844, 1.264}, {0.2924, 1.161}, {0.3009, 0.964}, {0.3107, 0.616}, {0.3204, 0.392}, {0.3315, 0.829},
{0.3425, 1.142}, {0.3542, 1.419}, {0.3679, 1.657}, {0.3815, 1.864}, {0.3974, 2.07}, {0.4133, 2.275}, {0.4305, 2.462}, {0.4509, 2.657},
{0.4714, 2.869}, {0.4959, 3.093}, {0.5209, 3.324}, {0.5486, 3.586}, {0.5821, 3.858}, {0.6168, 4.152}, {0.6595, 4.483}, {0.7045, 4.838},
{0.756, 5.242}, {0.8211, 5.727}, {0.892, 6.312}, {0.984, 6.992}, {1.088, 7.795}, {1.216, 8.828}, {1.393, 10.1}, {1.61, 11.85}, {1.937, 14.08}}
In[ ]:= kAg = %
```

```

In[ ]:= Import["n_water.dat"]
Out[ ]:= {{0.2, 1.396}, {0.225, 1.373}, {0.25, 1.362}, {0.275, 1.354}, {0.3, 1.349}, {0.325, 1.346}, {0.35, 1.343}, {0.375, 1.341}, {0.4, 1.339},
{0.425, 1.338}, {0.45, 1.337}, {0.475, 1.336}, {0.5, 1.335}, {0.525, 1.334}, {0.55, 1.333}, {0.575, 1.333}, {0.6, 1.332}, {0.625, 1.332},
{0.65, 1.331}, {0.675, 1.331}, {0.7, 1.331}, {0.725, 1.33}, {0.75, 1.33}, {0.775, 1.33}, {0.8, 1.329}, {0.825, 1.329}, {0.85, 1.329},
{0.875, 1.328}, {0.9, 1.328}, {0.925, 1.328}, {0.95, 1.327}, {0.975, 1.327}, {1., 1.327}, {1.2, 1.324}, {1.4, 1.321}, {1.6, 1.317},
{1.8, 1.312}, {2., 1.306}, {2.2, 1.296}, {2.4, 1.279}, {2.6, 1.242}, {2.65, 1.219}, {2.7, 1.188}, {2.75, 1.157}, {2.8, 1.142},
{2.85, 1.149}, {2.9, 1.201}, {2.95, 1.292}, {3., 1.371}, {3.05, 1.426}, {3.1, 1.467}, {3.15, 1.483}, {3.2, 1.478}, {3.25, 1.467},
{3.3, 1.45}, {3.35, 1.432}, {3.4, 1.42}, {3.45, 1.41}, {3.5, 1.4}, {3.6, 1.385}, {3.7, 1.374}, {3.8, 1.364}, {3.9, 1.357}, {4., 1.351},
{4.1, 1.346}, {4.2, 1.342}, {4.3, 1.338}, {4.4, 1.334}, {4.5, 1.332}, {4.6, 1.33}, {4.7, 1.33}, {4.8, 1.33}, {4.9, 1.328}, {5., 1.325},
{5.1, 1.322}, {5.2, 1.317}, {5.3, 1.312}, {5.4, 1.305}, {5.5, 1.298}, {5.6, 1.289}, {5.7, 1.277}, {5.8, 1.262}, {5.9, 1.248}, {6., 1.265},
{6.1, 1.319}, {6.2, 1.363}, {6.3, 1.357}, {6.4, 1.347}, {6.5, 1.339}, {6.6, 1.334}, {6.7, 1.329}, {6.8, 1.324}, {6.9, 1.321},
{7., 1.317}, {7.1, 1.314}, {7.2, 1.312}, {7.3, 1.309}, {7.4, 1.307}, {7.5, 1.304}, {7.6, 1.302}, {7.7, 1.299}, {7.8, 1.297},
{7.9, 1.294}, {8., 1.291}, {8.2, 1.286}, {8.4, 1.281}, {8.6, 1.275}, {8.8, 1.269}, {9., 1.262}, {9.2, 1.255}, {9.4, 1.247}, {9.6, 1.239},
{9.8, 1.229}, {10., 1.218}, {10.5, 1.185}, {11., 1.153}, {11.5, 1.126}, {12., 1.111}, {12.5, 1.123}, {13., 1.146}, {13.5, 1.177},
{14., 1.21}, {14.5, 1.241}, {15., 1.27}, {15.5, 1.297}, {16., 1.325}, {16.5, 1.351}, {17., 1.376}, {17.5, 1.401}, {18., 1.423},
{18.5, 1.443}, {19., 1.461}, {19.5, 1.476}, {20., 1.48}, {21., 1.487}, {22, 1.5}, {23, 1.511}, {24, 1.521}, {25, 1.531}, {26, 1.539},
{27, 1.545}, {28, 1.549}, {29, 1.551}, {30, 1.551}, {32, 1.546}, {34, 1.536}, {36, 1.527}, {38, 1.522}, {40, 1.519}, {42, 1.522},
{44, 1.53}, {46, 1.541}, {48, 1.555}, {50, 1.587}, {60, 1.703}, {70, 1.821}, {80, 1.886}, {90, 1.924}, {100, 1.957}, {110, 1.966},
{120, 2.004}, {130, 2.036}, {140, 2.056}, {150, 2.069}, {160, 2.081}, {170, 2.094}, {180, 2.107}, {190, 2.119}, {200, 2.13}}

```

```

In[ ]:= nH2O = %
In[ ]:= Import["k_water.dat"]
In[ ]:= kH2O = %
In[ ]:= Import["C:\\Users\\marga\\Desktop\\Hyper-thermia\\Mathematica_New\\RefractingIndex\\n_Si_new.dat"]
In[ ]:= nSi = %
In[ ]:= Import["C:\\Users\\marga\\Desktop\\Hyper-thermia\\Mathematica_New\\RefractingIndex\\k_Si_new.dat"]
In[ ]:= kSi = %
In[ ]:= Import["C:\\Users\\marga\\Desktop\\Hyper-thermia\\Mathematica_New\\RefractingIndex\\n_Si02.dat"]
In[ ]:= nSi02 = %
In[ ]:= Import["n_Ti02.dat"]
In[ ]:= nTi02 = %
In[ ]:= Import["n_Ti.dat"]
In[ ]:= nTi = %
In[ ]:= Import["k_Ti.dat"]
In[ ]:= kTi = %

```

• Finds the real and imaginary part of the refractive index for each material through interpolation

```

In[ ]:= nAuf = Interpolation[nAu]
Out[ ]:= InterpolatingFunction <...>
In[ ]:= kAuf = Interpolation[kAu]
Out[ ]:= InterpolatingFunction <...>
In[ ]:= nSif = Interpolation[nSi]
Out[ ]:= InterpolatingFunction <...>
In[ ]:= kSif = Interpolation[kSi]
Out[ ]:= InterpolatingFunction <...>
In[ ]:= nAgf = Interpolation[nAg]
Out[ ]:= InterpolatingFunction <...>
In[ ]:= kAgf = Interpolation[kAg]
Out[ ]:= InterpolatingFunction <...>
In[ ]:= nH2Of = Interpolation[nH2O]
Out[ ]:= InterpolatingFunction <...>
In[ ]:= kH2Of = Interpolation[kH2O]
Out[ ]:= InterpolatingFunction <...>

```

`In[]:= nSi02f = Interpolation[nSi02]`

`Out[]:= InterpolatingFunction` [  Domain: {{0.21, 6.7}}
Output: scalar]

`In[]:= nTi02f = Interpolation[nTi02]`

`Out[]:= InterpolatingFunction` [  Domain: {{0.43, 1.53}}
Output: scalar]

`In[]:= nTif = Interpolation[nTi]`

`Out[]:= InterpolatingFunction` [  Domain: {{0.188, 1.94}}
Output: scalar]

`In[]:= kTif = Interpolation[kTi]`

`Out[]:= InterpolatingFunction` [  Domain: {{0.188, 1.94}}
Output: scalar]

- Me Theory for pure nanospheres (made of only one material, e.g. Gold)

`In[]:= m1 = n1 / nm`

`Out[]:=` $\frac{n1}{nm}$

`In[]:= m2 = n2 / nm`

`Out[]:=` $\frac{n2}{nm}$

`In[]:= x1 := 2 Pi R1 nm / w1`

`In[]:= x2 := 2 Pi R2 nm / w1`

`In[]:= f1[n_, x_] := x SphericalBesselJ[n, x]`

`In[]:= f2[n_, x_] := x SphericalBesselY[n, x]`

`In[]:= f3[n_, x_] := x SphericalHankelH1[n, x]`

`In[]:= y11 := m1 x1`

`In[]:= y22 := m2 x2`

`In[]:= y12 := m1 x2`

`In[]:= y21 := m2 x1`

$$\begin{aligned}
\text{In[]:= } \text{an} &= ((f1[n, x] /. x \to x2) (D[f1[n, x], x] /. x \to y22) - m2 (D[f1[n, x], x] /. x \to x2) (f1[n, x] /. x \to y22)) / \\
& ((f3[n, x] /. x \to x2) (D[f1[n, x], x] /. x \to y22) - m2 (D[f3[n, x], x] /. x \to x2) (f1[n, x] /. x \to y22)) \\
\text{Out[]:= } & \frac{2 n m \pi R2 \text{SphericalBesselJ}\left[n, \frac{2 n m \pi R2}{w1}\right] \left(\text{SphericalBesselJ}\left[n, \frac{2 n2 \pi R2}{w1}\right] + \frac{2 n2 \pi R2}{4 n2 \pi R2} \left(-\frac{w1 \text{SphericalBesselJ}\left[n, \frac{2 n2 \pi R2}{w1}\right]}{w1} + \frac{1}{2} (\text{SphericalBesselJ}[-1+n, \frac{2 n2 \pi R2}{w1}] - \text{SphericalBesselJ}[1+n, \frac{2 n2 \pi R2}{w1}]) \right) \right)}{w1} \\
& \frac{1}{n m w1} 2 n2^2 \pi R2 \text{SphericalBesselJ}\left[n, \frac{2 n2 \pi R2}{w1}\right] \left(\text{SphericalBesselJ}\left[n, \frac{2 n m \pi R2}{w1}\right] + \right. \\
& \left. \frac{2 n m \pi R2}{w1} \left(-\frac{w1 \text{SphericalBesselJ}\left[n, \frac{2 n m \pi R2}{w1}\right]}{4 n m \pi R2} + \frac{1}{2} (\text{SphericalBesselJ}[-1+n, \frac{2 n m \pi R2}{w1}] - \text{SphericalBesselJ}[1+n, \frac{2 n m \pi R2}{w1}]) \right) \right) \Bigg/ \left(\frac{1}{w1} 2 n m \pi R2 \right) \\
& \left(\text{SphericalBesselJ}\left[n, \frac{2 n2 \pi R2}{w1}\right] + \frac{2 n2 \pi R2}{w1} \left(-\frac{w1 \text{SphericalBesselJ}\left[n, \frac{2 n2 \pi R2}{w1}\right]}{4 n2 \pi R2} + \frac{1}{2} (\text{SphericalBesselJ}[-1+n, \frac{2 n2 \pi R2}{w1}] - \text{SphericalBesselJ}[1+n, \frac{2 n2 \pi R2}{w1}]) \right) \right) \\
& \text{SphericalHankelH1}\left[n, \frac{2 n m \pi R2}{w1}\right] - \frac{1}{n m w1} 2 n2^2 \pi R2 \text{SphericalBesselJ}\left[n, \frac{2 n2 \pi R2}{w1}\right] \\
& \left(\text{SphericalHankelH1}\left[n, \frac{2 n m \pi R2}{w1}\right] + \frac{2 n m \pi R2}{w1} \left(-\frac{w1 \text{SphericalHankelH1}\left[n, \frac{2 n m \pi R2}{w1}\right]}{4 n m \pi R2} + \frac{1}{2} (\text{SphericalHankelH1}[-1+n, \frac{2 n m \pi R2}{w1}] - \text{SphericalHankelH1}[1+n, \frac{2 n m \pi R2}{w1}]) \right) \right) \Bigg)
\end{aligned}$$

In[]:= Simplify[an]

$$\begin{aligned}
\text{Out[]:= } & \left(2 n2^2 n m \pi R2 \text{SphericalBesselJ}\left[-1+n, \frac{2 n m \pi R2}{w1}\right] \text{SphericalBesselJ}\left[n, \frac{2 n2 \pi R2}{w1}\right] - \right. \\
& 2 n2 n m^2 \pi R2 \text{SphericalBesselJ}\left[-1+n, \frac{2 n2 \pi R2}{w1}\right] \text{SphericalBesselJ}\left[n, \frac{2 n m \pi R2}{w1}\right] + n2^2 w1 \text{SphericalBesselJ}\left[n, \frac{2 n2 \pi R2}{w1}\right] \text{SphericalBesselJ}\left[n, \frac{2 n m \pi R2}{w1}\right] - \\
& n m^2 w1 \text{SphericalBesselJ}\left[n, \frac{2 n2 \pi R2}{w1}\right] \text{SphericalBesselJ}\left[n, \frac{2 n m \pi R2}{w1}\right] + 2 n2 n m^2 \pi R2 \text{SphericalBesselJ}\left[n, \frac{2 n m \pi R2}{w1}\right] \text{SphericalBesselJ}\left[1+n, \frac{2 n2 \pi R2}{w1}\right] - \\
& \left. 2 n2^2 n m \pi R2 \text{SphericalBesselJ}\left[n, \frac{2 n2 \pi R2}{w1}\right] \text{SphericalBesselJ}\left[1+n, \frac{2 n m \pi R2}{w1}\right] \right) / \\
& \left(2 n2 n m^2 \pi R2 (-\text{SphericalBesselJ}[-1+n, \frac{2 n2 \pi R2}{w1}] + \text{SphericalBesselJ}[1+n, \frac{2 n2 \pi R2}{w1}]) \text{SphericalHankelH1}\left[n, \frac{2 n m \pi R2}{w1}\right] + \right. \\
& \left. \text{SphericalBesselJ}\left[n, \frac{2 n2 \pi R2}{w1}\right] \right) \\
& \left(2 n2^2 n m \pi R2 \text{SphericalHankelH1}\left[-1+n, \frac{2 n m \pi R2}{w1}\right] + (n2^2 - n m^2) w1 \text{SphericalHankelH1}\left[n, \frac{2 n m \pi R2}{w1}\right] - 2 n2^2 n m \pi R2 \text{SphericalHankelH1}\left[1+n, \frac{2 n m \pi R2}{w1}\right] \right)
\end{aligned}$$

In[]:= an = %

$$\begin{aligned}
\text{In[]:= } \text{bn} &= (m2 (f1[n, x] /. x \to x2) (D[f1[n, x], x] /. x \to y22) - (D[f1[n, x], x] /. x \to x2) (f1[n, x] /. x \to y22)) / \\
& (m2 (f3[n, x] /. x \to x2) (D[f1[n, x], x] /. x \to y22) - (D[f3[n, x], x] /. x \to x2) (f1[n, x] /. x \to y22)) \\
\text{Out[]:= } & \frac{2 n2 \pi R2 \text{SphericalBesselJ}\left[n, \frac{2 n m \pi R2}{w1}\right] \left(\text{SphericalBesselJ}\left[n, \frac{2 n2 \pi R2}{w1}\right] + \frac{2 n2 \pi R2}{4 n2 \pi R2} \left(-\frac{w1 \text{SphericalBesselJ}\left[n, \frac{2 n2 \pi R2}{w1}\right]}{w1} + \frac{1}{2} (\text{SphericalBesselJ}[-1+n, \frac{2 n2 \pi R2}{w1}] - \text{SphericalBesselJ}[1+n, \frac{2 n2 \pi R2}{w1}]) \right) \right)}{w1} \\
& \frac{1}{w1} 2 n2^2 \pi R2 \text{SphericalBesselJ}\left[n, \frac{2 n2 \pi R2}{w1}\right] \left(\text{SphericalBesselJ}\left[n, \frac{2 n m \pi R2}{w1}\right] + \right. \\
& \left. \frac{2 n m \pi R2}{w1} \left(-\frac{w1 \text{SphericalBesselJ}\left[n, \frac{2 n m \pi R2}{w1}\right]}{4 n m \pi R2} + \frac{1}{2} (\text{SphericalBesselJ}[-1+n, \frac{2 n m \pi R2}{w1}] - \text{SphericalBesselJ}[1+n, \frac{2 n m \pi R2}{w1}]) \right) \right) \Bigg/ \left(\frac{1}{w1} 2 n2^2 \pi R2 \right) \\
& \left(\text{SphericalBesselJ}\left[n, \frac{2 n2 \pi R2}{w1}\right] + \frac{2 n2 \pi R2}{w1} \left(-\frac{w1 \text{SphericalBesselJ}\left[n, \frac{2 n2 \pi R2}{w1}\right]}{4 n2 \pi R2} + \frac{1}{2} (\text{SphericalBesselJ}[-1+n, \frac{2 n2 \pi R2}{w1}] - \text{SphericalBesselJ}[1+n, \frac{2 n2 \pi R2}{w1}]) \right) \right) \\
& \text{SphericalHankelH1}\left[n, \frac{2 n m \pi R2}{w1}\right] - \frac{1}{w1} 2 n2^2 \pi R2 \text{SphericalBesselJ}\left[n, \frac{2 n2 \pi R2}{w1}\right] \\
& \left(\text{SphericalHankelH1}\left[n, \frac{2 n m \pi R2}{w1}\right] + \frac{2 n m \pi R2}{w1} \left(-\frac{w1 \text{SphericalHankelH1}\left[n, \frac{2 n m \pi R2}{w1}\right]}{4 n m \pi R2} + \frac{1}{2} (\text{SphericalHankelH1}[-1+n, \frac{2 n m \pi R2}{w1}] - \text{SphericalHankelH1}[1+n, \frac{2 n m \pi R2}{w1}]) \right) \right) \Bigg)
\end{aligned}$$

In[]:= Simplify[bm]

$$\frac{\left(nm \operatorname{SphericalBesselJ}\left[1, n, \frac{2 nm \pi R2}{wL}\right] \operatorname{SphericalBesselJ}\left[n, \frac{2 n2 \pi R2}{wL}\right] - n2 \operatorname{SphericalBesselJ}\left[1, n, \frac{2 n2 \pi R2}{wL}\right] \operatorname{SphericalBesselJ}\left[n, \frac{2 nm \pi R2}{wL}\right] + n2 \operatorname{SphericalBesselJ}\left[n, \frac{2 nm \pi R2}{wL}\right] \operatorname{SphericalBesselJ}\left[1, n, \frac{2 n2 \pi R2}{wL}\right] - nm \operatorname{SphericalBesselJ}\left[n, \frac{2 n2 \pi R2}{wL}\right] \operatorname{SphericalBesselJ}\left[1, n, \frac{2 nm \pi R2}{wL}\right] \right) / \left(n2 \left(\operatorname{SphericalBesselJ}\left[1, n, \frac{2 n2 \pi R2}{wL}\right] \operatorname{SphericalBesselJ}\left[1, n, \frac{2 n2 \pi R2}{wL}\right] \right) \operatorname{SphericalHankelH1}\left[n, \frac{2 nm \pi R2}{wL}\right] - nm \operatorname{SphericalBesselJ}\left[n, \frac{2 n2 \pi R2}{wL}\right] \left(\operatorname{SphericalHankelH1}\left[1, n, \frac{2 nm \pi R2}{wL}\right] \operatorname{SphericalHankelH1}\left[1, n, \frac{2 nm \pi R2}{wL}\right] \right) \right)$$

In[]:= bm = %

- Calculation of the modification of the refractive indices due to the small size of the nanoparticles (the numerical values of the parameters correspond to gold nanoparticles)

In[]:= ex[w_, l_] := ebulk + wp^2 / (w^2 + I w vf / Linf) - wp^2 / (w^2 + I w vf / Linf + A I w vf / l)

In[]:= mx[w_, l_] := Sqrt[ebulk + wp^2 / (w^2 + I w vf / Linf) - wp^2 / (w^2 + I w vf / Linf + A I w vf / l)]

In[]:= h = 6.626 * 10^-34

Out[]:= 6.626 * 10^-34

In[]:= hbar = h / 2 / Pi

Out[]:= 1.05456 * 10^-34

In[]:= wp = 9.03 * 1.6 * 10^-19 / hbar

Out[]:= 1.37005 * 10^16

In[]:= vf = 1.4 * 10^6

Out[]:= 1.4 * 10^6

In[]:= Linf = 42.0 * 10^-9

Out[]:= 4.2 * 10^-8

In[]:= A = 1

Out[]:= 1

In[]:= c = 3. * 10^8

Out[]:= 3. * 10^8

In[]:= w = 2 Pi c / wl

Out[]:= 1.88496 * 10^9 / wl

In[]:= mx = wl / 10^-6

Out[]:= 1000000 wl

In[]:= ebulk = (nAuf[mx] + I kAuf[mx])^2

Out[]:= $\left(\int \operatorname{InterpolatingFunction}\left[\left\{\{0.188, 1.94\}\right\}\right] \operatorname{Output: scalar} \left[1000000 wl\right] + \operatorname{InterpolatingFunction}\left[\left\{\{0.188, 1.94\}\right\}\right] \operatorname{Output: scalar} \left[1000000 wl\right] \right)^2$

- Radius of the nanoparticle

In[]:= R2 = d / 2

Out[]:= d
2

- Maximum number of terms in the series

In[]:= nmax = 20

Out[]:= 20

- Calculation of the extinction efficiency

In[]:= Qext = (2 / x2^2) Sum[(2 m + 1) Re[am + bm], {m, 1, nmax}]

■ Calculation of the scattering efficiency

```
in[ ]:= Qsca = (2 / x^2) Sum[(2 m + 1) (am Conjugate[am] + bm Conjugate[bm]), {m, 1, nmax}]
```

Out[]:= $\frac{2 w_1^2 \{ \dots 1 \dots \}}{(d^2 \text{ nm}^2 \pi^2)}$

large output show less show more show all set size limit...

■ Calculation of the absorption efficiency

```
in[ ]:= Qabs = Qext - Qsca
```

Out[]:= $\frac{2 w_1^2 \{ \dots 1 \dots \}}{(d^2 \text{ nm}^2 \pi^2)} - \frac{2 w_1^2 \{ \dots 1 \dots \}}{(d^2 \text{ nm}^2 \pi^2)}$

large output show less show more show all set size limit...

■ Calculation of the extinction cross section

```
in[ ]:= Sext = Qext + Pi d^2 / 4
```

■ Calculation of the scattering cross section

```
in[ ]:= Ssca = Qsca Pi d^2 / 4
```

Out[]:= $\frac{w_1^2 \{ \dots 1 \dots \}}{(2 \text{ nm}^2 \pi)}$

large output show less show more show all set size limit...

■ Calculation of the absorption cross section

```
in[ ]:= Sab = Qabs Pi d^2 / 4
```

Out[]:= $\frac{1}{4} d^2 \pi \left(\frac{2 w_1^2 \{ \dots 1 \dots \}}{(d^2 \text{ nm}^2 \pi^2)} - \frac{2 w_1^2 \{ \dots 1 \dots \}}{(d^2 \text{ nm}^2 \pi^2)} \right)$

large output show less show more show all set size limit...

```
in[ ]:= nsilicaAdj = mxsilica[w, d]
```

```
Out[ ]:= mxsilica[1.88496 * 10^9 / w1, d]
```

■ Numerical examples

■ Refractive index of the surrounding medium (water)

```
in[ ]:= nm = nH2O[w]
```

Out[]:= InterpolatingFunction[
Domains: {{0.2, 200}}
Output: scalar
] 1 000 000 w1

■ Refractive index of the nanoparticle (Gold)

```
in[ ]:= n2 = nx[w, d]
```

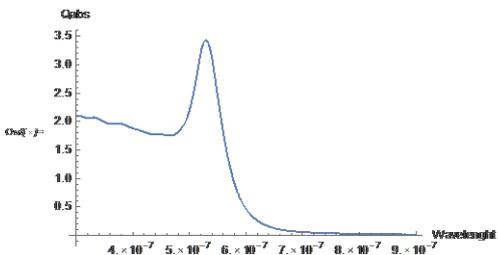
Out[]:= $\sqrt{\left(\frac{1.87703 \times 10^{32}}{(3.55306 \times 10^{18} / w_1^2 - (0. + 6.28319 \times 10^{22} i) / w_1)} - \frac{1.87703 \times 10^{32}}{(3.55306 \times 10^{18} / w_1^2 + (0. + 6.28319 \times 10^{22} i) / w_1} + \frac{(0. + 2.63894 \times 10^{15} i)}{(d w_1)} \right)^2}$

$\left[i \text{ InterpolatingFunction} \left[\begin{array}{l} \text{Domains: } \{ \{0.188, 1.94\} \\ \text{Output: scalar} \end{array} \right] \left[1000000 w_1 + \text{InterpolatingFunction} \left[\begin{array}{l} \text{Domains: } \{ \{0.188, 1.94\} \\ \text{Output: scalar} \end{array} \right] \left[1000000 w_1 \right] \right]^2 \right]$

```
in[ ]:= d = 50 * 10^-9
```

```
Out[ ]:= 1 / 20000000
```

```
in[ ]:= Plot[{Qabs}, {w1, 300 * 10^-9, 900 * 10^-9}, PlotRange -> All, AxesLabel -> {"Wavelength", "Qabs"}]
```



```
in[ ]:= FindMaximum[Re[Qabs], {w1, 0.6 * 10^-6}, AccuracyGoal -> 10, PrecisionGoal -> 8, Method -> "PrincipalAxis"]
```

```
Out[ ]:= {3.42902, {w1 -> 5.29397 * 10^-7}}
```

```
in[ ]:= Clear[a, d, n1, n2, nm, d1, dlayer]
```

■ MeTheory for Nanoshells

```

In[ ]:= Clear[d, R, em, w1, e1, e2, R1, R2, n1, n2, nm]

In[ ]:= m1 = n1 / nm
Out[ ]:= n1 / nm

In[ ]:= m2 = n2 / nm
Out[ ]:= n2 / nm

In[ ]:= x1 := 2 Pi R1 nm / w1
In[ ]:= x2 := 2 Pi R2 nm / w1

In[ ]:= f1[n_, x_] := x SphericalBesselJ[n, x]
In[ ]:= f2[n_, x_] := x SphericalBesselY[n, x]
In[ ]:= f3[n_, x_] := x SphericalHankelH1[n, x]

In[ ]:= y11 := m1 x1
In[ ]:= y22 := m2 x2
In[ ]:= y12 := m1 x2
In[ ]:= y21 := m2 x1

In[ ]:= An = (m2 (f1[n, x] /. x -> y21) (D[f1[n, x], x] /. x -> y11) - m1 (D[f1[n, x], x] /. x -> y21) (f1[n, x] /. x -> y11)) /
(m2 (f2[n, x] /. x -> y21) (D[f1[n, x], x] /. x -> y11) - m1 (D[f2[n, x], x] /. x -> y21) (f1[n, x] /. x -> y11))

Out[ ]:= ((2 n2^2 pi R1 SphericalBesselJ[n, (2 n2 pi R1) / w1]
(SphericalBesselJ[n, (2 n1 pi R1) / w1] + (2 n1 pi R1 (-((w1 SphericalBesselJ[n, (2 n1 pi R1) / w1]) / (4 n1 pi R1)) +
(1 / 2) (SphericalBesselJ[-1 + n, (2 n1 pi R1) / w1] - SphericalBesselJ[1 + n, (2 n1 pi R1) / w1])) / w1)) / (nm w1) -
(2 n1^2 pi R1 SphericalBesselJ[n, (2 n1 pi R1) / w1] (SphericalBesselJ[n, (2 n2 pi R1) / w1] + (2 n2 pi R1 (-((w1 SphericalBesselJ[n, (2 n2 pi R1) / w1]) /
(4 n2 pi R1)) + (1 / 2) (SphericalBesselJ[-1 + n, (2 n2 pi R1) / w1] - SphericalBesselJ[1 + n, (2 n2 pi R1) / w1])) / w1)) / (nm w1)) /
((2 n2^2 pi R1 (SphericalBesselJ[n, (2 n1 pi R1) / w1] + (2 n1 pi R1 (-((w1 SphericalBesselJ[n, (2 n1 pi R1) / w1]) / (4 n1 pi R1)) +
(1 / 2) (SphericalBesselJ[-1 + n, (2 n1 pi R1) / w1] - SphericalBesselJ[1 + n, (2 n1 pi R1) / w1])) / w1)
SphericalBesselY[n, (2 n2 pi R1) / w1]) / (nm w1) - (2 n1^2 pi R1 SphericalBesselJ[n, (2 n1 pi R1) / w1]
(SphericalBesselY[n, (2 n2 pi R1) / w1] + (2 n2 pi R1 (-((w1 SphericalBesselY[n, (2 n2 pi R1) / w1]) / (4 n2 pi R1)) +
(1 / 2) (SphericalBesselY[-1 + n, (2 n2 pi R1) / w1] - SphericalBesselY[1 + n, (2 n2 pi R1) / w1])) / w1)) / (nm w1))

In[ ]:= Simplify[%]
Out[ ]:= (2 n1^2 n2 pi R1 SphericalBesselJ[-1 + n, (2 n2 pi R1) / w1] SphericalBesselJ[n, (2 n1 pi R1) / w1] -
2 n1 n2^2 pi R1 SphericalBesselJ[-1 + n, (2 n1 pi R1) / w1] SphericalBesselJ[n, (2 n2 pi R1) / w1] +
n1^2 w1 SphericalBesselJ[n, (2 n1 pi R1) / w1] SphericalBesselJ[n, (2 n2 pi R1) / w1] -
n2^2 w1 SphericalBesselJ[n, (2 n1 pi R1) / w1] SphericalBesselJ[n, (2 n2 pi R1) / w1] + 2 n1 n2^2 pi R1 SphericalBesselJ[n, (2 n2 pi R1) / w1]
SphericalBesselJ[1 + n, (2 n1 pi R1) / w1] - 2 n1^2 n2 pi R1 SphericalBesselJ[n, (2 n1 pi R1) / w1] SphericalBesselJ[1 + n, (2 n2 pi R1) / w1]) /
(2 n1 n2^2 pi R1 (-SphericalBesselJ[-1 + n, (2 n1 pi R1) / w1] + SphericalBesselJ[1 + n, (2 n1 pi R1) / w1]) SphericalBesselY[n, (2 n2 pi R1) / w1] +
SphericalBesselJ[n, (2 n1 pi R1) / w1] (2 n1^2 n2 pi R1 SphericalBesselY[-1 + n, (2 n2 pi R1) / w1] +
(n1^2 - n2^2) w1 SphericalBesselY[n, (2 n2 pi R1) / w1] - 2 n1^2 n2 pi R1 SphericalBesselY[1 + n, (2 n2 pi R1) / w1]))

In[ ]:= An = %
Out[ ]:= (2 n1^2 n2 pi R1 SphericalBesselJ[-1 + n, (2 n2 pi R1) / w1] SphericalBesselJ[n, (2 n1 pi R1) / w1] -
2 n1 n2^2 pi R1 SphericalBesselJ[-1 + n, (2 n1 pi R1) / w1] SphericalBesselJ[n, (2 n2 pi R1) / w1] +
n1^2 w1 SphericalBesselJ[n, (2 n1 pi R1) / w1] SphericalBesselJ[n, (2 n2 pi R1) / w1] -
n2^2 w1 SphericalBesselJ[n, (2 n1 pi R1) / w1] SphericalBesselJ[n, (2 n2 pi R1) / w1] + 2 n1 n2^2 pi R1 SphericalBesselJ[n, (2 n2 pi R1) / w1]
SphericalBesselJ[1 + n, (2 n1 pi R1) / w1] - 2 n1^2 n2 pi R1 SphericalBesselJ[n, (2 n1 pi R1) / w1] SphericalBesselJ[1 + n, (2 n2 pi R1) / w1]) /
(2 n1 n2^2 pi R1 (-SphericalBesselJ[-1 + n, (2 n1 pi R1) / w1] + SphericalBesselJ[1 + n, (2 n1 pi R1) / w1]) SphericalBesselY[n, (2 n2 pi R1) / w1] +
SphericalBesselJ[n, (2 n1 pi R1) / w1] (2 n1^2 n2 pi R1 SphericalBesselY[-1 + n, (2 n2 pi R1) / w1] +
(n1^2 - n2^2) w1 SphericalBesselY[n, (2 n2 pi R1) / w1] - 2 n1^2 n2 pi R1 SphericalBesselY[1 + n, (2 n2 pi R1) / w1]))

In[ ]:= Bn = (m2 (f1[n, x] /. x -> y11) (D[f1[n, x], x] /. x -> y21) - m1 (D[f1[n, x], x] /. x -> y11) (f1[n, x] /. x -> y21)) /
(m2 (D[f2[n, x], x] /. x -> y21) (f1[n, x] /. x -> y11) - m1 (f2[n, x] /. x -> y21) (D[f1[n, x], x] /. x -> y11))

Out[ ]:= (-((2 n1 n2 pi R1 SphericalBesselJ[n, (2 n2 pi R1) / w1]
(SphericalBesselJ[n, (2 n1 pi R1) / w1] + (2 n1 pi R1 (-((w1 SphericalBesselJ[n, (2 n1 pi R1) / w1]) / (4 n1 pi R1)) + (1 / 2)
(SphericalBesselJ[-1 + n, (2 n1 pi R1) / w1] - SphericalBesselJ[1 + n, (2 n1 pi R1) / w1])) / w1)) / (nm w1)) +
(2 n1 n2 pi R1 SphericalBesselJ[n, (2 n1 pi R1) / w1] (SphericalBesselJ[n, (2 n2 pi R1) / w1] + (2 n2 pi R1 (-((w1 SphericalBesselJ[n, (2 n2 pi R1) / w1]) /
(4 n2 pi R1)) + (1 / 2) (SphericalBesselJ[-1 + n, (2 n2 pi R1) / w1] - SphericalBesselJ[1 + n, (2 n2 pi R1) / w1])) / w1)) / (nm w1)) /
(-((2 n1 n2 pi R1 (SphericalBesselJ[n, (2 n1 pi R1) / w1] + (2 n1 pi R1 (-((w1 SphericalBesselJ[n, (2 n1 pi R1) / w1]) / (4 n1 pi R1)) + (1 / 2) (SphericalBesselJ[-1 + n, (2 n1 pi R1) / w1] - SphericalBesselJ[1 + n, (2 n1 pi R1) / w1])) / w1) SphericalBesselY[n, (2 n2 pi R1) / w1]) / (nm w1)) +
(2 n1 n2 pi R1 SphericalBesselJ[n, (2 n1 pi R1) / w1] (SphericalBesselY[n, (2 n2 pi R1) / w1] + (2 n2 pi R1 (-((w1 SphericalBesselY[n, (2 n2 pi R1) / w1]) /
(4 n2 pi R1)) + (1 / 2) (SphericalBesselY[-1 + n, (2 n2 pi R1) / w1] - SphericalBesselY[1 + n, (2 n2 pi R1) / w1])) / w1)) / (nm w1))

```



```

In[*]:= Simplify[%]
In[*]:= an1 = %
In[*]:= bn1 =
(m2 (f1[n, x] /. x -> x2) ((D[f1[n, x], x] /. x -> y22) - Bn (D[f2[n, x], x] /. x -> y22)) -
(D[f1[n, x], x] /. x -> x2) ((f1[n, x] /. x -> y22) - Bn (f2[n, x] /. x -> y22)) /
(m2 (f3[n, x] /. x -> x2) ((D[f1[n, x], x] /. x -> y22) - Bn (D[f2[n, x], x] /. x -> y22)) -
(D[f3[n, x], x] /. x -> x2) ((f1[n, x] /. x -> y22) - Bn (f2[n, x] /. x -> y22)))
Out[*]:= (- (SphericalBesselJ[n, (2 nm π R2) / w1] + (2 nm π R2 (- ((w1 SphericalBesselJ[n, (2 nm π R2) / w1]) / (4 nm π R2)) +
(1 / 2) (SphericalBesselJ[-1 + n, (2 nm π R2) / w1] - SphericalBesselJ[1 + n, (2 nm π R2) / w1])) / w1)
((2 n2 π R2 SphericalBesselJ[n, (2 n2 π R2) / w1] / w1 - (2 n2 π R2 (n2 SphericalBesselJ[-1 + n, (2 n2 π R1) / w1] SphericalBesselJ[n, (2 n1 π R1) / w1] -
n1 SphericalBesselJ[-1 + n, (2 n1 π R1) / w1] SphericalBesselJ[n, (2 n2 π R1) / w1] +
n1 SphericalBesselJ[n, (2 n2 π R1) / w1] SphericalBesselJ[1 + n, (2 n1 π R1) / w1] -
n2 SphericalBesselJ[n, (2 n1 π R1) / w1] SphericalBesselJ[1 + n, (2 n2 π R1) / w1]) SphericalBesselY[n, (2 n2 π R2) / w1]) /
(w1 (n1 (-SphericalBesselJ[-1 + n, (2 n1 π R1) / w1] + SphericalBesselJ[1 + n, (2 n1 π R1) / w1]) SphericalBesselY[n, (2 n2 π R1) / w1] +
n2 SphericalBesselJ[n, (2 n1 π R1) / w1] (SphericalBesselY[-1 + n, (2 n2 π R1) / w1] - SphericalBesselY[1 + n, (2 n2 π R1) / w1]))) +
(2 n2 π R2 SphericalBesselJ[n, (2 nm π R2) / w1] (SphericalBesselJ[n, (2 n2 π R2) / w1] + (2 n2 π R2 (- ((w1 SphericalBesselJ[n, (2 n2 π R2) / w1]) /
(4 n2 π R2)) + (1 / 2) (SphericalBesselJ[-1 + n, (2 n2 π R2) / w1] - SphericalBesselJ[1 + n, (2 n2 π R2) / w1])) / w1 -
((n2 SphericalBesselJ[-1 + n, (2 n2 π R1) / w1] SphericalBesselJ[n, (2 n1 π R1) / w1] - n1 SphericalBesselJ[-1 + n, (2 n1 π R1) / w1]
SphericalBesselJ[n, (2 n2 π R1) / w1] + n1 SphericalBesselJ[n, (2 n2 π R1) / w1] SphericalBesselJ[1 + n, (2 n1 π R1) / w1] -
n2 SphericalBesselJ[n, (2 n1 π R1) / w1] SphericalBesselJ[1 + n, (2 n2 π R1) / w1])
(SphericalBesselY[n, (2 n2 π R2) / w1] + (2 n2 π R2 (- ((w1 SphericalBesselY[n, (2 n2 π R2) / w1]) / (4 n2 π R2)) +
(1 / 2) (SphericalBesselY[-1 + n, (2 n2 π R2) / w1] - SphericalBesselY[1 + n, (2 n2 π R2) / w1])) / w1)) /
(n1 (-SphericalBesselJ[-1 + n, (2 n1 π R1) / w1] + SphericalBesselJ[1 + n, (2 n1 π R1) / w1]) SphericalBesselY[n, (2 n2 π R1) / w1] +
n2 SphericalBesselJ[n, (2 n1 π R1) / w1] (SphericalBesselY[-1 + n, (2 n2 π R1) / w1] - SphericalBesselY[1 + n, (2 n2 π R1) / w1])) / w1) /
((2 n2 π R2 (SphericalBesselJ[n, (2 n2 π R2) / w1] + (2 n2 π R2 (- ((w1 SphericalBesselJ[n, (2 n2 π R2) / w1]) / (4 n2 π R2)) +
(1 / 2) (SphericalBesselJ[-1 + n, (2 n2 π R2) / w1] - SphericalBesselJ[1 + n, (2 n2 π R2) / w1])) / w1 -
((n2 SphericalBesselJ[-1 + n, (2 n2 π R1) / w1] SphericalBesselJ[n, (2 n1 π R1) / w1] - n1 SphericalBesselJ[-1 + n, (2 n1 π R1) / w1]
SphericalBesselJ[n, (2 n2 π R1) / w1] + n1 SphericalBesselJ[n, (2 n2 π R1) / w1] SphericalBesselJ[1 + n, (2 n1 π R1) / w1] -
n2 SphericalBesselJ[n, (2 n1 π R1) / w1] SphericalBesselJ[1 + n, (2 n2 π R1) / w1])
(SphericalBesselY[n, (2 n2 π R2) / w1] + (2 n2 π R2 (- ((w1 SphericalBesselY[n, (2 n2 π R2) / w1]) / (4 n2 π R2)) +
(1 / 2) (SphericalBesselY[-1 + n, (2 n2 π R2) / w1] - SphericalBesselY[1 + n, (2 n2 π R2) / w1])) / w1)) /
(n1 (-SphericalBesselJ[-1 + n, (2 n1 π R1) / w1] + SphericalBesselJ[1 + n, (2 n1 π R1) / w1]) SphericalBesselY[n, (2 n2 π R1) / w1] +
n2 SphericalBesselJ[n, (2 n1 π R1) / w1] (SphericalBesselY[-1 + n, (2 n2 π R1) / w1] - SphericalBesselY[1 + n, (2 n2 π R1) / w1]))
SphericalHankelH1[n, (2 nm π R2) / w1] / w1 - ((2 n2 π R2 SphericalBesselJ[n, (2 n2 π R2) / w1]) / w1 -
(2 n2 π R2 (n2 SphericalBesselJ[-1 + n, (2 n2 π R1) / w1] SphericalBesselJ[n, (2 n1 π R1) / w1] - n1 SphericalBesselJ[-1 + n, (2 n1 π R1) / w1]
SphericalBesselJ[n, (2 n2 π R1) / w1] + n1 SphericalBesselJ[n, (2 n2 π R1) / w1] SphericalBesselJ[1 + n, (2 n1 π R1) / w1] -
n2 SphericalBesselJ[n, (2 n1 π R1) / w1] SphericalBesselJ[1 + n, (2 n2 π R1) / w1]) SphericalBesselY[n, (2 n2 π R2) / w1]) /
(w1 (n1 (-SphericalBesselJ[-1 + n, (2 n1 π R1) / w1] + SphericalBesselJ[1 + n, (2 n1 π R1) / w1]) SphericalBesselY[n, (2 n2 π R1) / w1] +
n2 SphericalBesselJ[n, (2 n1 π R1) / w1] (SphericalBesselY[-1 + n, (2 n2 π R1) / w1] - SphericalBesselY[1 + n, (2 n2 π R1) / w1])))
(SphericalHankelH1[n, (2 nm π R2) / w1] + (2 nm π R2 (- ((w1 SphericalHankelH1[n, (2 nm π R2) / w1]) / (4 nm π R2)) +
(1 / 2) (SphericalHankelH1[-1 + n, (2 nm π R2) / w1] - SphericalHankelH1[1 + n, (2 nm π R2) / w1])) / w1))
In[*]:= Simplify[%]
In[*]:= bn1 = %
■ Calculation of the modification of the refractive indices due to the small size of the nanoparticles (the numerical values of the parameters correspond to gold
nanoshells)
In[*]:= ex[w_, L_] := ebulk + wp^2 / (w^2 + I w vf / Linf) - wp^2 / (w^2 + I w vf / Linf + A I w vf / L)
In[*]:= nx[w_, L_] := Sqrt[ebulk + wp^2 / (w^2 + I w vf / Linf) - wp^2 / (w^2 + I w vf / Linf + A I w vf / L)]
In[*]:= nxsilver[w_, L_] := Sqrt[ebulksilver + wps^2 / (w^2 + I w vfs / Linfs) - wps^2 / (w^2 + I w vfs / Linfs + A I w vfs / L)]
In[*]:= nxtitanium[w_, L_] := Sqrt[ebulkttitanium + wpt^2 / (w^2 + I w vft / Linft) - wpt^2 / (w^2 + I w vft / Linft + A I w vft / L)]
In[*]:= h = 6.626 * 10^-34
Out[*]:= 6.626 * 10^-34
In[*]:= hbar = h / 2 / Pi
Out[*]:= 1.05456 * 10^-34
In[*]:= wp = 9.03 * 1.6 * 10^-19 / hbar
Out[*]:= 1.37005 * 10^16
In[*]:= vf = 1.4 * 10^6
Out[*]:= 1.4 * 10^6
In[*]:= vfs = 1.39 * 10^6
Out[*]:= 1.39 * 10^6
In[*]:= vft = 1 * 10^6
Out[*]:= 1000000
In[*]:= wpt = 7.29 * 1.6 * 10^-19 / hbar
Out[*]:= 1.10605 * 10^16
In[*]:= wps = 9.01 * 1.6 * 10^-19 / hbar
Out[*]:= 1.36701 * 10^16

```

$$\text{In[]: Linft} = 33 \cdot 10^{-9}$$

$$\text{Out[]: } 33 / 1000000000$$

$$\text{In[]: Linfs} = 52.0 \cdot 10^{-9}$$

$$\text{Out[]: } 5.2 \times 10^{-8}$$

$$\text{In[]: Linf} = 42.0 \cdot 10^{-9}$$

$$\text{Out[]: } 4.2 \times 10^{-8}$$

$$\text{In[]: A} = 1$$

$$\text{Out[]: } 1$$

$$\text{In[]: c} = 3. \cdot 10^8$$

$$\text{Out[]: } 3. \cdot 10^8$$

$$\text{In[]: w} = 2 \text{ Pi c} / \text{wl}$$

$$\text{Out[]: } 1.88496 \cdot 10^9 / \text{wl}$$

$$\text{In[]: wx} = \text{wl} / 10^6$$

$$\text{Out[]: } 1000000 \text{wl}$$

$$\text{In[]: ebulk} = (\text{mAuf}[\text{wx}] + \text{I kAuf}[\text{wx}])^2$$

$$\text{Out[]: } \left(\text{InterpolatingFunction} \left[\left\{ \left\{ \{0.188, 1.94\} \right\} \right\}, \text{Output: scalar} \right] [1000000 \text{wl}] - \text{InterpolatingFunction} \left[\left\{ \left\{ \{0.188, 1.94\} \right\} \right\}, \text{Output: scalar} \right] [1000000 \text{wl}] \right)^2$$

$$\text{In[]: ebulksilver} = (\text{mAgf}[\text{wx}] + \text{I kAgf}[\text{wx}])^2$$

$$\text{Out[]: } \left(\text{InterpolatingFunction} \left[\left\{ \left\{ \{0.188, 1.94\} \right\} \right\}, \text{Output: scalar} \right] [1000000 \text{wl}] + i \text{InterpolatingFunction} \left[\left\{ \left\{ \{0.188, 1.94\} \right\} \right\}, \text{Output: scalar} \right] [1000000 \text{wl}] \right)^2$$

$$\text{In[]: ebulktitanium} = (\text{mTif}[\text{wx}] + \text{I kTif}[\text{wx}])^2$$

$$\text{Out[]: } \left(\text{InterpolatingFunction} \left[\left\{ \left\{ \{0.188, 1.94\} \right\} \right\}, \text{Output: scalar} \right] [1000000 \text{wl}] + i \text{InterpolatingFunction} \left[\left\{ \left\{ \{0.188, 1.94\} \right\} \right\}, \text{Output: scalar} \right] [1000000 \text{wl}] \right)^2$$

▪ Radius of the NP (d is the thickness of the shell)

$$\text{In[]: R2} = \text{R1} + \text{d1}$$

$$\text{Out[]: } \text{d1} - \text{R1}$$

$$\text{In[]: d} = 2 \cdot \text{R2}$$

$$\text{Out[]: } 2 \cdot (\text{d1} - \text{R1})$$

$$\text{In[]: nsilica} = \text{nSi02f}[\text{wx}]$$

$$\text{Out[]: } \text{InterpolatingFunction} \left[\left\{ \left\{ \{0.21, 6.7\} \right\} \right\}, \text{Output: scalar} \right] [1000000 \text{wl}]$$

$$\text{In[]: nsilverAdj} = \text{nxsilver}[\text{w}, \text{R1}]$$

$$\text{Out[]: } \sqrt{\left(\frac{1.86873 \times 10^{32}}{(3.55306 \times 10^{18} / \text{wl}^2 - \{0. + 5.03863 \times 10^{22} i\} / \text{wl})} \right) / \text{wl} + \frac{1.86873 \times 10^{32}}{(3.55306 \times 10^{18} / \text{wl}^2 - \{0. + 5.03863 \times 10^{22} i\} / \text{wl})} + \frac{\{0. + 2.62009 \times 10^{15} i\} / (R1 \text{wl})}{(R1 \text{wl})} \right) + \left(\text{InterpolatingFunction} \left[\left\{ \left\{ \{0.188, 1.94\} \right\} \right\}, \text{Output: scalar} \right] [1000000 \text{wl}] - i \text{InterpolatingFunction} \left[\left\{ \left\{ \{0.188, 1.94\} \right\} \right\}, \text{Output: scalar} \right] [1000000 \text{wl}] \right)^2$$

$$\text{In[]: ntitaniumAdj} = \text{mxtitanium}[\text{w}, \text{R1}]$$

$$\text{Out[]: } \sqrt{\left(\frac{1.22335 \times 10^{32}}{(3.55306 \times 10^{18} / \text{wl}^2 - \{0. + 5.71199 \times 10^{22} i\} / \text{wl})} \right) / \text{wl} + \frac{1.22335 \times 10^{32}}{(3.55306 \times 10^{18} / \text{wl}^2 - \{0. + 5.71199 \times 10^{22} i\} / \text{wl})} + \frac{\{0. + 1.88496 \times 10^{15} i\} / (R1 \text{wl})}{(R1 \text{wl})} \right) + \left(\text{InterpolatingFunction} \left[\left\{ \left\{ \{0.188, 1.94\} \right\} \right\}, \text{Output: scalar} \right] [1000000 \text{wl}] - i \text{InterpolatingFunction} \left[\left\{ \left\{ \{0.188, 1.94\} \right\} \right\}, \text{Output: scalar} \right] [1000000 \text{wl}] \right)^2$$

$$\text{In[]: ntitania} = \text{nTi02f}[\text{wx}]$$

$$\text{Out[]: } \text{InterpolatingFunction} \left[\left\{ \left\{ \{0.43, 1.53\} \right\} \right\}, \text{Output: scalar} \right] [1000000 \text{wl}]$$

In[]:= **ntitanium** = **nTif**[**wk**] + **I kTif**[**wk**]

Out[]:= InterpolatingFunction[ Domain: {{0.188, 1.94}} Output: scalar][1000000 **w1**] - i InterpolatingFunction[ Domain: {{0.188, 1.94}} Output: scalar][1000000 **w1**]

In[]:= **nsilicon** = **nsif**[**wk**] + **I ksif**[**wk**]

Out[]:= InterpolatingFunction[ Domain: {{0.25, 1.45}} Output: scalar][1000000 **w1**] + i InterpolatingFunction[ Domain: {{0.25, 1.45}} Output: scalar][1000000 **w1**]

In[]:= **nsilver** = **nAgf**[**wk**] + **I kAgf**[**wk**]

Out[]:= InterpolatingFunction[ Domain: {{0.188, 1.94}} Output: scalar][1000000 **w1**] - i InterpolatingFunction[ Domain: {{0.188, 1.94}} Output: scalar][1000000 **w1**]

In[]:= **ngold** = **nx**[**w**, **d1**]

Out[]:=
$$\sqrt{\left(\frac{1.87703 \times 10^{32}}{(3.55306 \times 10^{18} / w1^2 - (0. - 6.28319 \times 10^{22} i) / w1)} - \frac{1.87703 \times 10^{32}}{(3.55306 \times 10^{18} / w1^2 - (0. + 6.28319 \times 10^{22} i) / w1 + (0. + 2.63894 \times 10^{15} i) / (d1 w1)} \right) + \left(\text{InterpolatingFunction}[\dots][1000000 w1] + \text{InterpolatingFunction}[\dots][1000000 w1] \right)^2}$$

■ **Maximum number of terms in the series**

In[]:= **nmax** = 30

Out[]:= 30

■ **Calculation of the extinction efficiency**

In[]:= **Qext2** = (2 / **x2**²) Sum[(2 **n** + 1) Re[**an1** + **bn1**], {**n**, 1, **nmax**}]

Out[]:=
$$\left(w1^2 \left(\dots \right) \right) / \left(2 \text{ nm}^2 \pi^2 (d1 + R1)^2 \right)$$

■ **Calculation of the scattering efficiency**

In[]:= **Qsca2** = (2 / **x2**²) Sum[(2 **n** + 1) (**an1** Conjugate[**an1**] + **bn1** Conjugate[**bn1**]), {**n**, 1, **nmax**}]

Out[]:=
$$\left(w1^2 \left(\dots \right) \right) / \left(2 \text{ nm}^2 \pi^2 (d1 + R1)^2 \right)$$

■ **Calculation of the absorption efficiency**

In[]:= **Qabs2** = **Qext2** - **Qsca2**

Out[]:=
$$\left(w1^2 \left(\dots \right) \right) / \left(2 \text{ nm}^2 \pi^2 (d1 + \dots)^2 \right) - \left(w1^2 \left(\dots \right) \right) / \left(2 \dots \right)$$

■ **Calculation of the absorption cross section**

In[]:= **Sabs2** = **Qabs2** Pi **d**² / 4

Out[]:=
$$\pi \left(\dots \right)^2 \left(w1^2 \left(\dots \right) \right) / \left(2 \dots \left(\dots \right)^2 \right) \dots$$

In[]:= **Clear**[**a**, **d**, **d1**, **R1**, **R2**, **dlayer**, **w1**, **n1**, **n2**, **nm**]

■ Numerical examples

In[]:= **R1 = 40 × 10⁻⁹**

Out[]:= **1 / 25 000 000**

In[]:= **d1 = 6 × 10⁻⁹**

Out[]:= **3 / 500 000 000**

■ Refractive index of the core (SiO₂)

In[]:= **n1 = nsilica**

Out[]:= InterpolatingFunction [ Domain: {{0.21, 6.7}}
Output: scalar] [**1 000 000 w1**]

■ Refractive index of the shell (Gold)

In[]:= **n2 = ngold**

Out[]:=
$$\sqrt{\left(1.87703 \times 10^{32} / (3.55306 \times 10^{18} / w1^2 - (0. - 6.28319 \times 10^{22} i) / w1) - 1.87703 \times 10^{32} / (3.55306 \times 10^{18} / w1^2 + (0. + 5.02655 \times 10^{23} i) / w1) \right) +$$

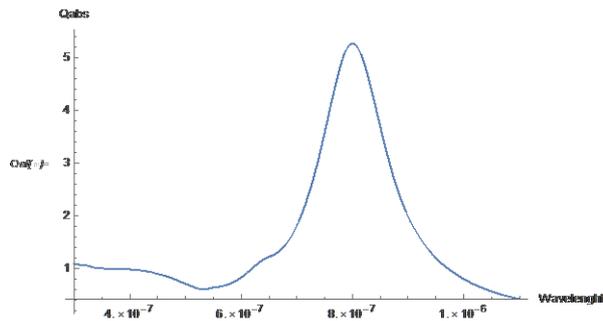
$$\left(\text{InterpolatingFunction} \left[\text{Domain: } \{0.188, 1.94\} \right] \left[1000000 w1 \right] + \text{InterpolatingFunction} \left[\text{Domain: } \{0.188, 1.94\} \right] \left[1000000 w1 \right] \right)^{1/2}$$

■ Refractive index of the surrounding medium (water)

In[]:= **nm = mh2of [wx]**

Out[]:= InterpolatingFunction [ Domain: {{0.2, 200.}}
Output: scalar] [**1 000 000 w1**]

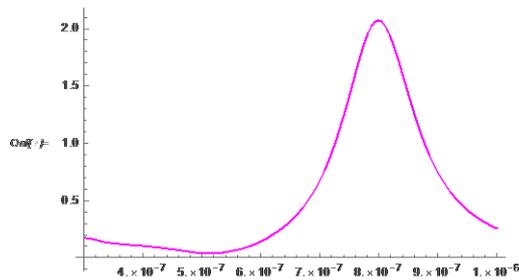
In[]:= **z1 = Plot [Qabs2, {w1, 300 × 10⁻⁹, 1100 × 10⁻⁹}, PlotRange → All, AxesLabel → {"Wavelength", "Qabs"}]**



In[]:= **FindMaximum [Re [Qabs2], {w1, 0.8 × 10⁻⁶}, AccuracyGoal → 10, PrecisionGoal → 8, Method → "PrincipalAxis"]**

Out[]:= **{5.27186, {w1 → 7.99954 × 10⁻⁷}}**

In[]:= **z2 = Plot [Qsca2, {w1, 300 × 10⁻⁹, 1000 × 10⁻⁹}, PlotRange → All, PlotStyle → Magenta]**



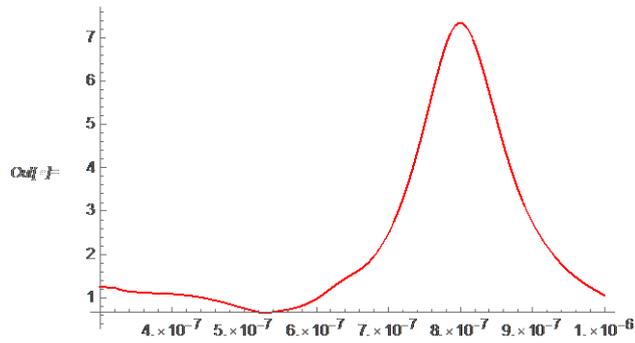
In[]:= **FindMaximum [Re [Qsca2], {w1, 0.8 × 10⁻⁶}, AccuracyGoal → 10, PrecisionGoal → 8, Method → "PrincipalAxis"]**

Out[]:= **{2.0722, {w1 → 7.98747 × 10⁻⁷}}**

```

In[ ]:= z3 = Plot[Qext2, {w1, 300 * 10^-9, 1000 * 10^-9}, PlotRange -> All, PlotStyle -> Red]

```



```

In[ ]:= FindMaximum[Re[Qext2], {w1, 0.8 * 10^-6}, AccuracyGoal -> 10, PrecisionGoal -> 8, Method -> "PrincipalAxis"]

```

```

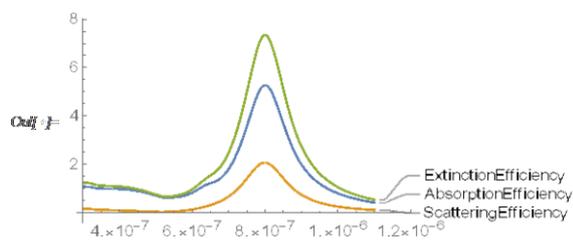
Out[ ]:= {7.34366, {w1 -> 7.9961 * 10^-7}}

```

```

In[ ]:= Plot[{Qabs2, Qsca2, Qext2}, {w1, 300 * 10^-9, 1100 * 10^-9}, PlotRange -> All,
PlotLabels -> {"Absorption Efficiency", "Scattering Efficiency", "Extinction Efficiency"}]

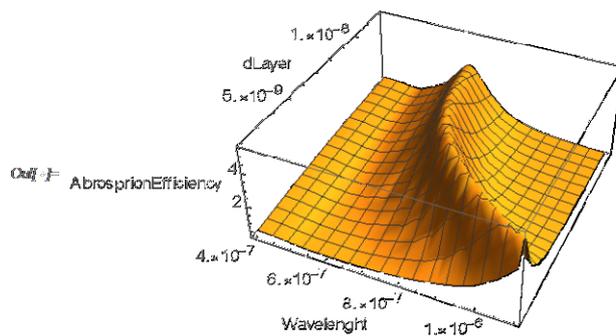
```



```

In[ ]:= Plot3D[Qabs2, {w1, 4 * 10^-7, 1.1 * 10^-6}, {d1, 2 * 10^-9, 12 * 10^-9}, PlotRange -> All,
AxesLabel -> {"Wavelength", "dLayer", "Absorption Efficiency"}]

```



```

In[ ]:= Clear[a, d, d1, R1, dlayer, w1, n1, n2, nm, m1, m2, z1, z2, z3, Qabs2]

```