



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΩΝ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΤΟΜΕΑΣ ΦΥΣΙΚΗΣ

«Πειραματική και θεωρητική μελέτη της Φωτοθερμίας

για τη θεραπεία του καρκίνου»

“Experimental and theoretical study of photothermia in cancer therapy”

Μαρία - Ελένη Κάλκου

Διπλωματική Εργασία

Επιβλέπουσα

Μακροπούλου - Λουκογιαννάκη Μυρσίνη

Ομότιμη Καθηγήτρια ΕΜΠ

Αθήνα, 2021

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια των σπουδών μου στη σχολή Εφαρμοσμένων Μαθηματικών και Φυσικών Επιστημών. Η πορεία της συγγραφής ήταν μία δύσκολη διαδικασία, με πολλά εμπόδια, σε μια περίοδο έντονη και πρωτόγνωρη τόσο σε προσωπικό όσο και παγκόσμιο επίπεδο. Για το λόγο αυτό πρέπει να αναγνωριστεί η συμβολή των ανθρώπων που ήταν δίπλα μου στο ταξίδι αυτό.

Το πρώτο «ευχαριστώ» το οφείλω στην Ομ.Καθ. κυρία Μυρσίνη Μακροπούλου, την επιβλέπουσα της διπλωματικής μου εργασίας καθώς με τις γνώσεις, την καθοδήγηση και την υπομονή που προσέφερε απλόχερα, ολοκληρώθηκε η παρούσα εργασία.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Δρ. Γεώργιο Καρελιώτη, ο οποίος ήταν δίπλα μου σε όλη τη διαδικασία, από την αρχή μέχρι το τέλος της, πάντα παρών σε ότι χρειαστώ, σε κάθε απορία και κάθε σκαλοπάτι που συνάντησα, αλλά και τον Επ. Καθ. Γεώργιο Τσιγαρίδα, με τον οποίο είχα την τύχη να συνεργαστώ.

Τέλος, το μεγαλύτερο ευχαριστώ το οφείλω στην οικογενειά μου, που είναι δίπλα μου σε κάθε μου βήμα, για την υποστήριξη και την αγάπη τους.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο καρκίνος είναι μία από τις πιθανότερες αιτίες θανάτου παγκοσμίως. Η ανάπτυξη της νανοτεχνολογίας τα τελευταία χρόνια έχει διευκολύνει τη διάγνωση και θεραπεία του καρκίνου σε μεγάλο βαθμό. Συγκεκριμένα, η φωτοθερμία είναι μια νέα, ελπιδοφόρα λύση λόγω της εντοπισμένης δράσης της και της ικανότητας να καταστρέφει στοχευμένα τους κακοήθεις ιστούς με τη χρήση θερμότητας, η οποία προέρχεται από μία πηγή laser, σε συνδυασμό με την παρουσία νανοσωματιδίων στα καρκινικά κύτταρα. Στην παρούσα διπλωματική εργασία ερευνώνται πειραματικά και θεωρητικά οι λόγοι που καθιστούν τα νανοσωματίδια χρυσού ιδανικά για αυτήν τη διαδικασία, λόγω των οπτικών και θερμικών ιδιοτήτων τους που ευνοούν πλασμονικά φαινόμενα και ενίσχυση της φωτοθερμικής δράσης. Η σχετική πειραματική μελέτη της φωτοθερμικής δράσης laser πραγματοποιήθηκε σε προσομοιωτές ιστών και καρκινικών όγκων, σε δείγματα που παρασκευάστηκαν στο εργαστήριο του Τομέα Φυσικής του ΕΜΠ με διάλυμα αγαρόζης και νανοσωματίδια χρυσού σε διαφορετικές περιεκτικότητες. Τα δείγματα στερεοποιήθηκαν σε δυο διαφορετικές γεωμετρίες (δίσκου και σφαίρας) και μετρήθηκε η αρχική θερμοκρασία τους, η θερμοκρασία κατά τη διάρκεια της ακτινοβολήσης με διαφορετικές παραμέτρους laser, καθώς και λίγο μετά το πέρας της ακτινοβολήσης. Παράλληλα μελετήσαμε την επίδραση των θερμικών φαινομένων του πλασμονικού πεδίου που επάγουν τα μεταλλικά νανοσωματίδια που εισάγονται σε βιολογικά δείγματα, σε συνδυασμό με την επιθυμητή φωτοθερμική και φωτοδυναμική δράση της ακτινοβολίας laser σε βιολογικά δείγματα με νανοσωματίδια χρυσού.

ABSTRACT

Cancer is one of the most common causes of death worldwide. The development of nanotechnology in the recent years has largely facilitated the diagnosis and treatment of cancer. Photothermal therapy specifically, is a promising recent technique due to its localized action by destroying the malignant tissues while using a laser source. In this thesis, the reasons that make gold nanoparticles an ideal choice for this procedure are studied, and in particular their optical and thermal properties, but also their behavior in an experimental environment. The relevant experimental study of the photothermal effect induced by a laser source was carried out in tissue simulators and cancer tumors, in samples prepared in the laboratory of the Physics Department of NTUA, by using agarose solution and gold nanoparticles in different concentrations. The samples were solidified in two different geometries (in disk and sphere form) and their initial temperature was measured, as well as the temperature during the irradiation process and the temperature shortly after the end of it. Moreover, we studied the effect of the thermal phenomena of the plasmonic field induced by metal nanoparticles that are inserted into biological samples, in combination with the desired photothermal and photodynamic effect of laser irradiation on biological samples with gold nanoparticles.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Α' ΜΕΡΟΣ - ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗ ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΒΙΟΦΩΤΟΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Εισαγωγή.....8

Κεφάλαιο 1 : Καρκίνος

1.1. Καρκίνος και θεραπευτικές μέθοδοι.....	10
1.2. Υπερθερμία.....	10
1.3. Τρόποι κυτταρικού θανάτου.....	12

Κεφάλαιο 2 : Νανοτεχνολογία – Νανοϊατρική

2.1. Εισαγωγή στη νανοκλίμακα.....	14
2.2. Χρήσεις της νανοτεχνολογίας.....	15
2.3. Χρήσεις της νανοτεχνολογίας στην Ιατρική.....	16

Κεφάλαιο 3: Νανოსωματίδια στη βιοφωτονική διάγνωση και θεραπεία

3.1. Κατηγορίες νανოსωματιδίων.....	18
3.2. Σύνθεση νανοςωματιδίων.....	20
3.3. Ιδιότητες νανοϋλικών.....	22

Κεφάλαιο 4: Νανοςωματίδια Χρυσού

4.1. Νανοςωματίδια χρυσού – Ιδιότητες.....	23
4.2. Πλασμόνια	
4.2.1. Ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία και αλληλεπίδραση με την ύλη.....	26
4.2.2. Τι είναι πλασμόνιο.....	27
4.2.3. Συντονισμός Επιφανειακών Πλασμονίων.....	28
4.2.4. Εντοπισμένος Συντονισμός Επιφανειακών Πλασμονίων.....	29
4.2.5. Παράγοντες που επηρεάζουν τον πλασμονικό συντονισμό.....	32

Β' ΜΕΡΟΣ – ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΚΑΙ ΘΕΩΡΗΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΦΩΤΟΘΕΡΜΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ

Κεφάλαιο 5: Πειραματική μελέτη της φωτοθερμικής δράσης σε προσομοιωτές ιστών

5.1. Δημιουργία προσομοιωτών ιστού με τη μορφή δίσκου	
5.1.1. Υλικά και Μέθοδοι.....	36
5.1.2. Διαδικασία για την κατασκευή των ομοιωμάτων.....	36
5.1.3. Μέτρηση θερμοκρασίας.....	40
5.1.4. Πειραματικές μετρήσεις.....	42
5.1.5. Επεξεργασία αποτελεσμάτων.....	44
5.1.6. Σχολιασμός αποτελεσμάτων.....	45
5.2. Δημιουργία προσομοιωτών ιστού με τη μορφή σφαίρας	
5.2.1. Η κατασκευή των ομοιωμάτων.....	48
5.2.2. Πειραματικές μετρήσεις.....	49
5.2.3. Σχολιασμός αποτελεσμάτων.....	51

Κεφάλαιο 6: Μαθηματική προσέγγιση πλασματικών φαινομένων

6.1. Η μιγαδική διηλεκτρική σταθερά του χρυσού.....	53
6.2. Διηλεκτρική συνάρτηση του αερίου των ελεύθερων ηλεκτρονίων.....	58
6.3. Διαζωνικές μεταβάσεις.....	60
6.4. Εντοπισμένα επιφανειακά πλασμόνια.....	61
6.5. Κανονικοί τρόποι ταλάντωσης μεταλλικών σωματιδίων μικρότερων του μήκους κύματος.....	62
6.6. Θεωρία Mie.....	66
6.7. Θεωρητική προσέγγιση σε πειράματα φωτοθερμίας με τη χρήση νανοσωματιδίων χρυσού	
6.7.1. Εξίσωση διάδοσης θερμότητας.....	68
6.7.2. Για λεπτά δείγματα.....	69
6.7.3. Για δείγματα με μεγάλο πλάτος.....	70
6.8. Πλασματικές νανοδομές και laser.....	74
6.9. Μη ακτινοβολητικές διαδικασίες.....	75

Κεφάλαιο 7: Μαθηματική προσομοίωση της φωτοθερμικής δράσης σε συνδυασμό με φωτοδυναμική θεραπεία

7.1. Αναζήτηση θερμικών και οπτικών παραμέτρων.....	76
7.2. Μελέτη απορρόφησης διαφορετικών νανοσωματιδίων χρυσού.....	77
Συμπεράσματα.....	84
Βιβλιογραφία.....	85

Α' ΜΕΡΟΣ - ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗ ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΒΙΟΦΩΤΟΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος είναι μία από τις πιθανότερες αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας παγκοσμίως. Σήμερα, η αντιμετώπισή του αποτελεί ένα από τα πλέον διεπιστημονικά πεδία βασικής και κλινικής έρευνας που, εκτός της κλασσικής Ιατρικής, περιλαμβάνει πολλές από τις παρακάτω επιστήμες: Βιολογία, Βιοφυσική, Ανοσολογία, Ιατρική Φυσική, Βιοπληροφορική, Βιοφωτονική, Νανοτεχνολογία και πολλά άλλα γνωστικά πεδία. Η αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών μεθόδων βασίζεται συχνά στη λεπτή ισορροπία ανάμεσα στην αποτελεσματική θεραπεία και την ελαχιστοποίηση των παρενεργειών, οπότε νέες μέθοδοι με ελάχιστη τοξικότητα και σπάνιες επιπλοκές θα ήταν ευπρόσδεκτες στο οπλοστάσιο της ογκολογικής θεραπείας.

Γνωρίζουμε πως οι συμβατικές μέθοδοι θεραπείας του καρκίνου περιλαμβάνουν τη χειρουργική αφαίρεση του όγκου, την ακτινοθεραπεία (με φωτόνια X ή γ, καθώς και με σωματιδιακή ακτινοβολία) και τη χημειοθεραπεία. Οι παραπάνω χρησιμοποιούνται ως μονοθεραπείες ή σε συνδυασμό με σύγχρονες τεχνικές, π.χ. υπερθερμία (με υπερήχους, μικροκύματα ή μονοχρωματική ακτινοβολία laser), φωτοδυναμική θεραπεία, ανοσοθεραπεία, στοχευμένη θεραπεία με νανοφορείς. Η υπερθερμία, η αύξηση δηλαδή της θερμοκρασίας των καρκινικών κυττάρων σε επίπεδα πέραν των φυσιολογικών, αποτελεί μία καθιερωμένη μέθοδο που χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με την ακτινοθεραπεία (ως ακτινοευαίσθητοποιός παράγοντας) ή/και την χημειοθεραπεία, με σκοπό την αύξηση του θεραπευτικού αποτελέσματος και τη μείωση των παρενεργειών.

Στην εργασία αυτή μελετήσαμε θέματα σχετικά με τη φωτοθερμία (υπερθερμία που επάγεται από ακτινοβολία με laser στο κοντινό υπέρυθρο), η οποία είναι μια νέα και πολλά υποσχόμενη μέθοδος, λόγω της εντοπισμένης δράσης της και της ικανότητας να καταστρέφει στοχευμένα τους κακοήθεις ιστούς με την ανάπτυξη θερμότητας που προέρχεται από μία πηγή laser, σε συνδυασμό με την παρουσία νανοσωματιδίων στα καρκινικά κύτταρα.

Στο Α' μέρος της εργασίας γίνεται μια σύντομη βιβλιογραφική εισαγωγή στη σύγχρονη βιοφωτονική μελέτη της θεραπείας του καρκίνου και δίνεται έμφαση σε θέματα Νανοτεχνολογίας στην Ιατρική, δηλαδή στο ρόλο των νανοσωματιδίων στη βιοφωτονική διάγνωση και θεραπεία, με έμφαση στα νανοσωματίδια χρυσού. Στα πλαίσια της υπερδεκαετούς ερευνητικής δουλειάς του εργαστηρίου στον Τομέα Φυσικής του ΕΜΠ πάνω στη διάδοση της ακτινοβολίας laser στην έμβια ύλη και της ενίσχυσης ισχυρών ηλεκτρομαγνητικών πεδίων μέσω επιφανειακών πλασμονίων, σχεδιάστηκε ένα

πειραματικό πρωτόκολλο για τη φωτοθερμική δράση της ακτινοβολίας laser σε προσομοιωτές ιστών και σε καρκινικούς όγκους, με ή χωρίς μεταλλικά νανοσωματίδια. Παρά το γεγονός της έγκαιρης ολοκλήρωσης των απαιτούμενων διαδικασιών για την έγκριση από τους αρμόδιους φορείς της *in vivo* πειραματικής μελέτης, η οποία είχε σχεδιασθεί να πραγματοποιηθεί σε εργαστήριο του ΕΚΕΦΕ ΔΗΜΟΚΡΙΤΟΣ (με υπεύθυνη την Δρ. Πηνελόπη Μπουζιώτη, Ερευνήτρια Α'), αυτά τα πειράματα αναβλήθηκαν λόγω της πανδημίας του κορωνοϊού και της αδυναμίας του εκεί εργαστηρίου να δεχθεί φοιτητές και νέους ερευνητές. Επικεντρωθήκαμε επομένως στο δεύτερο σκέλος της ούτως ή άλλως προγραμματισμένης μελέτης μας, τη θεωρητική/υπολογιστική μελέτη της φωτοθερμικής δράσης σε προσομοιωτές ιστών.

Στο Β' μέρος της εργασίας περιγράφεται η διαδικασία παρασκευής στο εργαστήριο των δοκιμών προσομοιωτών ιστού με τη μορφή δίσκου και σφαίρας, οι πειραματικές μετρήσεις, καθώς και η θεωρητική προσέγγιση σε πειράματα φωτοθερμίας με τη χρήση νανοσωματιδίων χρυσού. Αναπτύσσονται οι απαραίτητες θεωρητικές έννοιες και η εργασία επικεντρώνεται στη διερεύνηση των πλασματικών φαινομένων και της ενίσχυσης του πεδίου λόγω των ιδιαίτερων ιδιοτήτων των νανοσωματιδίων χρυσού. Στο τελευταίο κεφάλαιο παρουσιάζονται αποτελέσματα από τη μαθηματική προσομοίωση της φωτοθερμικής δράσης σε συνδυασμό με τη φωτοδυναμική θεραπεία, στην οποία προσομοίωση γίνεται χρήση των απαραίτητων θερμικών και οπτικών παραμέτρων, όπως η θερμοχωρητικότητα, η θερμική αγωγιμότητα, η πυκνότητα και ο συντελεστής απορρόφησης. Οι τιμές αυτών των μεγεθών αναζητήθηκαν για τα είδη ιστών που περιλάμβανε το πρωτόκολλο της *in vivo* πειραματικής μελέτης (που λόγω πανδημίας δεν πραγματοποιήθηκε). Πρόκειται για το μοντέλο ενός ποντικού, το οποίο διαθέτει δέρμα, μύες, οστά και βέβαια τον όγκο4T1, ο οποίος έχει μελετηθεί *in vivo* και *in silico* από τους ερευνητές του εργαστηρίου του Τομέα Φυσικής. Το τελευταίο τμήμα αυτής της εργασίας αποτελεί μέρος μιας ευρύτερης προσπάθειας του εργαστηρίου μας, η οποία οδήγησε στην παρουσίαση σε διεθνές συνέδριο (XXI International Conference and School on Quantum Electronics, 2020) και στην αποδοχή για δημοσίευση μιας εργασίας σε επιστημονικό περιοδικό με κριτές: «Assessing temperature increase during photodynamic therapy: a simulation model», G Kareliotis, M Kalkou, G Tsigaridas, M Makropoulou and A A Serafetinides, Journal of Physics: Conference Series 1859 (2021) 012048, doi:10.1088/1742-6596/1859/1/012048. Στο τέλος παρατίθεται και η βιβλιογραφία που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα εργασία.

Κεφάλαιο 1 Καρκίνος

1.1. Καρκίνος και θεραπευτικές μέθοδοι

Ο καρκίνος είναι μια ασθένεια που χαρακτηρίζεται από ανεξέλεγκτη ανάπτυξη και εξάπλωση μη φυσιολογικών κυττάρων. Προκαλείται από βλάβη στο ανθρώπινο DNA, η οποία μπορεί είτε να είναι κληρονομική είτε να προκύψει από εξωγενείς παράγοντες. Ο καρκίνος μπορεί να δημιουργήσει όγκους ή να εμφανιστεί στο κυκλοφορικό σύστημα. Οι πιο γνωστοί τρόποι αντιμετώπισής του είναι η χειρουργική επέμβαση, η χημειοθεραπεία και η ακτινοβολία με ακτίνες α ή ακτίνες γ . Η χειρουργική επέμβαση είναι μια αποτελεσματική τεχνική σε πρωτογενείς όγκους, είναι όμως αρκετά περιορισμένη αφού με αυτή μπορούν να αντιμετωπιστούν μόνο κλινικά αναγνωρίσιμοι και προσβάσιμοι όγκοι και, επομένως, είναι πιθανό να μην αφαιρεθεί το σύνολο των καρκινικών κυττάρων. Από την άλλη, η χημειοθεραπεία είναι η αντιμετώπιση του καρκίνου με χημική αγωγή. Τα φάρμακα που χορηγούνται στον οργανισμό καταστρέφουν τα καρκινικά κύτταρα, τα οποία διαιρούνται και πολλαπλασιάζονται γρηγορότερα από τα υγιή. Παρ'όλα αυτά, πρόκειται για μία αντιμετώπιση που είναι άκρως τοξική για τον ανθρώπινο οργανισμό, έχει σοβαρές παρενέργειες και τα καρκινικά κύτταρα μπορούν να αναπτύξουν αντίσταση. Η ακτινοβολία για την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων σε μοριακό επίπεδο χρησιμοποιείται κυρίως συνδυαστικά, ώστε να εξαλείψει πλήρως καρκινικά κύτταρα που έχουν απομείνει μετά τη χειρουργική επέμβαση. Κατά τη διαδικασία αυτή, μαζί με την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων μπορεί να προκληθεί βλάβη και στον περιβάλλοντα υγιή ιστό. Η φωτοθερμική θεραπεία είναι μία ελάχιστα επεμβατική τεχνική κατά την οποία η ενέργεια φωτονίων μετατρέπεται σε θερμότητα, επαρκή για να καταστρέψει τα καρκινικά κύτταρα. Βέβαια, κάθε είδος θεραπείας έχει τα υπέρ και τα κατά, συνήθως δε, απαιτείται ο συνδυασμός περισσότερων από μία θεραπευτικών τεχνικών [1].

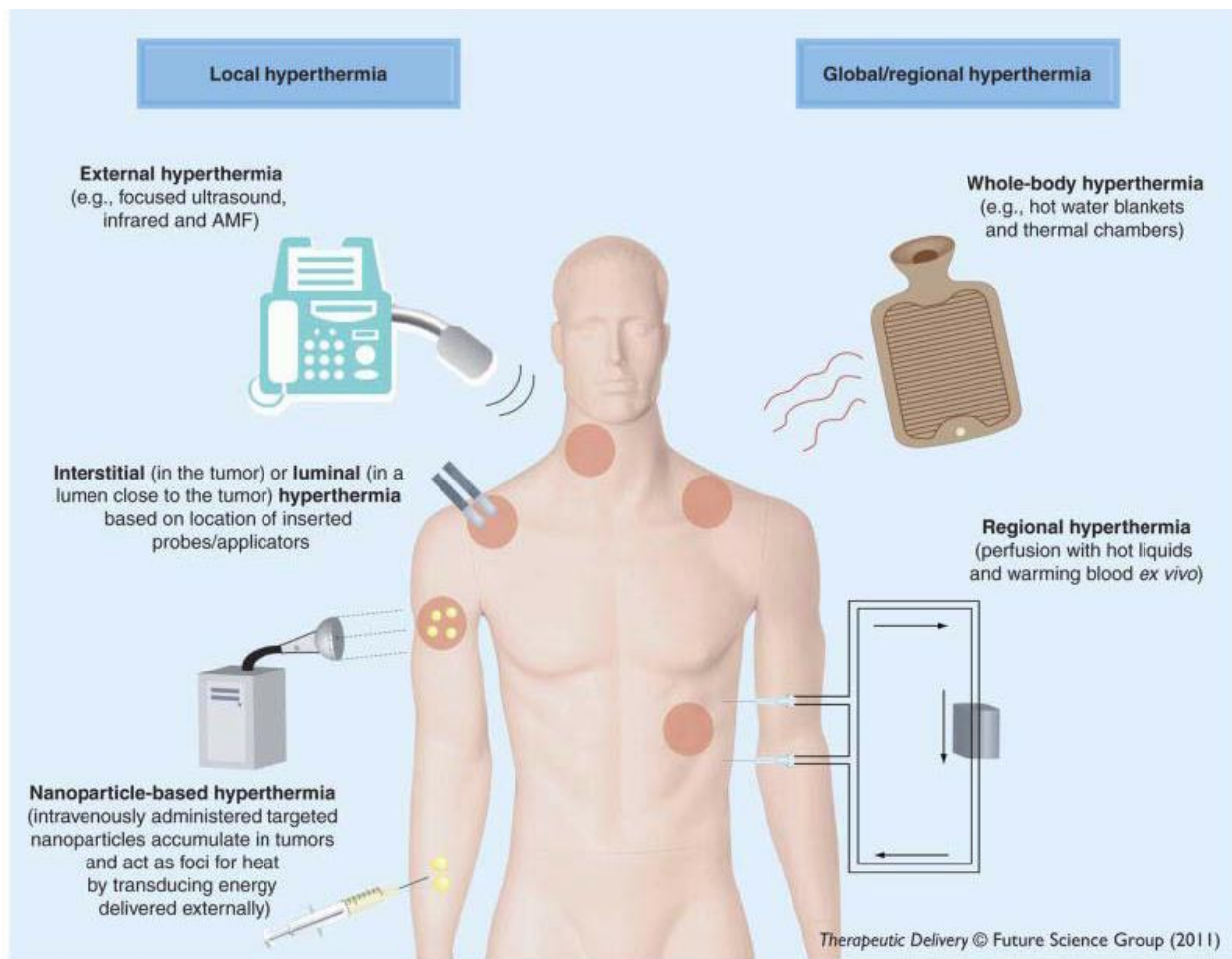
1.2. Υπερθερμία

Υπερθερμία καλείται η ελεγχόμενη αύξηση της θερμοκρασίας του ανθρώπινου σώματος ή συγκεκριμένων ιστών, για θεραπευτικούς λόγους. Η θέρμανση του ιστού στους $41 - 47^{\circ}\text{C}$ για περίπου 30 – 40 λεπτά προκαλεί βλάβη στα καρκινικά κύτταρα λόγω της μικρής αντοχής τους σε υψηλές θερμοκρασίες [2]. Η πρώτη χρήση της υπερθερμίας έγινε από τους Αιγύπτιους περίπου το 1700 π.Χ., οι οποίοι χρησιμοποίησαν καυτές λεπίδες για τη θεραπεία του καρκίνου. Βέβαια, η θεραπεία αυτή περιελάμβανε καύση των καρκινικών

κυττάρων και όχι «απλή» αύξηση της θερμοκρασίας. Επιπλέον, θεραπείες υπερθερμίας ήταν ευρέως διαδεδομένες στην Κίνα, την Ινδία, την Ελλάδα και τη Ρώμη [3].

Η υπερθερμία στη σύγχρονη ιατρική χρησιμοποιεί υπερήχους, μικροκυματική ακτινοβολία ή φωτοθερμικούς παράγοντες για τη στοχευμένη θέρμανση του ιστού (Εικόνα 1). Η διέγερση του φωτοθερμικού παράγοντα από πηγή φωτός οδηγεί σε ηλεκτρονιακές μεταβάσεις και διεγερμένες καταστάσεις, ακολουθούμενη από χαλάρωση μέσω καναλιών μη ακτινοβολητικής αποδιέγερσης. Η παραπάνω διαδικασία προκαλεί αύξηση στην κινητική ενέργεια και μεταγενέστερη θέρμανση του περιβάλλοντος γύρω από το φωτοθερμικό παράγοντα, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο των καρκινικών κυττάρων. Οι πηγές θερμότητας που επιλέγονται για τη φωτοθερμία ποικίλλουν, και περιλαμβάνουν μικροκύματα, ραδιοκύματα, δέσμες στο ορατό και το κοντινό υπέρυθρο φάσμα της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας, καθώς και υπερήχους. Τα φυσικά χρωμοφόρα όπως η αιμοσφαιρίνη και η μελανίνη θα μπορούσαν να δράσουν ως φωτοθερμικοί παράγοντες, ωστόσο απορροφούν αμυδρά και απαιτούν τεράστια ποσά ενέργειας για την καταστροφή κακοήθων κυττάρων. Για το λόγο αυτό, προτιμώνται εξωγενείς φωτοθερμικοί παράγοντες για τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας της υπερθερμίας, λόγω των ισχυρών διατομών απορρόφησης και της υψηλής απόδοσης μετατροπής του φωτός σε θερμική ενέργεια. Παρόλα αυτά, και σε αυτή την περίπτωση το αποτέλεσμα δεν είναι το προσδοκώμενο, καθώς υπόκεινται σε γρήγορη φωτολεύκανση κάτω από ακτινοβολία laser [3].

Η ανακάλυψη των laser έφερε επανάσταση σε πολλές ιατρικές διαδικασίες και, συνδυαζόμενη με την έρευνα στο πεδίο της νανοτεχνολογίας, οδήγησε στην ανάδειξη της φωτοθερμίας που βασίζεται στη χρήση νανოსωματιδίων. Νανοςωματίδια ευγενών μετάλλων, ιδιαίτερα χρυσού (Au) και αργύρου (Ag), έχουν πολύ υψηλούς συντελεστές απορρόφησης και σκέδασης, συγκεκριμένα 4 με 5 τάξεις μεγέθους υψηλότερους από αυτούς των συμβατικών φωτοευαίσθητοποιητών [3]. Επιπλέον, η χρήση νανοςωματιδίων έχει ως αποτέλεσμα την πιο εντοπισμένη δράση στην περιοχή του καρκινικού κυττάρου και επομένως την ελαχιστοποίηση καταστροφής τριγύρω υγιών κυττάρων, γεγονός που κάνει τη λεγόμενη πλέον Πλασμονική Φωτοθερμική Θεραπεία (Plasmonic Photothermal Therapy) προτιμητέα [2].



Εικόνα 1: Σχηματική αναπαράσταση των διαφόρων μεθόδων υπερθερμίας [4].

1.3. Τρόποι κυτταρικού θανάτου

Στη φύση συναντώνται τρεις τρόποι κυτταρικού θανάτου: η απόπτωση, η οποία συμβαίνει σε θερμοκρασίες μεταξύ 42 και 47°C η νέκρωση που συναντάται όταν συμβαίνουν θερμοκρασίες άνω των 50°C, και η νεκρόπτωση (προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος). Όλες οι προαναφερθείσες διαδικασίες, η καθεμία με το δικό της τρόπο, προκαλούν ενδοκυτταρικές αλλαγές οι οποίες επηρεάζουν τις λειτουργίες των κυτταρικών συστημάτων για θερμοκρασίες άνω των 43°C [5].

Κατά τη διαδικασία της νέκρωσης τα κύτταρα πεθαίνουν με τυχαίο τρόπο και υπάρχει θραύση της μεμβράνης του κυτταροπλάσματος. Το πρόβλημα όσον αφορά τη νέκρωση έγκειται στη δημιουργία φλεγμονής η οποία προκαλείται από τη διαρροή των κυτταροπλασματικών συστατικών στον εξωκυττάριο χώρο. Από την άλλη, κατά την απόπτωση η δομή της μεμβράνης φαίνεται να διατηρείται και σήματα «φάγε με»

στέλνονται στο εξωκυττάριο μέρος της μεμβράνης επισημαίνοντας το κύτταρο για φαγοκύτωση [6].

Τα καρκινικά κύτταρα είναι πιο ευαίσθητα στη θερμότητα απ' ό τι τα φυσιολογικά (υγιή), και επομένως η ενέργεια που απαιτείται για την καταστροφή τους, είναι δύο με τρεις φορές χαμηλότερη από την ενέργεια που θα απαιτούνταν για τα υγιή κύτταρα. Η θερμότητα που αναπτύσσεται από φωτοθερμικές διαδικασίες μπορεί να ενεργοποιήσει ποικίλους μηχανισμούς, οι οποίοι εξαρτώνται από τα χαρακτηριστικά των νανοσωματιδίων, την ενέργεια που απορροφάται, το χρόνο ακτινοβολήσης κ.α. Επομένως, πρόκειται για σύνθετη κυτταρική αντίδραση στη διαδικασία της φωτοθερμίας.

Σε ήπιες θερμοκρασίες επιτυγχάνεται η διαστολή των αγγείων και η διαπερατότητα των τριχοειδών και με αυτόν τον τρόπο αυξάνονται τα επίπεδα οξυγόνου, γεγονός που οδηγεί στη συσσώρευση νανοσωματιδίων στον όγκο. Έτσι, επιτυγχάνεται αποτελεσματικός συνδυασμός της φωτοθερμικής διαδικασίας με τη χημειοθεραπεία. Από την άλλη, όταν συμβαίνει η νέκρωση, τότε έχουμε καταστροφή των καρκινικών αλλά και των υγιών κυττάρων, γεγονός που μπορεί να προκαλέσει και αύξηση του όγκου. Η εκτενής θέρμανση επηρεάζει την ακεραιότητα της μεμβράνης του κυττάρου (θραύση και απελευθέρωση του περιεχομένου του κυττάρου) γεγονός που μπορεί να προκαλέσει μετάσταση [5].

Σε χαμηλή θερμοκρασία (43°C) τα ποσοστά απόπτωσης, νεκρόπτωσης και νέκρωσης των καρκινικών κυττάρων (10,2%, 18,3% και 17,6% αντίστοιχα) δείχνουν ότι ο κυτταρικός θάνατος είναι αναποτελεσματικός σε χαμηλές θερμοκρασίες. Από την άλλη, σε υψηλότερη θερμοκρασία (49°C), σχετικά παρατηρείται κατά κύριο λόγο νέκρωση (52,8%), ενώ σε μία μέση θερμοκρασία (46°C) αυξάνεται σημαντικά η νεκρόπτωση (35,1%) [7].

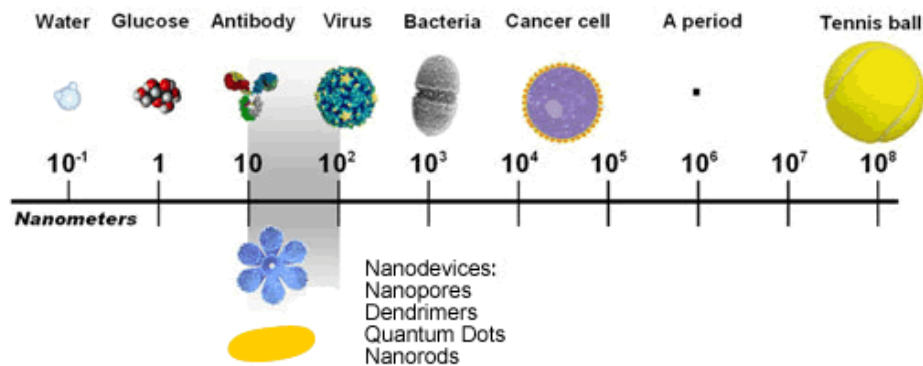
Η θερμοκρασία εξαρτάται από πολλούς παράγοντες όπως η ένταση της ακτινοβολίας, ο τύπος του κυττάρου, οι ιδιότητες των νανοσωματιδίων, περιβαλλοντικοί παράγοντες, ενώ παρατηρείται ότι νανοσωματίδια συνδεδεμένα με την κυτταρική μεμβράνη απαιτούν μικρότερο ποσό ενέργειας απ' ό τι εσωτερικά νανοσωματίδια, ώστε να προκληθεί καταστροφή του κυττάρου λόγω της θραύσης της μεμβράνης [6].

Κεφάλαιο 2 Νανοτεχνολογία-Νανοϊατρική

2.1. Εισαγωγή στη νανοκλίμακα:

Η νανοτεχνολογία είναι ένα σύγχρονο διεπιστημονικό πεδίο, το οποίο έχει αντικείμενο έρευνας τόσο τα νανοϋλικά ως μονάδες όσο και τα υλικά για τις συσκευές που βασίζονται σε αυτά, αλλά και τις διεργασίες που λαμβάνουν χώρα στη νανοκλίμακα.

Ο όρος νανοτεχνολογία αναφέρεται ως επί το πλείστον στην κατασκευή νέων υλικών με τουλάχιστον μία διάσταση σε μέγεθος που κυμαίνεται μεταξύ 1 και 100 νανόμετρα (nm), δηλαδή ένα δισεκατομμυριοστό ενός μέτρου. Το κατώτερο όριο έχει τεθεί με βάση το μέγεθος των ατόμων, ενώ το ανώτερο είναι σχετικό και αφορά το μέγεθος εκείνου όπου πλέον αλλάζουν οι ιδιότητες των υλικών. Στο σχήμα 1.1 παρουσιάζεται η τάξη μεγέθους του νανομέτρου συγκριτικά με άλλες τάξεις μεγεθών. Πολλά οφέλη της νανοτεχνολογίας εξαρτώνται από το γεγονός ότι είναι εφικτό να αλλάξει η δομή ενός υλικού με τέτοιο τρόπο, ώστε να αλλάξουν και οι ιδιότητές του [8][9].



Εικόνα 2: Η νανομετρική κλίμακα. Σύγκριση μεγεθών [10]

Η νανοτεχνολογία είναι ένας ταχέως αναπτυσσόμενος τομέας που επικεντρώνεται στη δημιουργία λειτουργικών υλικών, συσκευών και συστημάτων μέσω του ελέγχου της ύλης στη νανοκλίμακα και την εκμετάλλευση νέων φαινομένων και ιδιοτήτων σε αυτή τη κλίμακα μεγέθους. Τα τελευταία χρόνια, το ενδιαφέρον για την επιστήμη της νανοκλίμακας ή τη νανοεπιστήμη έχει αυξηθεί κατακόρυφα. Η νανοεπιστήμη αναφέρεται στη μελέτη των ιδιοτήτων, των φαινομένων και της απόκρισης των υλικών σε ατομικό, μοριακό και μακρομοριακό επίπεδο. Στη νανοκλίμακα, οι ιδιότητες της ύλης έχουν βρεθεί

να είναι πολύ διαφορετικές από αυτές της μικροσκοπικής ή μακροσκοπικής κλίμακας [8]. Αυτό συμβαίνει επειδή τα σωματίδια νανομετρικής διάστασης διαθέτουν μεγαλύτερο ποσοστό ατόμων στην επιφάνειά τους, στο οποίο οφείλεται η μεγαλύτερη αναλογία επιφάνειας προς όγκο. Έτσι, οι ιδιότητες των νανοσωματιδίων οφείλονται σε μεγάλο βαθμό στη σχέση μεταξύ επιφάνειας και μεγέθους, που μεταβάλλονται αντιστρόφως ανάλογα. Όταν αυξάνει ο λόγος της επιφάνειας ενός υλικού ως προς τη μάζα, πολύ μεγαλύτερο ποσοστό του έρχεται σε επαφή με τα περιβάλλοντα υλικά, γεγονός που επηρεάζει τη δραστηριότητά τους [11]. Η συμπεριφορά και οι ιδιότητες των σωματιδίων σε αυτή την κλίμακα καθορίζονται από κβαντικά φαινόμενα καθώς κυριαρχούν διαφορετικές δυνάμεις από αυτές του μακρόκοσμου.

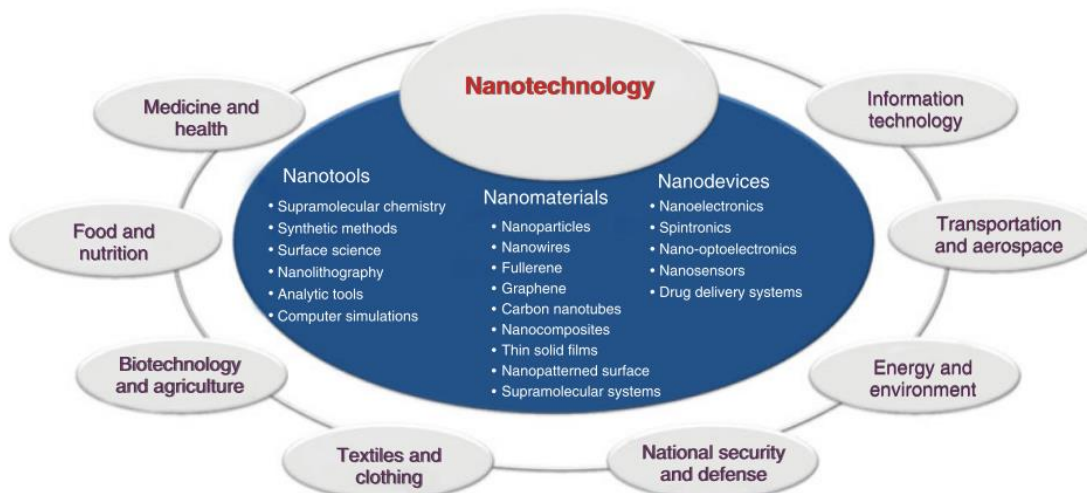
2.2. Χρήσεις της νανοτεχνολογίας

Αξίζει να αναφερθούν ορισμένοι από τους τομείς στους οποίους η εφαρμογή της νανοτεχνολογίας έχει καινοτόμα αποτελέσματα [12]:

1. Εμπορικά προϊόντα τα οποία χρησιμοποιούνται σε καθημερινή βάση:
 - Η εφαρμογή νανο-φιλμ σε γυαλιά, υπολογιστές, παράθυρα, φακούς κάμερας και σε άλλες επιφάνειες, έχει σκοπό να τις κάνει αδιάβροχες, αντι-μικροβιακές, αυτοκαθαριζόμενες, ανθεκτικές στις γρατζουνιές, αντι-ανακλαστικές, ανθεκτικές στο υπεριώδες ή υπέρυθρο φως, ή ηλεκτρικά αγωγίμες.
 - Νανοϋλικά που χρησιμοποιούνται για τη δημιουργία πιο ανθεκτικών, αυτοκαθαριζόμενων «έξυπνων υφασμάτων», τα οποία είναι εξοπλισμένα με ευέλικτους νανο-αισθητήρες με δυνατότητες παρακολούθησης της υγείας, δέσμευσης ηλιακής ενέργειας και συλλογής ενέργειας μέσω της κίνησης.
 - Νανοϋλικά για τη δημιουργία αυτοκινήτων, αεροπλάνων, σκαφών και πλοίων, διαστημοπλοίων, που θα μειώσουν το βάρος τους, οδηγώντας έτσι σε σημαντική εξοικονόμηση καυσίμου.
2. Ηλεκτρονικά και εφαρμογές: Η νανοτεχνολογία έχει συμβάλει στην πρόοδο στον τομέα της πληροφορικής και των ηλεκτρονικών, οδηγώντας σε γρηγορότερα, μικρότερα φορητά συστήματα που μπορούν όμως να διαχειριστούν και να αποθηκεύσουν μεγαλύτερο όγκο πληροφοριών. Για παράδειγμα, οθόνες και τηλεοράσεις εξαιρετικά υψηλής ευκρίνειας, οι οποίες χρησιμοποιούν κβαντικές κουκίδες για να παράγουν πιο έντονα, ζωηρά χρώματα, ενώ παράλληλα είναι ενεργειακά πιο αποδοτικές.
3. Εφαρμογές στην ενέργεια: Η νανοτεχνολογία βελτιώνει την αποδοτικότητα της παραγωγής καυσίμων από ακατέργαστα υλικά πετρελαίου, μέσω καλύτερης κατάλυσης και παράλληλα επιτρέπει τη μειωμένη κατανάλωση καυσίμου σε

οχήματα και ηλεκτρικές πλάκες, μέσω καύσης υψηλότερης απόδοσης και μειωμένης τριβής. Άλλο ένα παράδειγμα είναι η εφαρμογή της στην εξόρυξη πετρελαίου και φυσικού αερίου μέσω της χρήσης νανο-βαλβίδων ανύψωσης αερίου σε υπεράκτιες εργασίες ή με τη χρήση νανοσωματιδίων για την ανίχνευση μικροσκοπικών ρωγμών αγωγών πετρελαίου.

4. Περιβαλλοντική αποκατάσταση: Πέραν της χρήσης της για τη βελτίωση της ενεργειακής απόδοσης, η νανοτεχνολογία μπορεί να βοηθήσει και στην ανίχνευση και τον καθαρισμό περιβαλλοντικών ρύπων. Για παράδειγμα, η ανάπτυξη νανοσωματιδίων για τον καθαρισμό ρύπων των βιομηχανικών υδάτων στα υπόγεια ύδατα, μέσω χημικών αντιδράσεων που καθιστούν τους ρύπους αβλαβείς. Η διαδικασία αυτή κοστίζει λιγότερο από πρακτικές που στοχεύουν στην άντληση του νερού από το έδαφος για επεξεργασία.



Εικόνα 3: Σχηματική απεικόνιση της συμβολής της νανοτεχνολογίας στον κόσμο [13].

2.3. Χρήσεις της νανοτεχνολογίας στην ιατρική

Η νανοτεχνολογία αναμένεται να έχει θετικό αντίκτυπο στον τομέα της ανθρώπινης υγείας, καθώς πολλές διαδικασίες των ζώντων οργανισμών συμβαίνουν κατά βάση σε νανομετρική κλίμακα-στοιχειώδεις βιολογικές δομές όπως το DNA, οι πρωτεΐνες και οι κυτταρικές μεμβράνες είναι αυτής της διάστασης, και με τη γνώση της νανοτεχνολογίας μπορούν να κατανοηθούν και να μελετηθούν σε μεγαλύτερο βαθμό. Η βιοϊατρική νανοτεχνολογία παρουσιάζει καινοτόμες ευκαιρίες ώστε να καταπολεμηθούν πολλές ασθένειες, όπως καρκίνος, διαβήτης, ιοί HIV, παθογόνα βακτήρια και μύκητες [14]. Η νανοτεχνολογία που εστιάζει στη βελτίωση της ιατρικής καλείται νανοϊατρική, και

παρουσιάζει καινοτόμες ευκαιρίες χρησιμοποιώντας μοριακά εργαλεία και γνώση της λειτουργίας του ανθρώπινου σώματος για :

- Παραγωγή νέων θεραπευτικών μεθόδων (νέες μέθοδοι θεραπείας ασθενειών όπως ο καρκίνος, ο διαβήτης, ιοί HIV, παθογόνα βακτήρια και μύκητες) [8].
- Ανάπτυξη διαγνωστικών μεθόδων για ταχεία παρακολούθηση (συστοιχίες υψηλής απόδοσης, συσκευές απεικόνισης, επισήμανση νανοσωματιδίων, υπερευαίσθητοι ανιχνευτές ή νανοβιοαισθητήρες) [15]. Τέτοια εργαλεία μπορούν να βοηθήσουν στην γρηγορότερη διάγνωση, σε πιο εξατομικευμένες επιλογές θεραπείας, καθώς και σε καλύτερα ποσοστά επιτυχίας [12].
- Ανάπτυξη βιοφαρμακευτικών προϊόντων (συστήματα χορήγησης πρωτεϊνών) και συστημάτων γονιδιακής θεραπείας.
- Ανάπτυξη της αναγεννητικής ιατρικής, στον τομέα της μηχανικής των οστών και των νευρικών ιστών. Καινοτόμα υλικά κατασκευάζονται έτσι ώστε να μιμηθούν τη δομή του φλοιού του ανθρώπινου οστού ή για να χρησιμοποιηθούν ως ρητίνη αποκατάστασης για οδοντιατρικές εφαρμογές [12].
- Ανάπτυξη χειρουργικών εργαλείων και χειρουργικών βοηθημάτων.

Σχεδιάζοντας το υλικό στη νανοκλίμακα λαμβάνουμε νανοϋλικά που χρησιμοποιούνται ως νανοφορείς για αποτελεσματική παράδοση φαρμάκων. Μερικά βασικά πλεονεκτήματα νανοφορέων έναντι άλλων φορέων φαρμάκων είναι [1]:

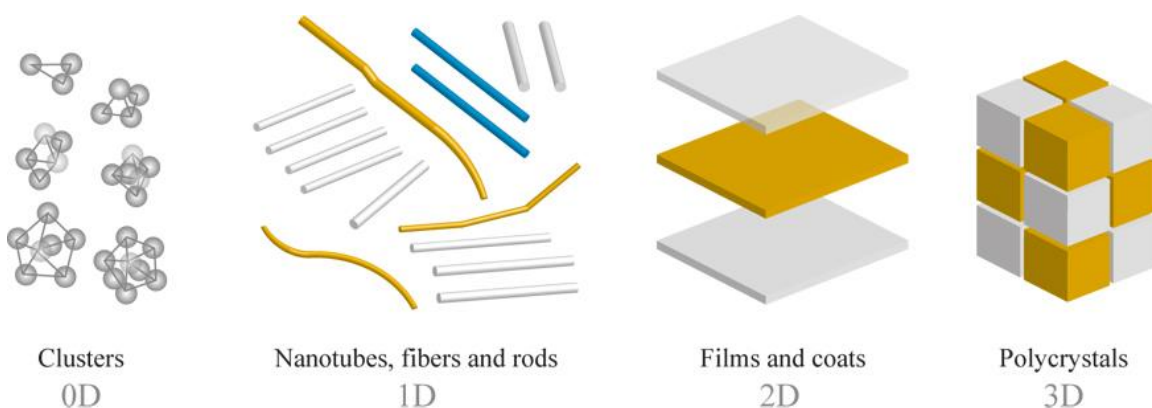
- Το μικρό μέγεθος, το οποίο τους βοηθά να μην αναγνωρίζονται από το ανθρώπινο σώμα και να εισχωρούν στις κυτταρικές μεμβράνες ώστε να επιτυγχάνεται με αυτό τον τρόπο η μεταφορά φαρμάκων.
- Η δυνατότητα συσσώρευσης σε συγκεκριμένες θέσεις στόχους με ελεγχόμενη απελευθέρωση του φαρμάκου που περιέχουν μέσω διάφορων μηχανισμών.
- Η αποτελεσματική χορήγηση πρωτεϊνών, νουκλεϊνικών οξέων και άλλων μικρών μορίων.
- Η υψηλή σταθερότητα-μεγάλη διάρκεια ζωής.
- Τα πολλά μόρια φαρμάκων μπορούν να ενσωματωθούν σε κάθε σωματίδιο.
- Η ικανότητα ενσωμάτωσης τόσο υδρόφιλων όσο και υδρόφοβων ουσιών.

Κεφάλαιο 3 Νανοσωματίδια στη Βιοφωτονική διάγνωση και θεραπεία

3.1 Κατηγορίες νανοσωματιδίων:

Τα είδη των νανοσωματιδίων είναι πάρα πολλά, γι' αυτό και δημιουργήθηκε η ανάγκη κατάταξής τους σε κατηγορίες, με βάση διάφορα κριτήρια. Τα νανοϋλικά κατηγοριοποιούνται με βάση τις διαστάσεις, τη μορφολογία, την κατάσταση και τη χημική τους σύνθεση [16]. Σύμφωνα με το μέγεθος και το σχήμα τους, χωρίζονται σε τέσσερις κατηγορίες:

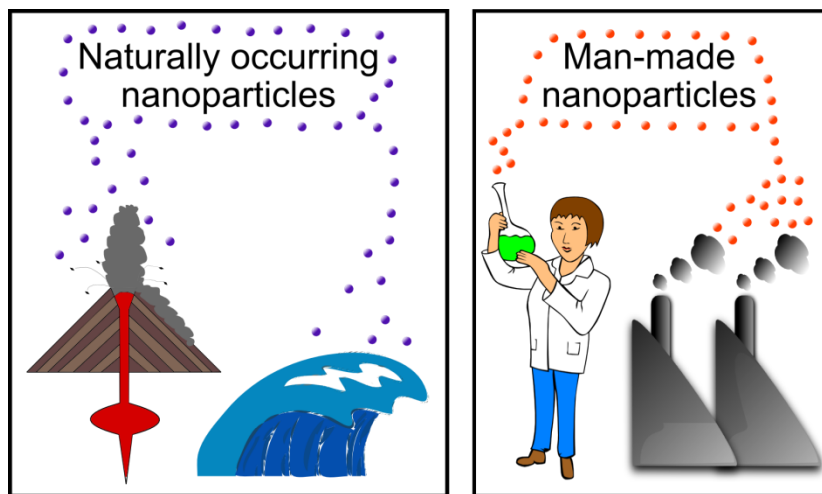
- Τα νανοσωματίδια μηδενικών διαστάσεων(0-D), τα οποία έχουν όλες τις διαστάσεις τους στη νανοκλίμακα (π.χ. σφαιρικά, κυβικά, πολυγωνικά νανοσωματίδια, κβαντικές τελείες).
- Τα νανοσωματίδια μίας διάστασης(1-D), οποία έχουν μια διάσταση που δεν είναι στη νανοκλίμακα (π.χ. μεταλλικοί, πολυμερικοί, κεραμικοί νανοσωλήνες, νανοράβδοι, νανοσύρματα, νανοϊνες).
- Τα νανοσωματίδια δυο διαστάσεων(2-D), τα οποία έχουν δυο διαστάσεις που δεν είναι στη νανοκλίμακα (π.χ. νανοδίσκοι (nanodisks), λεπτά υμένια (thin films), νανοεπίπεδα (nanolayers, nanosheets).
- Τα νανοσωματίδια τριών διαστάσεων (3-D), τα οποία θεωρούνται ορατά μακροσκοπικά, όμως τα συστατικά τους μέρη έχουν διαστάσεις στη νανοκλίμακα, όπως για παράδειγμα πορώδη υλικά και πολυκρύσταλλοι.



Εικόνα 4: Διάκριση νανοσωματιδίων ανάλογα με τη γεωμετρία τους και τις χωρικές τους διαστάσεις [17].

Ένας άλλος τρόπος κατηγοριοποίησης των νανοσωματιδίων είναι σύμφωνα με την προέλευσή τους, καθώς διακρίνονται σε φυσικά και συνθετικά νανοσωματίδια [18].

- Τα φυσικά νανοσωματίδια παράγονται στη φύση είτε από βιολογικά είδη είτε από ανθρωπογενείς δραστηριότητες. Η γη αποτελείται από νανοϋλικά που σχηματίζονται φυσικά και υπάρχουν στις σφαίρες της, όπως στην ατμόσφαιρα, την υδρόσφαιρα, τη λιθόσφαιρα και τη βιόσφαιρα.
- Τα συνθετικά νανοσωματίδια παράγονται από ειδικές τεχνολογικές διεργασίες ή συντίθενται με φυσικές, χημικές, βιολογικές ή υβριδικές μεθόδους.



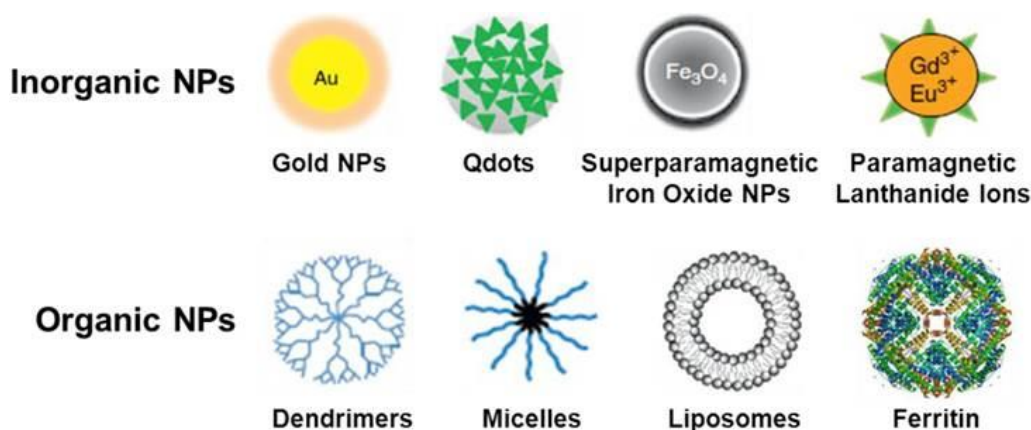
Εικόνα 5: Διάκριση νανοσωματιδίων σύμφωνα με την προέλευσή τους[17].

Σύμφωνα με τα φυσικοχημικά τους χαρακτηριστικά, τα νανοσωματίδια μπορούν να διακριθούν στις παρακάτω κατηγορίες:

- Οργανικά νανοσωματίδια: Σε αυτή την κατηγορία ανήκουν τα δενδριμερή, τα μικκύλια, τα λιποσώματα και η φερριτίνη. Πρόκειται για νανοσωματίδια βιοδιασπώμενα, μη τοξικά, και κάποια από αυτά, όπως τα μικκύλια και τα λιποσώματα έχουν κενό πυρήνα (νανοκάψουλες) και είναι ευαίσθητα σε θερμική και ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία, γεγονός που τα καθιστά ιδανική επιλογή ως συστήματα χορήγησης φαρμάκων, γι' αυτό και τα οργανικά νανοσωματίδια χρησιμοποιούνται ευρέως στο βιοϊατρικό πεδίο [19].
- Ανόργανα νανοσωματίδια: Πρόκειται για σωματίδια που δεν αποτελούνται από άνθρακα και στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται τα νανοσωματίδια μετάλλων και μεταλλικών οξειδίων. Τα μεταλλικά νανοσωματίδια που χρησιμοποιούνται κυρίως είναι αλουμινίου (Al), καδμίου (Cd), κοβαλτίου (Co), χαλκού (Cu), χρυσού

(Au), σιδήρου (Fe), μολύβδου (Pb), άργυρου (Ag) και ψευδάργυρου (Zn) [19]. Λόγω του συντονισμού επιφανειακών πλάσμονίων (LSPR) διαθέτουν μοναδικές οπτοηλεκτρονικές ικανότητες. Ιδιαίτερα τα ευγενή μέταλλα, διαθέτουν ευρύ φάσμα απορρόφησης στη ζώνη του ορατού του ηλεκτρομαγνητικού φάσματος [20].

- Νανοσωματίδια άνθρακα (Carbon-based NPs): Τα φουλλερένια και οι νανοσωλήνες άνθρακα είναι οι δυο μεγαλύτερες κατηγορίες των νανοσωματιδίων που βασίζονται στον άνθρακα. Τα φουλλερένια είναι σφαιρικές αλλοτροπικές μορφές άνθρακα με πολυγωνική δομή που αποτελείται από 60 μόρια άνθρακα. Έχουν μεγάλο ενδιαφέρον, καθώς χρησιμοποιούνται σε νανοσύνθετα για πολλές εμπορικές εφαρμογές όπως απορροφητές αερίων για περιβαλλοντική αποκατάσταση. Οι νανοσωλήνες άνθρακα είναι από τα πλέον χρησιμοποιούμενα νανοσωματίδια λόγω της υψηλής ηλεκτρικής αγωγιμότητάς τους και της εξαιρετικής μηχανικής αντοχής τους [20].

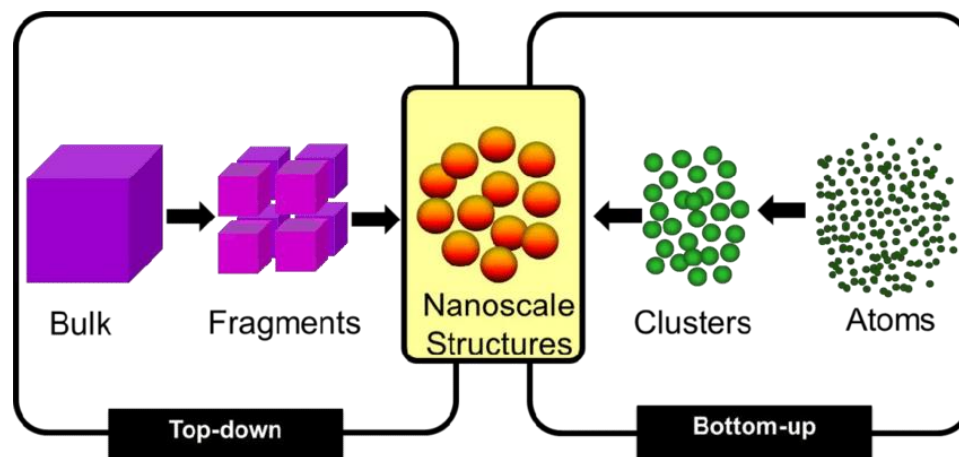


Εικόνα 6: Οργανικά και ανόργανα νανοσωματίδια [17].

3.2 Σύνθεση νανοσωματιδίων

Το ενδιαφέρον για τη σύνθεση νανοσωματιδίων έχει προκύψει λόγω των μοναδικών οπτικών, μαγνητικών, ηλεκτρικών, μηχανικών και χημικών ιδιοτήτων τους συγκριτικά με τις ιδιότητες των bulk ανάλογών τους. Η διαδικασία της σύνθεσης νανοσωματιδίων είναι πολύ σημαντική για τη νανοεπιστήμη για την εξερεύνηση των ιδιοτήτων και των φαινομένων που διέπουν τα νανοϋλικά, ώστε να γίνουν περισσότερο αντιληπτές οι δυνατότητές τους στην επιστήμη και την τεχνολογία. Η κατασκευή νανοδομών μπορεί να επιτευχθεί με τη μέθοδο «από πάνω προς τα κάτω» (top-down) ή με τη μέθοδο «από κάτω προς τα πάνω» (bottom-up) [21].

- Προσέγγιση Top – Down :
 Η προσέγγιση αυτή βασίζεται στη διάσπαση του συμπαγούς υλικού σε νανοδομές. Πρόκειται για πιο απλές διαδικασίες, οι οποίες εξαρτώνται από την αφαίρεση ή το διαχωρισμό του bulk υλικού, ή τη σμίκρυνση της διαδικασίας κατασκευής του, προκειμένου να παραχθεί η ζητούμενη νανοδομή με τις κατάλληλες ιδιότητες. Το πρόβλημα με αυτή την προσέγγιση είναι η ανομοιομορφία της επιφάνειας της δομής. Για παράδειγμα, τα νανοκαλώδια που έχουν δημιουργηθεί με λιθογραφία δεν είναι λεία και μπορεί να περιέχουν δομικές ατέλειες στην επιφάνειά τους. Παραδείγματα Bottom – Up διαδικασιών είναι η άλεση υγρών σφαιρών υψηλής ενέργειας, η λιθογραφία δέσμης σωματιδίων, ο χειρισμός ατομικής δύναμης, η συμπύκνωση αερίου φάσης, ο ψεκασμός αερολύματος κλπ.
- Προσέγγιση Bottom – Up:
 Από την άλλη, αυτή η εναλλακτική προσέγγιση βασίζεται στην αντίθετη διαδικασία, και προσφέρει την προοπτική δημιουργίας λιγότερων αποβλήτων, καθιστώντας την πιο οικονομική επιλογή. Πρόκειται για τη δημιουργία ενός υλικού από την αρχή. Πολλές από αυτές τις τεχνικές είναι υπό ανάπτυξη ή τώρα γίνεται γνωστή η χρήση τους για εμπορική παραγωγή νανο-πουδρών. Παραδείγματα που ακολουθούν τη συγκεκριμένη μέθοδο είναι: οργανομεταλλική χημική διαδικασία, μέθοδος αντιστροφής μικκυλίων, σύνθεση σολ-γέλης, κολλοειδής κατακρήμνιση, υδροθερμική σύνθεση, ηλεκτρο-εναπόθεση κ.λπ.. Οι παραπάνω είναι μερικές από τις γνωστές τεχνικές bottom-up που αναφέρονται για την παρασκευή νανოსωματιδίων που εκπέμπουν φως [22].



Εικόνα 7: Οι δυο προσεγγίσεις για την σύνθεση νανოსωματιδίων [23].

3.3. Ιδιότητες νανοϋλικών

Τα νανοσωματίδια εμφανίζουν ιδιότητες πολύ διαφορετικές από τα συμπαγή ανάλογά τους. Οι επιδράσεις που εξαρτώνται από το μέγεθός τους γίνονται εμφανέστερες στη νανοκλίμακα. Για παράδειγμα, ενώ ο χρυσός είναι κίτρινος όταν αναφερόμαστε στη συμπαγή ύλη, στη νανοκλίμακα εμφανίζεται σε μωβ ή κόκκινο χρώμα. Επιπλέον, οι ηλεκτρικές ιδιότητες είναι σημαντικά διαφορετικές επίσης. Για παράδειγμα το βόριο θεωρείται μέταλλο αλλά ένα δισδιάστατο δίκτυο βορίου στη νανοκλίμακα αποτελεί εξαιρετικό 2-D μέταλλο. Συγκριτικά με τα συμπαγή ανάλογά τους, οι μηχανικές ιδιότητες των νανοϋλικών είναι σημαντικά βελτιωμένες λόγω της αύξησης της τελειότητας κρυστάλλου ή της μείωσης κρυσταλλογραφικών ελαττωμάτων. Κάποιες από τις ιδιότητες των νανοϋλικών είναι οι παρακάτω [24]:

- Εμβαδόν επιφανείας: Η επιφάνεια των νανοϋλικών έχει εμβαδόν που είναι γενικώς σημαντικά μεγαλύτερο από τα ογκώδη ανάλογά τους και πρόκειται για μια ιδιότητα που χαρακτηρίζει όλων των ειδών τα νανοϋλικά.
- Μαγνητισμός: Η μαγνητική συμπεριφορά των στοιχείων μπορεί να αλλάξει στη νανοκλίμακα. Ένα στοιχείο που δεν είναι μαγνητικό ως συμπαγές, στη νανοκλίμακα μπορεί να γίνει.
- Κβαντικά φαινόμενα: Τα κβαντικά φαινόμενα, όταν συναντώνται στη νανοκλίμακα, είναι εντονότερα. Παρόλα αυτά το μέγεθος στο οποίο εμφανίζονται τα φαινόμενα αυτά εξαρτάται σημαντικά από τη φύση του ημιαγώγιμου υλικού, στην περίπτωση σχετικών νανοϋλικών.
- Υψηλή θερμική και ηλεκτρική αγωγιμότητα: Σύμφωνα με τη φύση του νανοϋλικού, μπορεί να εκδηλώσει εξαιρετική θερμική και ηλεκτρική αγωγιμότητα σε επίπεδο νανοκλίμακας, σε σύγκριση με τα συμπαγή υλικά. Ένα τέτοιο παράδειγμα είναι το γραφένιο που προκύπτει από το γραφίτη.
- Μηχανικές ιδιότητες: Τα νανοϋλικά παρουσιάζουν και εξαιρετικές μηχανικές ιδιότητες που μπορεί να απουσιάζουν στα μακροσκοπικά ανάλογά τους.
- Εξαιρετική υποστήριξη για καταλύτες: Δισδιάστατα φύλλα ποικίλων νανοϋλικών προσφέρουν τη δυνατότητα διασποράς νανοσωματιδίων ενεργού καταλύτη, ενισχύοντας σημαντικά τη διαδικασία της κατάλυσης.
- Αντιμικροβιακή δραστηριότητα: Πολλά είναι τα νανοϋλικά που προσφέρουν αντιϊκές, αντιβακτηριδιακές και αντιμυκητιακές ιδιότητες και έχουν εξαιρετική ικανότητα στην αντιμετώπιση παθογενών ασθενειών.

Συνολικά, οι συγκεκριμένες ιδιότητες καθιστούν τα νανοϋλικά πολύτιμα σε πληθώρα εφαρμογών, ενισχύοντας την απόδοση ποικίλων συσκευών και υλικών σε διάφορα πεδία.

Κεφάλαιο 4 Νανοσωματίδια Χρυσού

4.1. Νανοσωματίδια Χρυσού - Ιδιότητες

Η εξέλιξη της νανοτεχνολογίας έχει ανοίξει το δρόμο για την ανάπτυξη νέων μεθόδων στον τομέα της μοριακής διαγνωστικής, της απεικόνισης και της στοχευμένης μεταφοράς φαρμάκων. Τα νανοσωματίδια ευγενών μετάλλων (τα οποία στη συνέχεια θα αναφέρονται ως NPs) παρουσιάζουν μοναδικές φυσικοχημικές ιδιότητες οι οποίες εξαρτώνται από το μέγεθος και τη σύνθεσή τους, οι οποίες τα καθιστούν προτιμητέα σε εφαρμογές της ιατρικής [3].

Ο λόγος που συμβαίνει αυτό είναι ο πολύ μεγάλος λόγος επιφάνειας ανά μονάδα όγκου, υπονοώντας ότι πολλά άτομα σε ένα νανοσωματίδιο βρίσκονται σε ελεύθερη επιφάνεια ή κοντά σε αυτήν. Ο λόγος επιφάνειας/όγκου μπορεί να οδηγήσει σε αρκετά σημαντική επίδραση των ατόμων της επιφάνειας του σωματιδίου στον καθορισμό των συνολικών ιδιοτήτων. Μπορεί να δειχθεί ότι τόσο το κλάσμα των ατόμων στην επιφάνεια όσο και η ειδική επιφάνεια αυξάνουν, καθώς μικραίνει το μέγεθος των σωματιδίων [25].

Τα νανοσωματίδια χρυσού μπορούν να θεωρηθούν ανώτερες πλατφόρμες για θεραπευτικές και διαγνωστικές εφαρμογές λόγω των μοναδικών ιδιοτήτων τους, όπως η αντοχή στη διάβρωση, η βιοσυμβατότητά τους και οι οπτικές και ηλεκτρικές ιδιότητες, οι οποίες εξαρτώνται από το μέγεθος.

Τα AuNPs όταν έρχονται σε επαφή με το ορατό φως παράγουν ζωηρά χρώματα, ιδιότητα η οποία έχει διερευνηθεί περαιτέρω και χρησιμοποιηθεί σε αισθητήρες ανίχνευσης, σε συστήματα χορήγησης φαρμάκων, στη νανοϊατρική, στην θεραπεία του καρκίνου, στην κατάλυση και στην παρακολούθηση βιολογικών συστημάτων .

Υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον για την χρήση νανοϋλικών στις βιοϊατρικές εφαρμογές, διότι το μέγεθός τους είναι ισοδύναμο ή μικρότερο από αυτό βιολογικών οντοτήτων όπως γονιδίων, πρωτεϊνών, ιών, ή κυττάρων. Έτσι τα νανοσωματίδια μπορούν εύκολα να προσεγγίσουν δυσπρόσιτες περιοχές του οργανισμού, συνεισφέροντας σημαντικά την ολοένα διευρυνόμενη έρευνα του βιοϊατρικού πεδίου. Επιβεβαίωση αυτής της πρόβλεψης είναι η πληθώρα ερευνών που προωθούν την ανάπτυξη νανοσωματιδίων και νανο-δομών για βιοαισθητήρες, διαγνωστικά μέσα, χορήγηση φαρμάκων και θεραπευτικούς σκοπούς.

Τα διαλύματα των νανοσωματιδίων χρυσού έχουν διαφορετικό χρώμα ανάλογα με το μέγεθος και το σχήμα τους. Αυτό οφείλεται στην ελεύθερη κίνηση των d ηλεκτρονίων του χρυσού, τα οποία μπορούν να ταλαντώνονται στη ζώνη αγωγιμότητας. Όσο μικρότερα

είναι τα σωματίδια τόσο μεγαλύτερη είναι και η συχνότητα ταλάντωσης των ηλεκτρονίων. Υψηλή συχνότητα ταλάντωσης των ηλεκτρονίων συνεπάγεται και απορρόφηση ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας μικρότερου μήκους κύματος και αντίστροφα. Έτσι, μικρότερα νανοσωματίδια χρυσού απορροφούν ακτινοβολία σε χαμηλότερα μήκη κύματος. Για παράδειγμα, νανοσωματίδια χρυσού μέσης διαμέτρου 5nm απορροφούν το πράσινο χρώμα του φωτός που προέρχεται από μία πηγή πλήρους φάσματος (λευκό φως), όπως το φως του ήλιου, ανακλώντας το κόκκινο. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τα υδατικά τους διαλύματα να εμφανίζονται μωβ-κόκκινα. Η συχνότητα ταλάντωσης των ηλεκτρονίων παρατηρείται στην περιοχή του ορατού και είναι γνωστή ως συντονισμός επιφανειακών πλασμονίων (Surface Plasmon Resonance, SPR). Αλλαγές στο σχήμα και στο μέγεθος των AuNPs προκαλούν αλλαγές στη γεωμετρία της επιφάνειας του υλικού, οδηγώντας σε μετατόπιση της κορυφής απορρόφησης του SPR που παρατηρείται στην περιοχή του ορατού. Η αλλαγή στο μέγεθος των NPs επιφέρει μικρές αλλαγές στις οπτικές του ιδιότητες. Αντιθέτως, όταν παρατηρούνται σημαντικές μεταβολές στο σχήμα, τότε εμφανίζονται έντονες αλλαγές στις οπτικές ιδιότητες του υλικού [26].

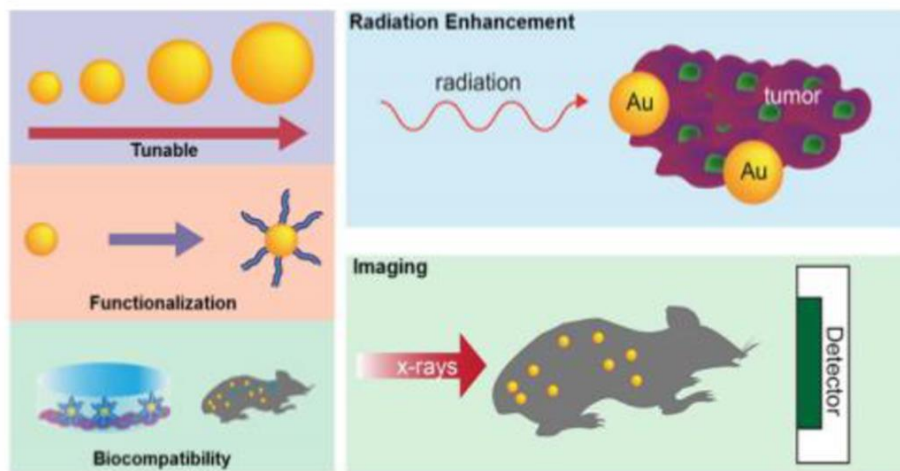
Τα νανοσωματίδια χρυσού διακρίνονται από πολλούς άλλους τύπους νανοσωματιδίων, επειδή ο χρυσός διαθέτει πολλά πλεονεκτήματα. Πρόκειται για ένα αδρανές υλικό, το οποίο δεν υφίσταται οξείδωση σε θερμοκρασίες κάτω από το σημείο τήξης του. Επιπλέον δεν αντιδρά με το οξυγόνο, καθώς και με άλλες χημικές ουσίες.

Οι παρακάτω ιδιότητές του καθιστούν δυνατό τον χειρισμό και τον έλεγχο του υπό ατμοσφαιρικές συνθήκες [27][28]:

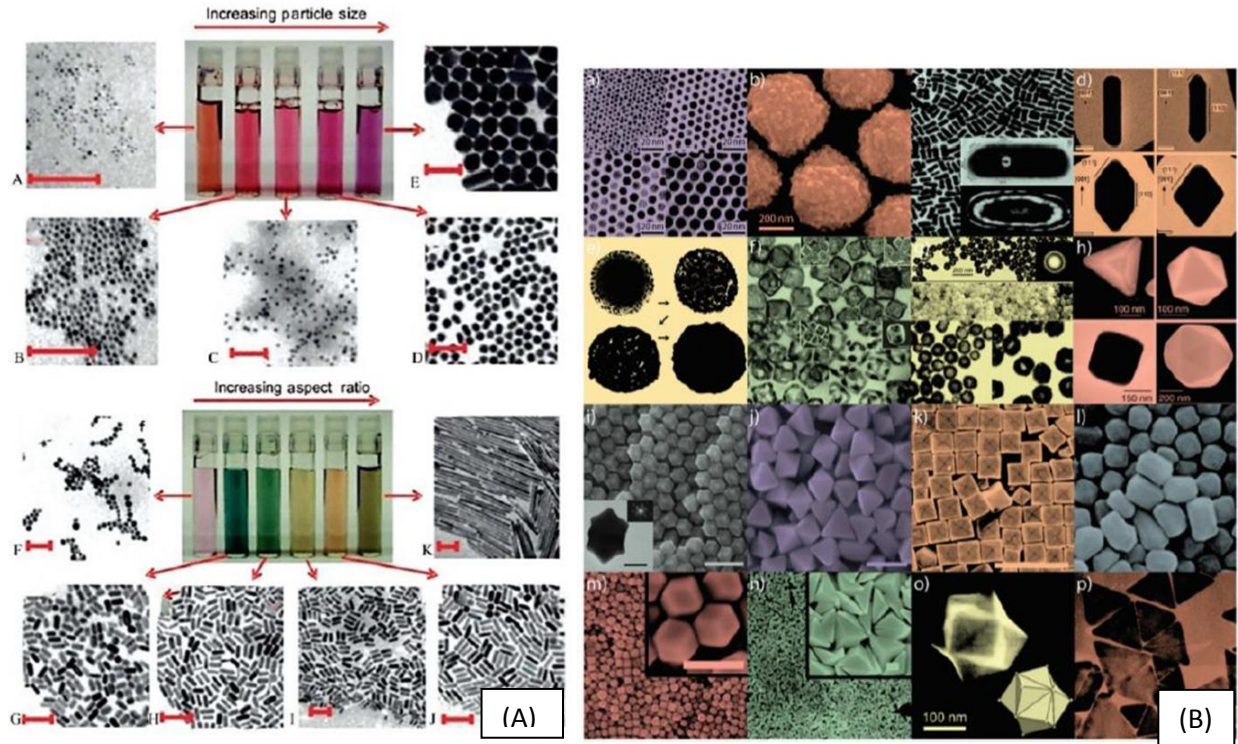
- Ο χρυσός είναι βιοσυμβατός αφού πολυάριθμες μελέτες έχουν αποδείξει την ασφάλεια και τη βιοσυμβατότητά του τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*, γεγονός που υποδηλώνει ότι τα νανοσωματίδια χρυσού μπορούν να χορηγηθούν με ασφάλεια προκαλώντας ελάχιστη φλεγμονώδη ενεργοποίηση και λίγες τοπικές ή συστηματικές παρενέργειες.
- Ο υψηλός ατομικός αριθμός του χρυσού ($Z=79$) επιτρέπει την υψηλή απορρόφηση και ενίσχυση της ιοντίζουσας ακτινοβολίας, καθώς και την εξασθένιση των ακτίνων X για εφαρμογές απεικόνισης.
- Τα νανοσωματίδια χρυσού διέπονται από καλά καθορισμένες συνθετικές μεθόδους για την παρασκευή και τον χειρισμό τους, καθώς μπορούν να συντίθενται σύντομα με διάφορους τρόπους, είτε σε υδατικό, είτε σε οργανικό διαλύτη ακολουθώντας μονο- ή διφασικές μεθόδους.
- Εύκολα ελεγχόμενη επιφανειακή χημεία που επιτρέπει την τροποποίησή της, προκειμένου να καταστεί λειτουργική, με διάφορα βιολογικά μόρια για την αποφυγή ανίχνευσης από το ανοσοποιητικό σύστημα, τη βελτίωση της σταθερότητας, της στόχευσης όγκων και τη διέλευση βιοφυσικών φραγμών. Η δυνατότητα τροποποίησης της επιφάνειας των νανοσωματιδίων χρυσού παρέχει

τη δυνατότητα εγκλωβισμού σε αυτά πολλαπλών θεραπευτικών παραγόντων ή βιομακρομορίων μέσω ομοιοπολικής ή μη σύνδεσης στην επιφάνειά τους. DNA, ένζυμα, αντισώματα και λειτουργικά πολυμερή μπορούν να συνδεθούν εύκολα στα νανοσωματίδια χρυσού, παρέχοντας μια πολλά υποσχόμενη πλατφόρμα για διάφορους τύπους εφαρμογών στη βιονανοτεχνολογία.

- Ευελιξία των AuNPs: Ρυθμίζονται σε διάφορα σχήματα και μεγέθη, συνδέονται με βιομόρια είναι γενικά ασφαλή και μη τοξικά *in vitro* και *in vivo*, ενισχύουν τη θεραπεία ακτινοβολίας των όγκων, χρησιμεύουν ως παράγοντες αντίθεσης υψηλής απεικόνισης. Από τα σημαντικότερα χαρακτηριστικά των νανοσωματιδίων χρυσού αποτελούν η υψηλή αναλογία επιφάνειας προς όγκο καθώς και οι οπτικές και ηλεκτρικές ιδιότητες οι οποίες επηρεάζονται σε μεγάλο βαθμό από το μέγεθος και το σχήμα των νανοσωματιδίων.



Εικόνα 8: Απεικόνιση ορισμένων από τις ιδιότητες των νανοσωματιδίων χρυσού [27].



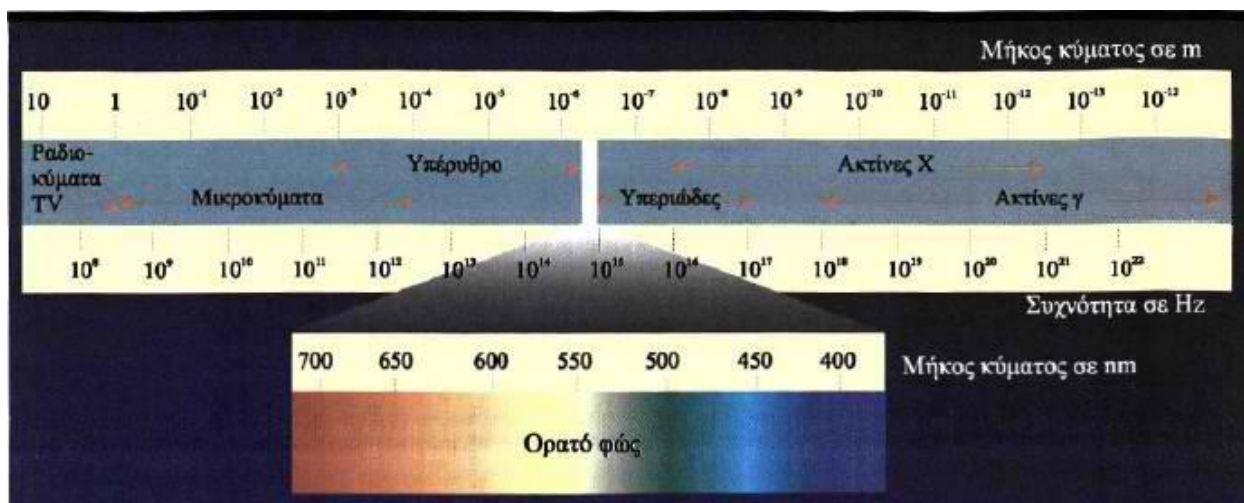
Εικόνα 9: (Α)Εικόνες TEM από νανοσφαίρες και νανοράβδους χρυσού με αυξανόμενη σειρά διαστάσεων. Παρατηρείται ότι το διάλυμα εμφανίζεται σε διαφορετικό χρώμα, ανάλογα με το μέγεθος των σωματιδίων. Από την ένταση της αλλαγής του χρώματος σε κάθε περίπτωση, φαίνεται ότι ο λόγος των διαστάσεων για τις νανοράβδους είναι πιο σημαντικός [29]. (Β)Νανოსωματίδια χρυσού σε διάφορα σχήματα και μεγέθη. α) Μικρές και β)μεγάλες νανοσφαίρες, γ)νανοράβδοι, δ)νανοράβδοι με αιχμηρά άκρα, ε)νανοκυψέλες, ς) νανοκλουβιά, ζ) κοίλες νανοσφαίρες, η) τετράεδρα/οκτάεδρα/κύβοι/εικοσάεδρα, ι) ρομβοειδή δωδεκάεδρα, ι) οκτάεδρα, κ) κοίλοι νανοσωλήνες, λ) τετραεξάεδρα, μ) ρομβοειδή δωδεκάεδρα, ν) αμβλείες τριγωνικές διπυραμίδες, ο) τρις-οκτάεδρα και ς) νανοπρίσματα [30].

4.2. Πλασμόνια

4.2.1. Ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία και αλληλεπίδρασή της με την ύλη

Η ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία είναι μια ηλεκτρική και μαγνητική διαταραχή που ταξιδεύει στο διάστημα με την ταχύτητα του φωτός (2.998108 m / s). Δεν περιέχει ούτε μάζα ούτε φορτίο αλλά ταξιδεύει μέσα πακέτα ακτινοβολούμενης ενέργειας που ονομάζονται φωτόνια ή κβάντα. Η ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία παρουσιάζει διπλή κυματική και σωματιδιακή φύση και ταξιδεύει σε κυματομορφή με σταθερή ταχύτητα. Τα κυματικά χαρακτηριστικά της βρίσκονται στη σχέση $c = \lambda \nu$, όπου $c = \eta$ ταχύτητα, $\lambda =$ το μήκος κύματος και $\nu = \eta$ συχνότητα.

Η ταχύτητα είναι σταθερή, επομένως κάθε αύξηση της συχνότητας έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του μήκους κύματος, ώστε το γινόμενο τους να παραμένει σταθερό. Όλες οι μορφές της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας ομαδοποιούνται ανάλογα με το μήκος κύματος σε ένα ηλεκτρομαγνητικό φάσμα, το οποίο φαίνεται στην Εικόνα 10 [31].



Εικόνα 10: Το φάσμα της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας. Στη λεπτομέρεια φαίνεται η περιοχή του ορατού φωτός [32].

4.2.2. Τι είναι το Πλασμόνιο;

Στις οπτικές συχνότητες το αέριο των ελεύθερων ηλεκτρονίων των μετάλλων μπορεί να διατηρήσει επιφανειακές και κατ' όγκο ταλαντώσεις της πυκνότητας φορτίου, οι οποίες ονομάζονται πολαριτόνια πλασμονίου (Plasmon polaritons) ή πλασμόνια (Plasmons), με διακριτές συχνότητες συντονισμού. Η ύπαρξη των πλασμονίων είναι χαρακτηριστική της αλληλεπίδρασης των μεταλλικών νανοδομών με το φως. Όταν το φως αντιδρά με μεταλλικά νανοςωματίδια επάγεται η εμφάνιση συντονισμένων επιφανειακών πλασμονίων. Παρόμοια συμπεριφορά δεν μπορεί να αναπαραχθεί σε άλλες φασματικές περιοχές, με την χρήση της κλιμακωτής αναλλοίωτης των εξισώσεων Maxwell, μιας και οι παράμετροι του υλικού αλλάζουν σημαντικά με την συχνότητα. Οι επιφανειακές ταλαντώσεις πυκνότητας φορτίου, που σχετίζονται με τα επιφανειακά πλασμόνια (surface plasmons) στην διεπαφή ανάμεσα σε ένα μέταλλο και ένα διηλεκτρικό, εγείρουν ισχυρά ενισχυμένα οπτικά κοντινά πεδία (near fields), τα οποία είναι χωρικά περιορισμένα κοντά στην μεταλλική επιφάνεια. Σε σωματίδια κατάλληλου σχήματος, μπορούν να συμβούν ακραίες τοπικές συσσωρεύσεις φορτίου, που συνοδεύονται από ισχυρώς ενισχυμένα οπτικά πεδία. Η μελέτη των οπτικών φαινομένων που σχετίζονται με την ηλεκτρομαγνητική απόκριση των μετάλλων ονομάζεται Πλασμονική ή Νανοπλασμονική.

4.2.3. Συντονισμός Επιφανειακών Πλασμονίων (Surface Plasmon Resonance – SPR)

Ο συντονισμός επιφανειακών πλασμονίων (SPR) είναι ένα ιδιαίτερο φαινόμενο που παρατηρείται στα νανοσωματίδια χρυσού, όταν η συχνότητα των ταλαντούμενων ηλεκτρονίων της ζώνης αγωγιμότητας του χρυσού, παρουσιάζει συναρμογή με τη συχνότητα της προσπίπτουσας ακτινοβολίας φωτός. Αποτέλεσμα της διαδικασίας αυτής είναι μία ζώνη πλασμονίου. Το στενό φάσμα συχνοτήτων της ακτινοβολίας που είναι υπεύθυνη για την επίτευξη του πλασμονικού συντονισμού στα νανοσωματίδια χρυσού συνήθως εμπίπτει στην ορατή και εγγύς υπέρυθρη (NIR- Near Infrared Region) περιοχή του ηλεκτρομαγνητικού φάσματος [33].

Γενικά ο πλασμονικός συντονισμός παρατηρείται για σφαιρικά νανοσωματίδια στην περιοχή των $\sim 520\text{nm}$. Για ανισότροπα νανοσωματίδια όπως οι νανοράβδοι παρατηρούνται δυο ζώνες πλασμονίου λόγω της ταλάντωσης των ηλεκτρονίων κατά μήκος δυο αξόνων, του διαμήκους και του εγκάρσιου αντίστοιχα. Η εγκάρσια ζώνη πλασμονίου συμβαίνει επίσης στα 520nm περίπου, ενώ η διαμήκης εμφανίζεται σε μακρινότερο μήκος κύματος, το οποίο εξαρτάται από το λόγο των διαστάσεων (μήκος/πλάτος) της νανοράβδου.

Η ένταση και η μέγιστη τιμή του πλασμονικού συντονισμού εξαρτάται από παράγοντες που κυρίως επηρεάζουν την πυκνότητα ηλεκτρονιακού φορτίου στην επιφάνεια του σωματιδίου, όπως ο τύπος του μετάλλου, το μέγεθος του σωματιδίου, το σχήμα, η δομή, η σύσταση και η διηλεκτρική σταθερά του περιβάλλοντος μέσου. Ο πλασμονικός συντονισμός αποτελεί ζωτικής σημασίας εργαλείο για την παρακολούθηση της μορφολογίας των νανοσωματιδίων χρυσού κατά τη σύνθεσή τους [34].

Τα επιφανειακά πλασμόνια αποτελούν συλλογικές ταλαντώσεις του επιφανειακού φορτίου ενός μετάλλου [35]. Η συχνότητα ταλάντωσης του επιφανειακού φορτίου ή αλλιώς η συχνότητα επιφανειακού πλασμονίου ω_{SP} αποτελεί συνάρτηση της διηλεκτρικής σταθεράς (ή ισοδύναμα του δείκτη διάθλασης). Η μεταβολή της διηλεκτρικής σταθεράς της διεπιφάνειας, λόγω της προσρόφησης μορίων, μεταβάλλει και τη συχνότητα επιφανειακού πλασμονίου ω_{SP} . Συνεπώς η μεταβολή της ω_{SP} μπορεί να καταγραφεί και να συσχετισθεί με φαινόμενα προσρόφησης στην διεπιφάνεια μετάλλου/υγρού.

Σύμφωνα με το μοντέλο Fermi για τα υγρά, τα πλασμόνια περιγράφονται ως αρνητικά φορτισμένο ηλεκτρονιακό νέφος, εκτοπισμένο από τη θέση ισορροπίας γύρω από το πλέγμα που κατασκευάζεται από θετικά φορτισμένα ιόντα σε αναλογία με ένα πραγματικό πλάσμα (Εικόνα 11(A)) [35]. Δεν επιτρέπεται διέγερση πλασμονίων από το ηλεκτρικό πεδίο της H/M ακτινοβολίας κάτω από το βάθος της επιφάνειας του μετάλλου, όπου οι καμπύλες διασποράς ενέργειας φωτονίου-πλασμονίου δεν τέμνονται μεταξύ τους [35]. Η παρουσία επιφάνειας σε πραγματικά υλικά επιτρέπει την ύπαρξη συγκεκριμένων πλασμονικών τύπων, που διεγείρονται από εξωτερικό ηλεκτρικό πεδίο, δημιουργώντας

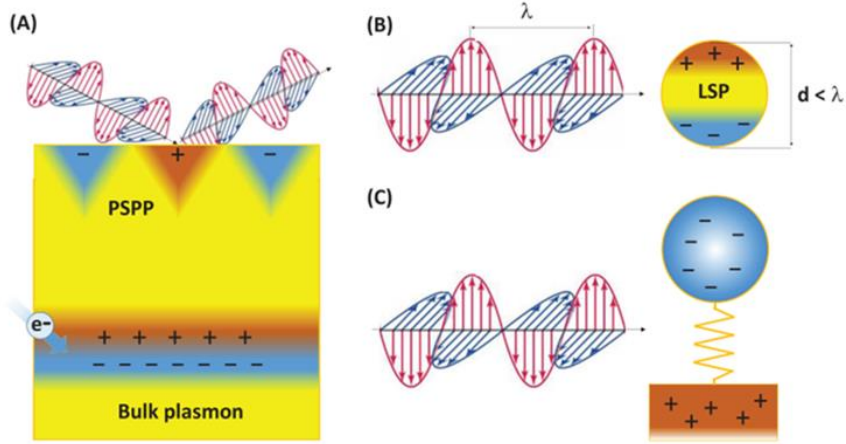
μετατοπίσεις του αερίου ηλεκτρονίων, σε σχέση με τη θέση ισορροπίας γύρω από τα θερμικά φορτισμένα ιόντα [35].

Το φως με μεγάλη γωνία πρόσπτωσης ταιριάζει αποτελεσματικότερα με το ελεύθερο αέριο ηλεκτρονίων, όπως στην ολική εσωτερική ανάκλαση (Kretschmann ή Otto). Αυτοί οι τύποι ταλαντώσεων ονομάζονται “Propagating Surface Plasmon Polaritons”, (PSPP) [35].

4.2.4. Εντοπισμένος Συντονισμός Επιφανειακών Πλασμονίων (Localized Surface Plasmon Resonance – LSPR)

Συγκεκριμένα για μεταλλικά νανοσωματίδια, το ηλεκτρικό πεδίο του προσπίπτοντος φωτός διαπερνά το μέταλλο και πολώνει τα ηλεκτρόνια αγωγιμότητας (Σχήμα 11(B)). Σε αντίθεση με τις PSPP, τα πλασμόνια σε νανοσωματίδια με μέγεθος πολύ μικρότερο από το μήκος κύματος φωτονίου, έχουν μη πολλαπλασιαστικές διεγέρσεις, οι οποίες ονομάζονται “Localized Surface Plasmons” (LSP) [35]. Σε αυτή την περίπτωση, το αποτέλεσμα της ταλάντωσης του πλασμονίου διαχέεται σε όλο τον όγκο του σωματιδίου. Μια τέτοια συνεκτική μετατόπιση ηλεκτρονίων από θετικά φορτισμένο πλέγμα, δημιουργεί δύναμη αποκατάστασης, η οποία τραβάει τα πολωμένα ηλεκτρόνια πίσω στο πλέγμα, οπότε και τα NPs δρουν ως μια “νανο-κεραία” [36].

Επομένως, το πλασμόνιο σε ένα νανοσωματίδιο μπορεί να θεωρηθεί ως μαζικός αρμονικός ταλαντωτής, οδηγούμενος από ενεργειακό συντονισμένο φως, όπου το ηλεκτρονιακό νέφος ταλαντώνεται σαν απλό δίπολο σε παράλληλη διεύθυνση προς το ηλεκτρικό πεδίο της H/M ακτινοβολίας (Σχήμα 11(C)) [37]. Μόνο φως σε συντονισμό με τη συχνότητα ταλάντωσης μπορεί να διεγείρει τα εντοπισμένα επιφανειακά πλασμόνια [35]. Το παραπάνω μοντέλο, όπου η μάζα αντιπροσωπεύεται από την ηλεκτρονιακή πυκνότητα και η σταθερά ελατηρίου από τη δύναμη επαναφοράς Coulomb μεταξύ των ηλεκτρονίων και των ατόμων του πλέγματος, χρησιμοποιείται πολλές φορές για την κατανόηση των πλασμονικών φαινομένων [37].



Εικόνα 11: Γραφική αναπαράσταση πλασμονίων σε συμπαγή χρυσό(A) και νανοσωματίδια χρυσού(B), εντοπισμένος επιφανειακός συντονισμός(C) [38].

Παράδειγμα: Για σφαιρικά AuNPs, με μέγεθος πολύ μικρότερο από το μήκος κύματος του φωτός, η παραμόρφωση του νέφους ηλεκτρονίων όσον αφορά το ηλεκτρικό πεδίο, μπορεί να εκφραστεί από την πολικότητα του μετάλλου [39][40].

$$\alpha(\lambda) = 3\varepsilon_m(\lambda)V_{NP} \frac{\varepsilon(\lambda) - \varepsilon_m(\lambda)}{\varepsilon(\lambda) + \chi\varepsilon_m(\lambda)} \quad (1)$$

Όπου λ είναι το μήκος κύματος του φωτός, ε_m η διηλεκτρική σταθερά του περιβάλλοντος μέσου, V_{NP} ο όγκος του νανοσωματιδίου, το χ είναι γεωμετρικός παράγοντας (για τη σφαίρα, $\chi=2$) και $\varepsilon(\omega)$ η σύνθετη διηλεκτρική συνάρτηση η οποία εξαρτάται από τη συχνότητα ω :

$$\varepsilon(\omega) = \text{Re}[\varepsilon(\omega)] + i \text{Im}[\varepsilon(\omega)] \quad (2)$$

Από την παραπάνω εξίσωση προκύπτει η έκφραση για την ενεργό διατομή εξασθένισης (σ_{Ext}) σε σφαιρικό AuNP [41]:

$$\sigma_{Ext} = \frac{18\pi[\varepsilon_m(\lambda)]^{3/2}}{\lambda} V_{NP} \frac{\text{Im}[\varepsilon(\lambda)]}{[\text{Re}[\varepsilon] + 2\varepsilon_m(\lambda)]^2 + \text{Im}[\varepsilon(\lambda)]^2} \quad (3)$$

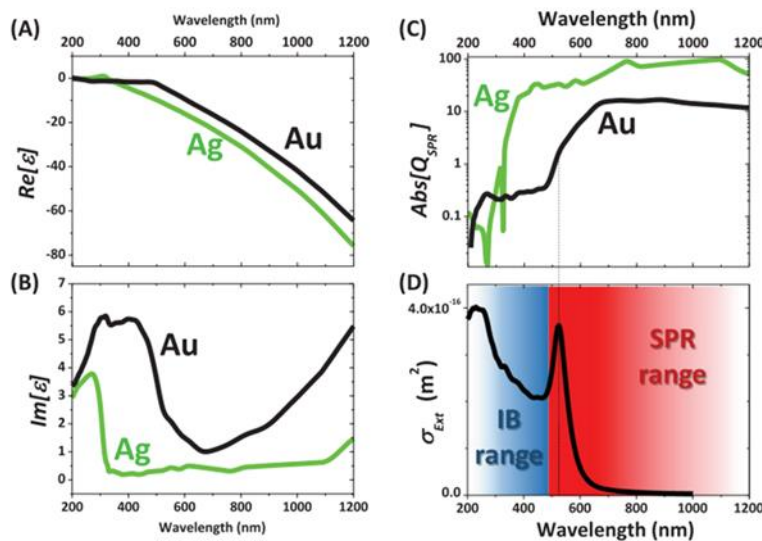
απ' όπου προκύπτει ότι:

- Οι πλασμονικές ιδιότητες οποιουδήποτε υλικού καθορίζονται από τη συχνότητα ω .
- Η σ_{ext} μεγιστοποιείται όταν ελαχιστοποιείται ο παρονομαστής, δηλαδή τα LSP διεγείρονται όταν ισχύει[39]: $\text{Re}[\varepsilon_{NP}(\omega)] \sim -\chi\varepsilon_m(\omega)$ (4) (συνθήκη Frohlich)

Η συνθήκη αυτή προσδιορίζει την κατάσταση LSPR. Προφανώς, η συχνότητα των SPR συντονίζεται μεταβάλλοντας την $\varepsilon_m(\omega)$ του περιβάλλοντος μέσου, αλλά επηρεάζεται και από το μέγεθος, το σχήμα και τη σύνθεση του NP [42].

Παρατηρούμε ότι ο χρόνος ζωής της πλασμονικής ταλάντωσης περιορίζεται χρονικά από την απώλεια. Ενώ το $Re(\epsilon_i)$ περιγράφει τη συχνότητα συντονισμού ενός πλασμονικού συστήματος, το $Im(\epsilon_i)$ περιγράφει τις απώλειες του συστήματος αυτού. Οι απώλειες αυτές οφείλονται στο πλήθος των διεργασιών που συμβαίνουν, όπως δομικές απώλειες, απώλειες από τη θέρμανση του μετάλλου [38].

Παρ' όλα αυτά, στα περισσότερα πλασμονικά συστήματα, όπως στα AuNPs, η κυρίαρχη πηγή απωλειών είναι οι διαζωνικές μεταβάσεις, όπως για παράδειγμα οι διεγέρσεις ενός σωματιδίου από την κατειλημμένη ζώνη σθένους 5d έως τα μη κατειλημμένα επίπεδα 6s-6p. Αυτό συμβαίνει γιατί ο σχηματισμός ζευγών ηλεκτρονίων-οπών, ο οποίος είναι ταυτόχρονος με τη διέγερση LSP, αυξάνει δραματικά το ρυθμό σκέδασης ηλεκτρονίου-ηλεκτρονίου.



Εικόνα 12: Γραφική αναπαράσταση των (A) $Re(\epsilon_i)$ και (B) $Im(\epsilon_i)$ για το χρυσό(Au) και τον άργυρο(Ag), (C)Γραφική αναπαράσταση Q_{SPR} για τα δυο μέταλλα, (D)Φάσμα εξασθένισης για σφαιρικά AuNPs (με διάμετρο 20nm, υπολογισμένα με το μοντέλο Mie) [38].

Από τη γραφική αναπαράσταση του $Im(\epsilon_i)$ παρατηρείται πειραματικά ότι ο χρυσός (Au) υφίσταται μεγαλύτερες απώλειες από τον άργυρο (Ag) στην ορατή περιοχή. Αυτό συμβαίνει γιατί η συχνότητα στην οποία επιτρέπονται οι μεταβάσεις μεταξύ των ζωνών είναι μεγαλύτερη από την συχνότητα των SPR, έτσι ώστε τα LSP να μη μπορούν να αποσυντεθούν σε ζεύγη ηλεκτρονίων-οπών, ενώ σε σφαίρες AuNP υπάρχει μια επικάλυψη που έχει ως αποτέλεσμα μειωμένη ένταση πλασμονίου [43]. Ωστόσο ο χρυσός προτιμάται έναντι του άργυρου, λόγω της υψηλής βιοσυμβατότητας και χημικής σταθερότητάς του.

Οι εκτιμήσεις σχετικά με την ένταση των SPR ποσοτικοποιούνται από τον πλασμονικό παράγοντα ποιότητας Q_{SPR} . Κάθε διαφορετική γεωμετρία νανοσωματιδίων έχει συγκεκριμένη έκφραση για τον παράγοντα ποιότητας, αλλά όταν τα NP είναι πολύ

μικρότερα από το μήκος κύματος του φωτός, πράγμα που σημαίνει σχεδόν ομοιογενή κατανομή ηλεκτρικού πεδίου κατά μήκος ολόκληρου του όγκου του NP, ο παράγοντας ποιότητας γράφεται:

$$Q_{SPR}(\omega) = -\frac{Re[\epsilon_{Au}(\omega)]}{Im[\epsilon_{Au}(\omega)]} \quad (5)$$

Σύμφωνα με την παραπάνω εξίσωση, για δεδομένη συχνότητα συντονισμού πλασμονίου ω_{SPR} ο παράγοντας ποιότητας καθορίζεται μόνο από τη διηλεκτρική σταθερά του υλικού και είναι ανεξάρτητος από το σχήμα του NP και το διηλεκτρικό περιβάλλον [44]. Παρ'όλα αυτά είναι δυνατόν να αλλάξει η συχνότητα των LSP στην περιοχή με το υψηλότερο Q μετατρέποντας ορισμένους παράγοντες. Τα LSP συνδέονται με δυο σημαντικά φυσικά φαινόμενα [35]:

- Στα AuNP η οπτική εξασθένιση έχει μέγιστη τιμή στη συχνότητα SPR και συμβαίνει σε VIS-NIR μήκη κύματος, με διατομή εξασθένισης που μπορεί να είναι πολύ μεγαλύτερη από το γεωμετρικό τους μέγεθος.
- Τα AuNP συμπεριφέρονται ως “νανο-φακοί”, δηλαδή το H/M πεδίο κοντά στην επιφάνεια του σωματιδίου (είτε εντός είτε εκτός), ενισχύεται σε μεγάλο βαθμό και πέφτει γρήγορα με γρήγορο ρυθμό.

4.2.5. Παράγοντες που επηρεάζουν τον πλασμονικό συντονισμό

A. Διηλεκτρικό και φυσικοχημικό περιβάλλον:

1. Μη απορροφητικό διηλεκτρικό περιβάλλον: Σύμφωνα με τη συνθήκη Frohlich (εξίσωση (4)), οποιαδήποτε αλλαγή στο ϵ_m αντιστοιχεί σε μεταβολή της SPR συχνότητας του AuNP, δεδομένου ότι το $Re[\epsilon_{Au}]$ μειώνεται έναντι του μήκους κύματος [35].

2. Απορροφητικό διηλεκτρικό περιβάλλον: Η ενσωμάτωση των AuNPs σε απορροφητικά υλικά προτιμάται για τη δημιουργία υβριδικών πολυ-λειτουργικών υλικών. Σε αυτή την περίπτωση το SPR υπόκειται όχι μόνο σε φασματική μετατόπιση λόγω της αλλαγής στο πραγματικό μέρος του ϵ_m , αλλά και στο φαινόμενο θωράκισης λόγω απορρόφησης, το οποίο σχετίζεται με το φανταστικό μέρος του ϵ_m . Ανάλογα με τη γεωμετρία των απορροφητικών υλικών και την απόσταση σύζευξης η επίδραση στον SPR μπορεί να δώσει από πλήρη ενίσχυση των πλασμονίων, έως και πλήρη απόσβεση τους [45].

3. Plexcitons: Η σύνδεση μεταξύ του LSP και της ηλεκτρονικής μετάβασης σε μόρια κοντά στα Au NPs είναι δυνατή. Η ηλεκτρονιακή δομή των μορίων μπορεί να τροποποιηθεί μετά από προσρόφηση στην μεταλλική επιφάνεια, με φασματικές αλλαγές στις ζώνες απορρόφησης τους μακριά από τη συχνότητα SPR. Σε υβριδικές νανοδομές που

κατασκευάζονται από τα πλασμαονικά NPs και τους κβαντικούς εκπομπούς που δρουν ως διεγέρτες, είναι δυνατή η σύζευξη μεταξύ των πλασμαονίων και του ρυθμού διέγερσης, με αποτέλεσμα μικτούς συντονισμούς που ονομάζονται «plexcitons». Η σύζευξη των πλασμαονίων και των διεγερτών μπορεί να περιγραφεί με την κλασική ηλεκτρομαγνητική θεωρία [46].

Η ενέργεια της σύζευξης αυτής περιγράφεται από τη σχέση [47]:

$$E_{\pm} = \frac{\hbar}{2} [\omega_{SPR} + \omega_{exc} - i(\frac{\Gamma}{2} + \frac{\gamma_s}{2} + \gamma_d) \pm \frac{\hbar}{2} \sqrt{4|g|^2 + [\delta + i(\frac{\gamma_s}{2} + \gamma_d - \frac{\Gamma}{2})]^2}] \quad (6)$$

Όπου:

g : παράμετρος που μετρά την ισχύ σύζευξης αλληλεπίδρασης μεταξύ των δύο ταλαντωτών

ω_{SPR} : πλασμαονική συχνότητα

ω_{exc} : συχνότητα διέγερσης

$\delta = \omega_{SPR} - \omega_{exc}$ είναι η διαφορά συχνότητας μεταξύ διεγέρτη και πλασμαονίου

Γ : πλασμαονική απόσβεση

γ_s : ρυθμός αυθόρμητης αποδιέγερσης

γ_d : ρυθμός απόσβεσης της ταλάντωσης του διεγέρτη

4. Επιφανειακές χημικές αλληλεπιδράσεις: Οι χημικές τροποποιήσεις στην επιφάνεια Au NP επηρεάζουν τις ιδιότητες LSP με δυο τρόπους:

-Σχηματισμός μη μεταλλικού κελύφους χρυσού [48].

-Ποικιλία του διηλεκτρικού περιβάλλοντος των Au NPs [39].

5. Θερμοκρασία (T): Η αύξηση της θερμοκρασίας οδηγεί σε μετατόπιση στο ερυθρό του SPR, το οποίο οφείλεται σε θερμική διαστολή του πλέγματος, και έχουμε ως αποτέλεσμα μείωση της πυκνότητας ηλεκτρονίων. Στην πραγματικότητα, στα ευγενή μέταλλα η συχνότητα LSP είναι ανάλογη με τη συχνότητα ω_p , η οποία με τη σειρά της είναι ανάλογη με $n_e^{1/2}$ (όπου n_e η ηλεκτρονιακή πυκνότητα) σύμφωνα με την έκφρασή της για τα ελεύθερα ηλεκτρόνια των μετάλλων [49][50]:

$$\omega_p(T) = \sqrt{\frac{e^2 n_e(T)}{m_{eff} \epsilon_0}} \quad (7)$$

Όπου:

e : το φορτίο του ηλεκτρονίου

m_{eff} : ενεργός μάζα

ϵ_0 : διαπερατότητα του κενού

Η διεύρυνση του SPR σημαίνει ότι η κατανομή των ηλεκτρονίων κοντά στο επίπεδο Fermi, αλλά και ο ρυθμός σκέδασης των ηλεκτρονίων, αυξάνονται με τη θερμοκρασία, οδηγώντας έτσι σε αύξηση του $\text{Im}[\epsilon_{Au}]$ και επομένως μείωση του Q_{SPR} . Από την άλλη, αυτό σημαίνει ότι με μείωση της θερμοκρασίας μπορώ να έχω βελτίωση του Q_{SPR} [14][15].

6. Πίεση: Η πίεση μέχρι 1.2GPa δεν έχει επίδραση στο SPR των νανοσωματιδίων χρυσού, ενώ για πιέσεις μεγαλύτερες από αυτήν την τιμή, τα NP υπόκεινται σε παραμόρφωση [51].

B. ΜΕΓΕΘΟΣ

1. Διατομή απορρόφησης και σκέδασης: Η ζώνη SPR που ανιχνεύεται στα οπτικά φάσματα εξασθένισης των AuNPs προέρχεται από το άθροισμα των σκεδαζόμενων και απορριφθέντων φωτονίων, σε ένα ποσοστό που εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το μέγεθος των σωματιδίων. Μπορούμε να εκφράσουμε την ενεργό διατομή εξασθένισης ενός AuNP ως το άθροισμα των ενεργών διατομών απορρόφησης (σ_{Abs}) και σκέδασης (σ_{Sca}) [35][52]:

$$\sigma_{Ext} = \sigma_{Abs} + \sigma_{Sca} \quad (8)$$

Υποθέτοντας ότι έχουμε ένα ομοιογενές δείγμα που αποτελείται από N πανομοιότυπα AuNP σε όγκο V η διατομή εξασθένισης (σ_{Ext}) σχετίζεται με τη μετρηθείσα διαπερατότητα (Trans) και την απορρόφηση (Abs) [53].

$$Trans(\omega) = \frac{I(\omega)}{I_0(\omega)} = \exp\left[-l \frac{N}{V} \sigma_{Ext}(\omega)\right] = \exp\left[-l \frac{N}{V} (\sigma_{Abs}(\omega) + \sigma_{Sca}(\omega))\right] \quad (9)$$

$$Abs(\omega) = -\log_{10} \left[\exp\left[-l \frac{N}{V} \sigma_{Ext}(\omega)\right] \right] = -\log_{10} \left[\exp\left[-l \frac{N}{V} (\sigma_{Abs}(\omega) + \sigma_{Sca}(\omega))\right] \right] \quad (10)$$

Όπου I_0 και I η ένταση του προσπίπτοντος και εκπεμπόμενου φωτός αντίστοιχα, και l ο οπτικός δρόμος μέσα στο δείγμα.

Η εξάρτηση από το μέγεθος των σ_{Abs} , σ_{Sca} έχει σημασία στις εφαρμογές που σχετίζονται με την οπτική εξασθένιση. AuNP με μεγάλο σ_{Sca} χρησιμοποιούνται για βιοσήμανση ή για τη βελτίωση μη γραμμικών οπτικών ιδιοτήτων, ενώ η απορρόφηση συνίσταται στη μεταφορά ενέργειας φωτονίων στην πλασμονική νανοδομή όταν πρέπει γρήγορα να μετατραπεί σε θερμότητα.

2. Επιδράσεις εξωτερικού μεγέθους: Πρόκειται για φαινόμενο επιβράδυνσης, λόγω της διέγερσης του πολυπολικού πλασμονίου όταν το μέγεθος του NP αυξάνεται σε σχέση με το μήκος κύματος συντονισμού, δηλαδή όταν ο παράγοντας μεγέθους $\chi \sim 1$, όπου

$$\chi = \frac{\pi d}{\lambda} \quad (11)$$

Όταν το μέγεθος του AuNP είναι μικρό σε σχέση με το μήκος κύματος του φωτός, η κατανομή του ηλεκτρικού πεδίου κατά μήκος του σωματιδίου είναι ομοιόμορφη, όπως και η πόλωση του ηλεκτρονικού νέφους σε κάθε σημείο του μετάλλου, και διεγείρονται διπολικές πλασμονικές ταλαντώσεις.

Αντίθετα, όταν το μέγεθος του AuNP είναι συγκρίσιμο ή μεγαλύτερο από το μήκος κύματος του φωτός, η κατανομή του ηλεκτρομαγνητικού πεδίου και η πόλωση του ηλεκτρονικού νέφους δεν είναι ομοιόμορφες, ενώ διεγείρονται πολλαπλές πλασμονικές ταλαντώσεις.

Πρόκειται για ένα φαινόμενο που προέρχεται από την ηλεκτροδυναμική θεωρία, όπως το μοντέλο Mie. Η επίδραση εξωτερικού μεγέθους εμφανίζεται στην οπτική απορρόφηση φάσματος όπως η διεύρυνση και η μετατόπιση στο ερυθρό (redshift) του SPR όταν έχω αύξηση του μεγέθους του AuNP. Στις νανοσφαίρες χρυσού τα αποτελέσματα εξωγενών μεγεθών επιτρέπουν τη ρύθμιση των μηκών κύματος SPR σε τιμές μεγαλύτερες από 60 nm, όταν το μέγεθος των σωματιδίων κυμαίνεται μεταξύ 10 και 100 nm.

3. Επίδρασεις εσωτερικού μεγέθους: Οφείλονται στην τροποποίηση της οπτικής σταθεράς του μετάλλου, όταν το μέγεθος του NP είναι μικρότερο από 30nm. Η οπτική σταθερά αλλάζει λόγω πρόσθετης συνεισφοράς στο ρυθμό χαλάρωσης των ελεύθερων ηλεκτρονίων, όταν μειώνεται το μέγεθος του NP. Το φαινόμενο εγγενούς μεγέθους είναι υπεύθυνο για την αύξηση του $\text{Im}[\epsilon_{\text{Au}}]$, και επομένως μείωση του Q_{LSP} , και εμφανίζεται ως απόσβεση της ζώνης SPR με τη μείωση του μεγέθους των σωματιδίων. Η απόσβεση του SPR είναι σχεδόν πλήρης σε AuNP μικρότερα από περίπου 2nm, όταν αυτό το αποτέλεσμα περιλαμβάνει όλους τους μηχανισμούς σκέδασης συμπεριλαμβανομένου ηλεκτρονίου-ηλεκτρονίου και ηλεκτρονίου-φωτονίου.

Κεφάλαιο 5 Πειραματική μελέτη της φωτοθερμικής δράσης σε προσομοιωτές ιστών

5.1. Δημιουργία προσομοιωτών ιστού με τη μορφή δίσκου

5.1.1. Υλικά και μέθοδοι

Κατά το πείραμα αυτό μελετήθηκε η φωτοθερμική αλληλεπίδραση δέσμης laser με προσομοιωτές ιστού τους οποίους δημιουργήσαμε, και το κέντρο των οποίων ενισχύθηκε με νανοσωματίδια χρυσού (AuNPs). Ουσιαστικά πρόκειται για ένα πολυμερικό ομοίωμα ιστού ή/και όγκου, το οποίο περιλαμβάνει διασκορπισμένα στο κέντρο νανοσωματίδια χρυσού, που προσομοιώνουν τον καρκινικό ιστό προς θεραπεία, ενώ γύρω του προσομοιώνεται ο υγιής ιστός, ο οποίος δεν περιλαμβάνει AuNPs στη δομή του.

Για το πείραμα αυτό χρησιμοποιήθηκαν οι συσκευές:

- Διοδικό (CW) laser (RLTMDL – 808 – 1W, Roithner Lasertechnik GmbH, Vienna, Austria), με μήκος κύματος εκπομπής $\lambda=808\pm 3nm$ και ισχύ $P=1,12W\pm 0,16\%$ και ελλειπτική δέσμη $\sim 5 \times 8 \text{ mm}$.
- Διοδικό (CW) laser (MRL – I – 660, Changchun New Industries Optoelectronics Tech.Co., Ltd, Changchun, P.R. China), με μήκος κύματος εκπομπής $\lambda=660nm$, μέγιστη ισχύ $P=180mW$, ελλειπτική δέσμη $\sim 5 \times 8 \text{ mm}$ και δυνατότητα σύνδεσης οπτικής ίνας στην έξοδό του.
- Θερμική κάμερα (ICI – ToughCam EL S, Infrared Cameras Inc., Beaumont, Texas, US), με ακρίβεια $\Delta T = \pm 2^\circ C$ ή $\pm 2\%$ της ένδειξης (αναλόγως του ποια τιμή ήταν υψηλότερη).

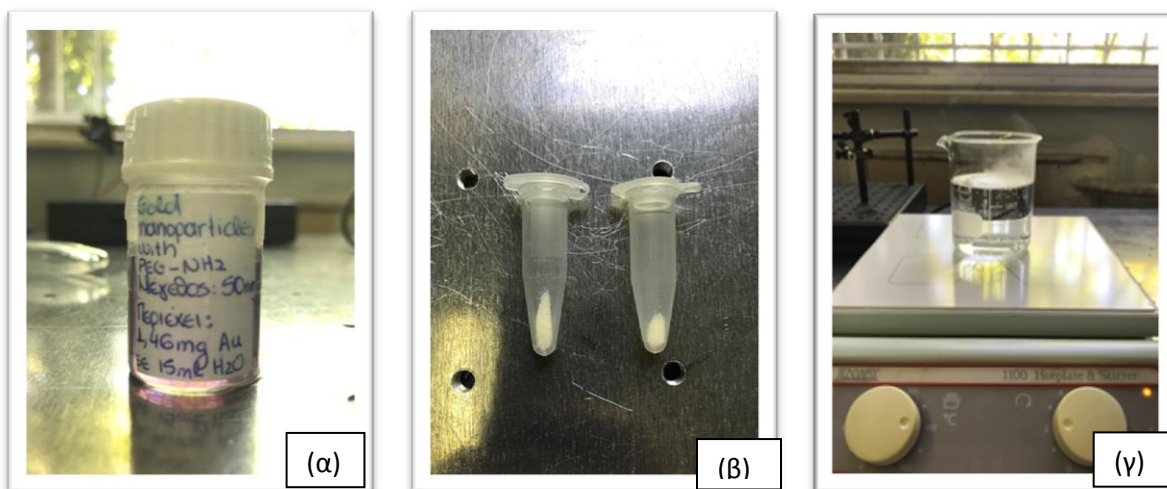
5.1.2. Η διαδικασία για την κατασκευή των ομοιωμάτων

Για την κατασκευή της περιοχής του προσομοιωτή ιστού που περιλαμβάνει τα νανοσωματίδια, χρησιμοποιήθηκαν νανοσωματίδια χρυσού AuNPs – PEG (50nm). Η ιδιαιτερότητα της πολυαιθυλενογλυκόλης (PEG), είναι ότι επιμηκύνει τον χρόνο κυκλοφορίας των βιοϊατρικών στην κυκλοφορία του αίματος, μειώνοντας τη μη ειδική δέσμευση των πρωτεϊνών καθώς και την κυτταροτοξικότητά τους, γι' αυτό και χρησιμοποιείται για την επικάλυψη διαφόρων ειδών νανοσωματιδίων, βελτιώνοντας τη

σταθερότητα και τη βιοσυμβατότητά τους. Κατασκευάστηκαν δυο ομοιώματα, με τις παρακάτω συγκεντρώσεις:

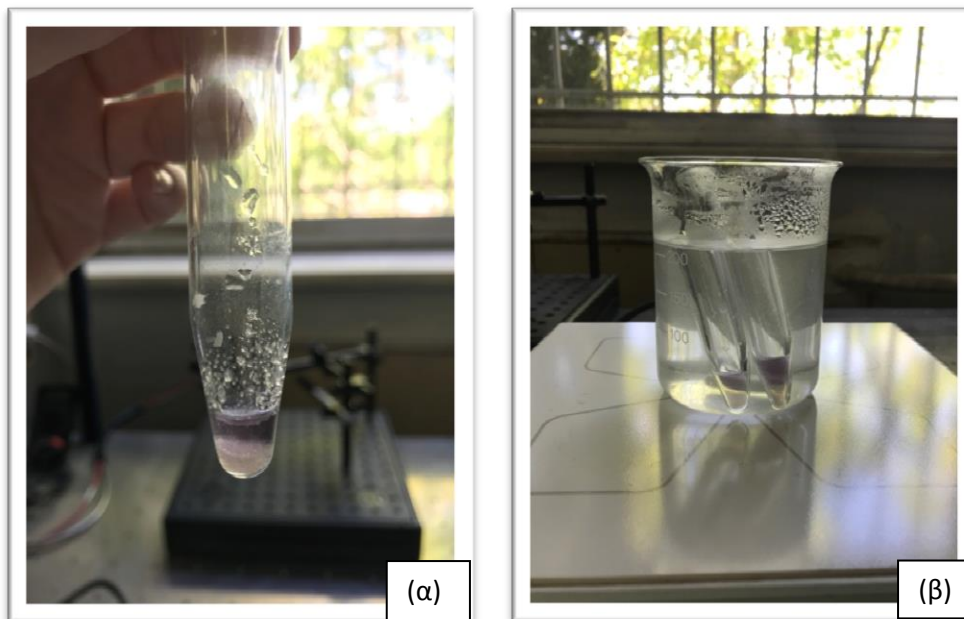
- 0,0973mg Au σε 1,0ml H₂O - 20mg άγαρ (2%w/v) (1)
- 0,0486mg Au σε 0,5ml H₂O - 16mg άγαρ (2% w/v) (2)

Στο δεύτερο, προστέθηκε και 0,3ml H₂O έτσι ώστε να δημιουργηθούν συνολικά 0,8ml διαλύματος. Ο λόγος που ακολουθήθηκε η συγκεκριμένη πρακτική είναι ότι η μήτρα, στην οποία τοποθετήθηκε το διάλυμα στη συνέχεια, διαθέτει μία μικρή τρύπα στη μέση της και αν το διάλυμά ήταν περισσότερο, θα ξεχείλιζε.



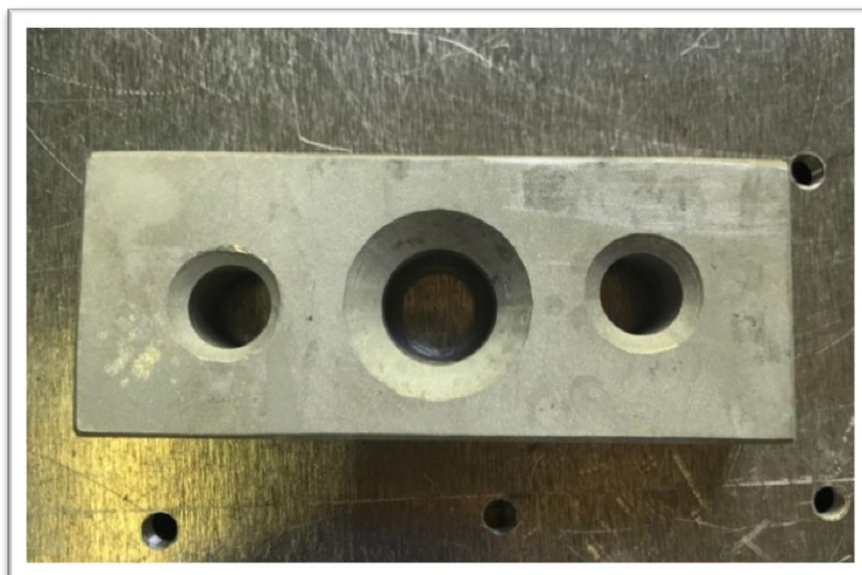
Εικόνα 13: (α) Ο τύπος των νανοσωματιδίων που χρησιμοποιήσαμε (AuNPs with PEG-NH₂, 50nm). (β) Η σκόνη αγαρόζης 2%w/v, μετρημένη και συσκευασμένη στα δοχεία της. (γ) Το νερό κατά τη θέρμανσή του.

Στη συνέχεια, θερμάνθηκε δοχείο με νερό, το οποίο τοποθετήθηκε μέσα σε δοκιμαστικούς σωλήνες με τα διαλύματα (1) και (2) και, αφού έβρασαν, προστέθηκε η σκόνη αγαρόζης. Για τη διαδικασία αυτή απαιτήθηκε ανάδευση των φιαλιδίων κατά διαστήματα, ώστε να διαλυθεί πλήρως η αγαρόζη και να γίνει το διάλυμα ομοιογενές και διάφανο. Αυτό επετεύχθη όταν το νερό έφτασε περίπου στους 90°C. Στη συνέχεια το διάλυμα τοποθετήθηκε στη μήτρα και έπειτα στο ψυγείο, όπου και έμεινε για 24 ώρες.



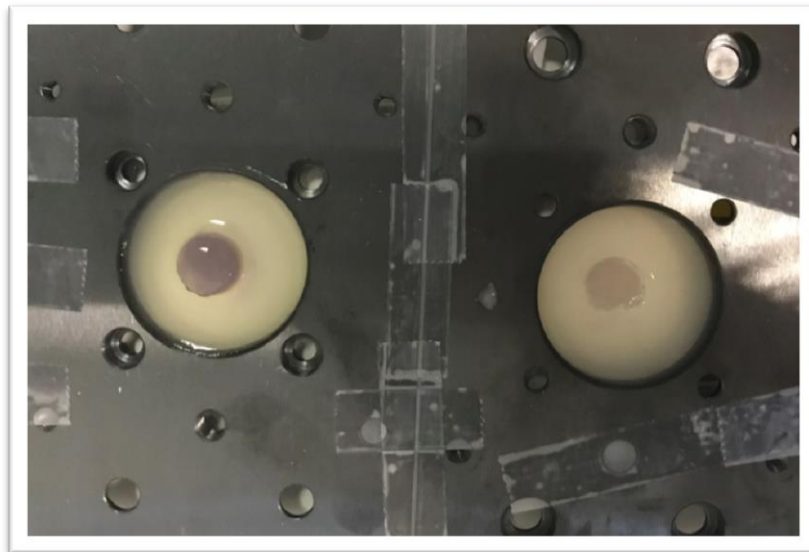
Εικόνα 14: (α) Οι δοκιμαστικοί σωλήνες με το διάλυμα των νανοσωματιδίων που βράζουν μέσα στο δοχείο με το νερό. (β) Η εικόνα του διαλύματος, αφού προστέθηκε η σκόνη αγαρόζης.

Έτσι τελικά, μετά από αυτή τη διαδικασία, τοποθετούμε στη μήτρα στην αριστερή θέση το δείγμα (1) και στη δεξιά θέση το δείγμα (2).



Εικόνα 15: Η μήτρα που δέχθηκε το διάλυμα νανοσωματιδίων χρυσού.

Στη συνέχεια, μετά την ψύξη των ομοιωμάτων με τα νανοσωματίδια, ακολούθησε η κατασκευή του «περιβάλλοντος ιστού», ο οποίος προσομοιώνεται με διάλυμα νερού και άγαρ, χωρίς να περιέχει νανοσωματίδια αυτή τη φορά. Επομένως, θερμάνθηκαν ~ 4ml νερού για κάθε δείγμα και στη συνέχεια προστέθηκε αντίστοιχη ποσότητα άγαρ 2%w/v. Και πάλι ακολούθησε η ίδια διαδικασία για να ενσωματωθεί η αγαρόζη στο νερό, και στη συνέχεια το διάλυμα αυτό προστέθηκε στη μήτρα όπου είχε τοποθετηθεί ήδη στο κέντρο της το ομοίωμα που περιέχει τα νανοσωματίδια. Απαραίτητη προϋπόθεση για τη διαδικασία ήταν το υπάρχον ομοίωμα που περιέχει τα νανοσωματίδια, να είναι σε πολύ χαμηλή θερμοκρασία, έτσι ώστε να μη λιώσει μετά και την προσθήκη του διαλύματος με το σκέτο άγαρ, που είναι σε υψηλή θερμοκρασία. Ιδιαίτερη προσοχή δόθηκε στο να σκεπάσει ελαφρώς το διάλυμα της αγαρόζης το ομοίωμα με τα νανοσωματίδια, ώστε να προσομοιωθεί καλύτερα ο ιστός προς θεραπεία, καθώς με αυτόν τον τρόπο θα έχουμε ένα ομοίωμα-προσομοιωτή του ιστού προς θεραπεία, το οποίο θα βρίσκεται πλήρως μέσα στον υγιή ιστό - διάλυμα αγαρόζης. Το μεγαλύτερο καλούπι που χρησιμοποιήθηκε και περιλαμβάνει τα δυο ομοιώματα που κατασκευάστηκαν είχε κλειστεί στο κάτω μέρος του με επιφάνεια πλεξιγκλάς, μέχρι να ψυχθεί.

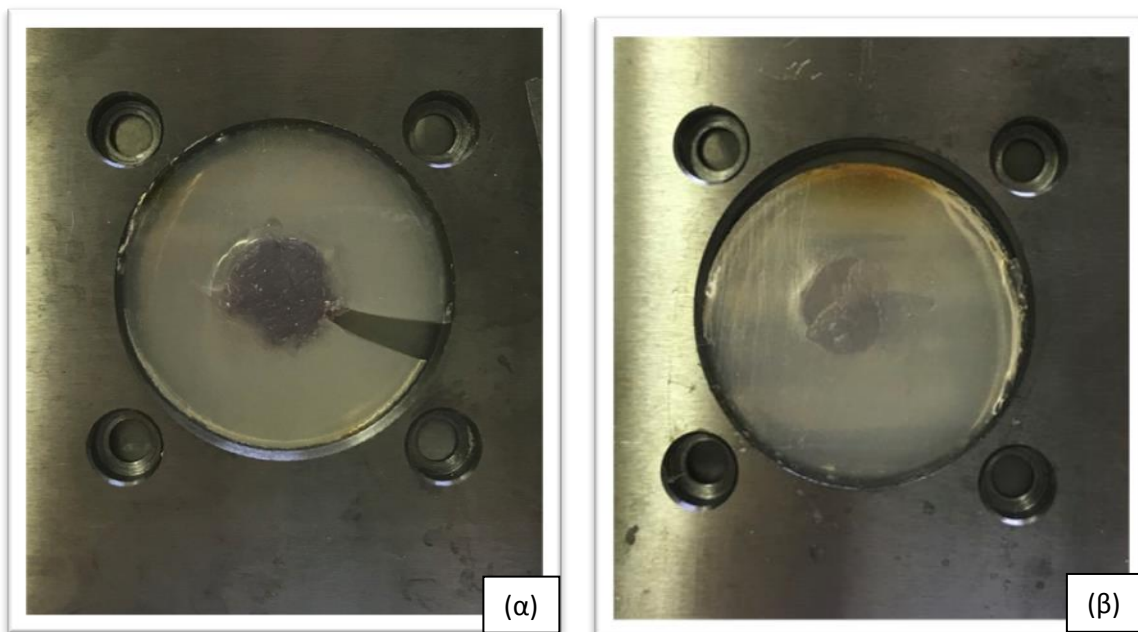


Εικόνα 16: Τα ομοιώματα μετά την πλήρη κατασκευή τους. Το αριστερό είναι αυτό με τη μεγαλύτερη συγκέντρωση και το δεξιό αυτό με τη μικρότερη συγκέντρωση.

Τα ομοιώματα ψύχθηκαν για μια μέρα (24 ώρες) και προτού χρησιμοποιηθούν έπρεπε να έρθουν σε θερμοκρασία δωματίου.

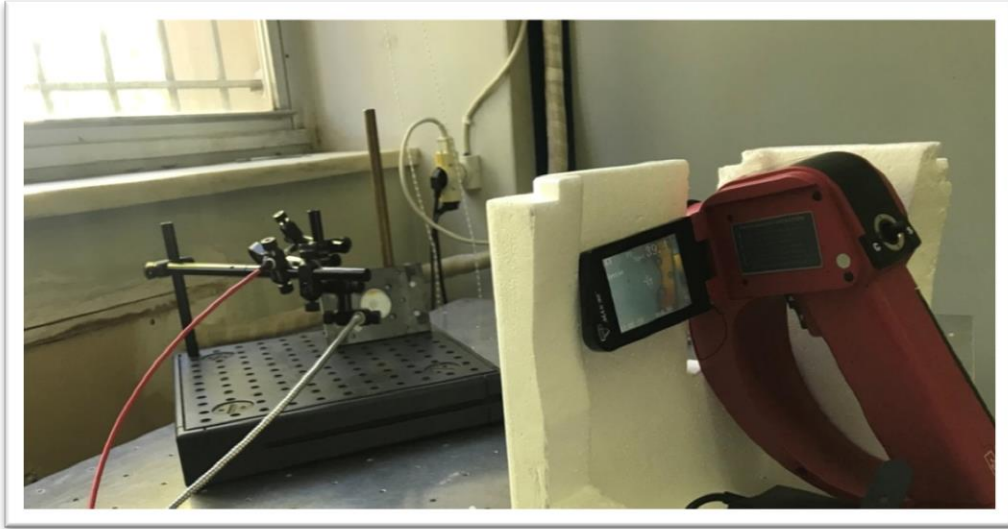
5.1.3. Μέτρηση θερμοκρασίας

Μετά την αφαίρεση των ομοιωμάτων από τα καλούπια τους, τοποθετήθηκε στο πίσω μέρος τους επιφάνεια διάφανη ώστε να μην επηρεάζεται η ακτινοβόληση (στη συγκεκριμένη περίπτωση χρησιμοποιήσαμε το υλικό παραφιλμ).

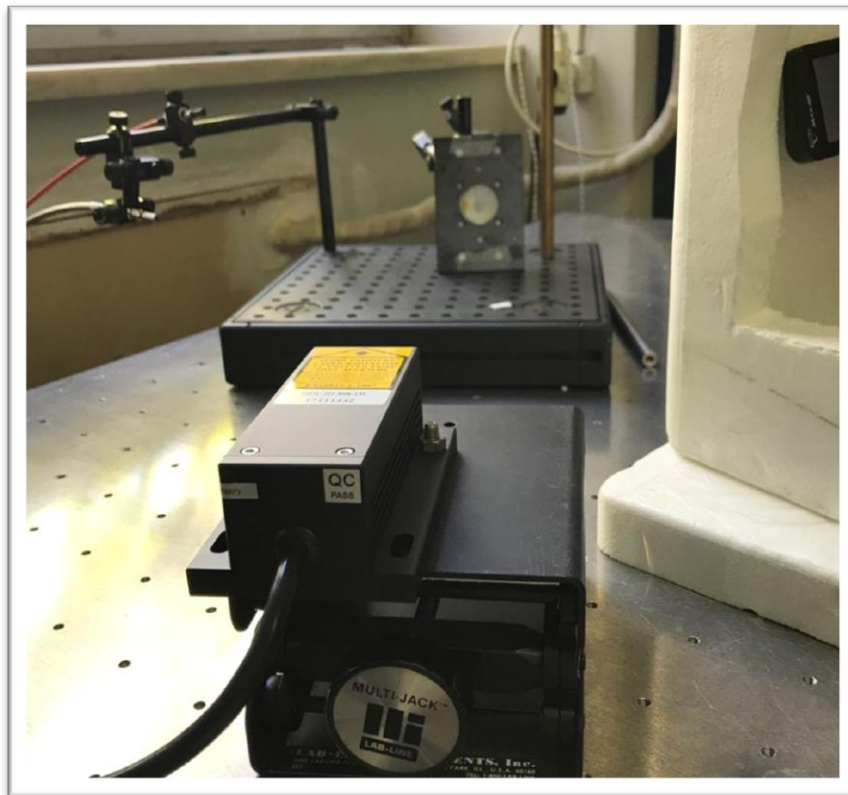


Εικόνα 17: Τα ομοιώματα μετά την ψύξη τους, (α) για το δείγμα (1) και (β) για το δείγμα (2). Παρατηρούμε ότι στο δείγμα(1) μετά την αφαίρεσή του από το καλούπι, έχει δημιουργηθεί σχισμή, η οποία έχει αφήσει ανεπηρέαστη την «ενεργό περιοχή» που περιέχει τα νανοσωματίδια.

Για τη μέτρηση της θερμοκρασίας χρησιμοποιήθηκε θερμική κάμερα. Ακολουθούν κάποιες εικόνες από τις διατάξεις για τα δυο ειδών laser που χρησιμοποιήθηκαν (Εικόνες 18 και 19).



Εικόνα 18: Η διάταξη για το Διοδικό laser με $\lambda=660\text{nm}$



Εικόνα 19: Η διάταξη για το διοδικό laser με $\lambda=808\text{nm}$

Κατά το πείραμα, μετρήσαμε τη θερμοκρασία των δειγμάτων πριν την ακτινοβολήση, κατά τη διάρκεια της ακτινοβολήσης, και μετά την ακτινοβολήση, μέχρις ότου να επανέλθει το δείγμα σε θερμοκρασία δωματίου.

5.1.4. Πειραματικές Μετρήσεις:

Για το laser των 660nm, ακολουθούν οι πειραματικές μετρήσεις για τα δυο δείγματα.

Πίνακας 1: Καταγραφή της θερμοκρασιακής αλλαγής των δειγμάτων 1 και 2 για το laser με μήκος κύματος $\lambda=660\text{nm}$.

Δείγμα (1)			Δείγμα (2)		
V(V)	t(min)	$\Theta(^{\circ}\text{C})$	V(V)	t(min)	$\Theta(^{\circ}\text{C})$
OFF	0	24,4	OFF	0	24,7
ON	0,25	24,9	ON	0,25	25,3
	0,50	24,8		0,50	24,1
	0,45	25,2		0,45	24,1
	1,00	25,4		1,00	24,7
	1,25	25,4		1,25	24,9
	1,50	25,6		1,50	24,4
	1,45	25,3		1,45	24,3
	2,00	25,7		2,00	24,8
	2,50	25,8		2,50	24,9
	3,00	26,2		3,00	25,6
	3,50	26,6		3,50	25,4
	4,00	25,9		4,00	25,7
	4,30	26,1		4,50	25,3
	5,00	26,2		5,00	25,5
	5,50	26,6		5,50	25,4
	6,00	25,7		6,00	25,3
	6,50	26,2		6,50	25,3
	7,00	26,7		7,00	25,0
	7,50	26,8		7,50	25,2
	8,00	26,6		8,00	25,2
8,50	26,6	8,50	25,7		
9,00	26,4	9,00	25,6		
9,50	26,6	9,50	25,6		
10,00	27,0	10,00	25,9		
OFF	10,50	26,9	OFF	10,50	25,7
	11,00	26,3		11,00	25,8
	11,50	26,1		11,50	25,7
	12,00	26,9		12,00	25,7
	12,50	26,7		12,50	25,5
	13,00	26,9		13,00	25,6

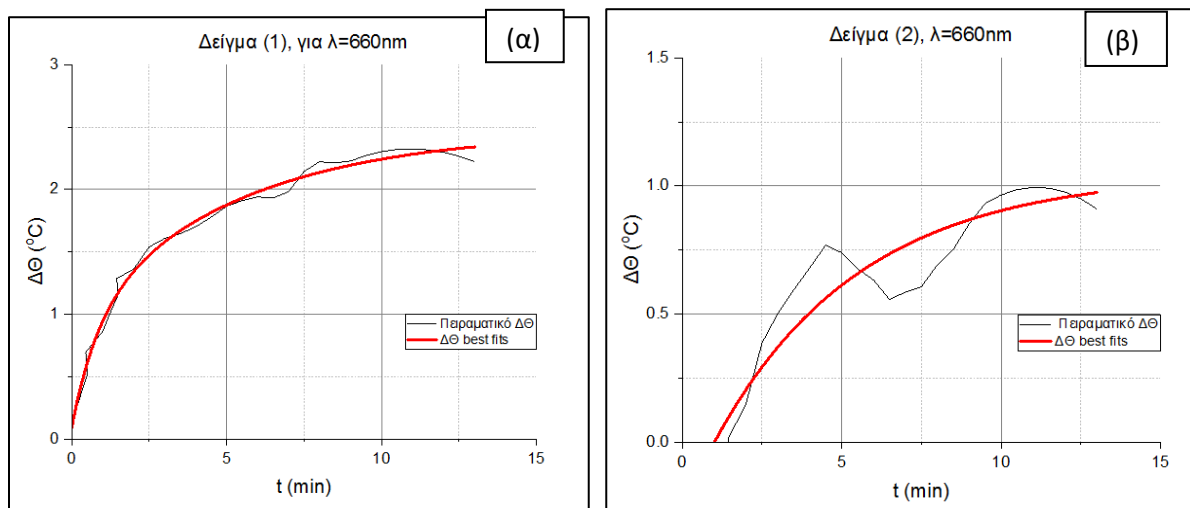
Στον παρακάτω πίνακα ακολουθούν οι ληφθείσες μετρήσεις για το laser με μήκος κύματος $\lambda=808\text{nm}$. Σε αυτή την περίπτωση και τις δυο φορές οι μετρήσεις λήφθηκαν με το air condition κλειστό.

Πίνακας 2: Καταγραφή της θερμοκρασιακής αλλαγής των δειγμάτων 1 και 2 για το laser με μήκος κύματος $\lambda=808\text{nm}$.

Δείγμα (1)			Δείγμα (2)		
V(V)	t(min)	$\theta(^{\circ}\text{C})$	V(V)	t(min)	$\theta(^{\circ}\text{C})$
OFF	0	25,0	OFF	0	25,5
ON	0,25	24,8	ON	0,25	27,2
	0,50	24,9		0,50	27,4
	0,45	25,6		0,45	27,5
	1,00	26,7		1,00	27,6
	1,25	27,0		1,25	27,8
	1,50	25,8		1,50	28,2
	1,45	25,9		1,45	26,9
	2,00	26,2		2,00	26,8
	2,50	25,6		2,50	27,3
	3,00	25,8		3,00	27,1
	3,50	25,4		3,50	27,0
	4,00	25,3		4,00	26,9
	4,30	24,5		4,50	26,9
	5,00	24,9		5,00	26,7
	5,50	25,4		5,50	26,9
	6,00	25,7		6,00	26,7
	6,50	25,5		6,50	26,9
	7,00	26,5		7,00	28,1
	7,50	26,0		7,50	28,1
	8,00	25,9		8,00	27,8
8,50	26,1	8,50	28,2		
9,00	25,0	9,00	27,4		
9,50	25,2	9,50	28,0		
10,00	25,3	10,00	27,6		
OFF	10,50	24,0	OFF	10,50	26,8
	11,00	25,0		11,00	27,1
	11,50	24,8		11,50	26,9
	12,00	25,3		12,00	27,6
	12,50	24,9		12,50	27,9
	13,00	26,1		13,00	27,4

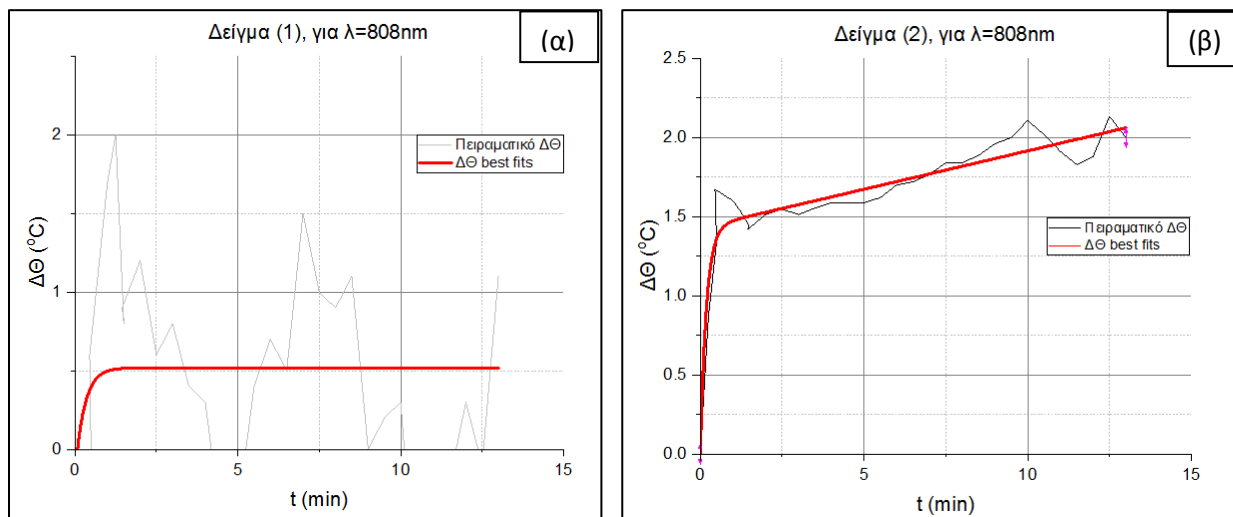
5.1.5. Επεξεργασία αποτελεσμάτων

Από τις μετρήσεις που ελήφθησαν προκύπτουν οι παρακάτω γραφικές παραστάσεις για τα δυο δείγματα, με τη χρήση του πρώτου laser. Προκύπτουν οι παρακάτω γραφικές παραστάσεις (best fits). Για εποπτικούς λόγους στον κατακόρυφο άξονα παρουσιάζονται οι μεταβολές της θερμοκρασίας ($\Delta\theta$).



Εικόνα 20: α) Η γραφική παράσταση για το δείγμα 1 και β) για το δείγμα 2 . Και οι δυο εικόνες αφορούν τις μετρήσεις που έχουν ληφθεί για το laser με $\lambda=660\text{nm}$.

Ακολουθούν οι γραφικές παραστάσεις που προέκυψαν μετά τις μετρήσεις για το laser μήκους κύματος $\lambda=808\text{nm}$.



Εικόνα 21: (α) Η γραφική παράσταση για το δείγμα 1 και (β) για το δείγμα 2. Και στις δυο περιπτώσεις εφαρμόζεται χρήση laser μήκους κύματος $\lambda=808\text{nm}$.

5.1.6. Σχολιασμός αποτελεσμάτων

Σχετικά με την κατασκευή των ομοιωμάτων:

Η κατασκευή των ομοιωμάτων έγινε σε διάστημα δυο ημερών, ώστε να ψυχθεί επαρκώς το ομοίωμα που περιείχε τα νανοσωματίδια. Στη συνέχεια κατασκευάστηκε το διάλυμα αγαρόζης, το οποίο τοποθετήθηκε στον περιβάλλοντα χώρο του πρώτου ομοιώματος ώστε να προσομοιωθεί ο προς θεραπεία ιστός. Παρόλα αυτά, το ομοίωμα (1) προεξείχε της μήτρας, με αποτέλεσμα να μην καλυφθεί πλήρως από το διάλυμα αγαρόζης. Κάτι τέτοιο θα μπορούσε να επηρεάσει το τελικό αποτέλεσμα, καθώς σε συνθήκες κανονικής επέμβασης, ο όγκος θα έπρεπε να βρίσκεται στο εσωτερικό του ιστού και όχι στην επιφάνεια του δέρματος.

Επιπλέον, μετά την ψύξη του πλήρους ομοιώματος και κατά την αφαίρεσή του από το καλούπι ώστε να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου, το δείγμα (1) έσπασε στο μέρος που προσομοιάζει τον υγιή ιστό, αν και παρόλα αυτά, ο πυρήνας του που περιείχε τα νανοσωματίδια χρυσού παρέμεινε ανέπαφος. Κάτι τέτοιο επηρέασε τη διαδικασία δεδομένου του ότι η μετακίνηση και χρήση του ομοιώματος ήταν δυσκολότερη, όμως λόγω του ότι το μέρος που περιείχε τα νανοσωματίδια παρέμεινε ακέραιο, τα αποτελέσματα δεν επηρεάστηκαν σε μεγάλο βαθμό.

Κατά τη διάρκεια της ακτινοβολήσης:

Η διάταξη του πειράματος που έλαβε χώρα φαίνεται αναλυτικά στις εικόνες 18 και 19. Αξίζει να σημειωθεί πως πάνω από τη διάταξη υπάρχει κλιματιστικό το οποίο βρισκόταν εν αγνοία μας σε λειτουργία κατά τη διάρκεια της ακτινοβολήσης του πρώτου πειράματος. Προφανώς το ρεύμα αέρα επηρέαζε τη διαδικασία ψύξης του δείγματος και γι' αυτό το λόγο, όταν το παραπάνω έγινε αντιληπτό, τα πειράματα επαναλήφθηκαν με το κλιματιστικό κλειστό. Οι δεύτερες μετρήσεις, όπου έγινε χρήση του laser με $\lambda = 808\text{nm}$, έγιναν με κλειστό το κλιματιστικό.

Επιπλέον κατά την επεξεργασία των μετρήσεων έγιναν οι απαιτούμενες διορθώσεις (π.χ. θερμοκρασία υποβάθρου, επανεκινήσεις θερμικής κάμερας).

Παρατηρήσεις σχετικά με τα αποτελέσματα που ελήφθησαν:

Κατά την ακτινοβολήση και των δυο δειγμάτων με το laser μήκους κύματος $\lambda = 660\text{nm}$, παρατηρείται άνοδος της θερμοκρασίας της φωτοβολούμενης περιοχής, κάτι το οποίο είναι αναμενόμενο. Πα' όλα αυτά, η θερμοκρασία αυξάνεται, αλλά με πολύ αργό ρυθμό,

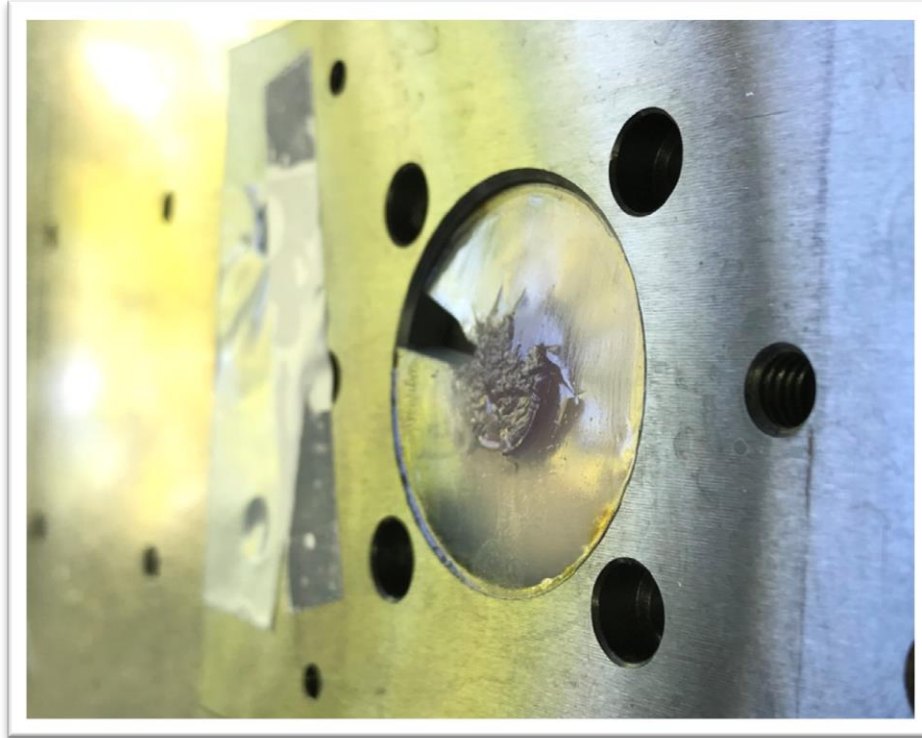
κάτι το οποίο δεν προκαλεί δυστυχώς νέκρωση του καρκινικού ιστού, καθώς για να επιτευχθεί κάτι τέτοιο θα έπρεπε να έχουν ληφθεί πειραματικά θερμοκρασίες πάνω από τους 43°C.

Επιπλέον, αξίζει να σχολιασθεί ότι παρά το γεγονός ότι δεν έχουν ληφθεί ικανοποιητικά αποτελέσματα σε σχέση με το μέγιστο της θερμοκρασίας που επετεύχθη, παρατηρείται γρηγορότερη αύξηση της θερμοκρασίας στο δείγμα (1) και μικρότερη στο δείγμα (2). Πιο συγκεκριμένα, σε διάστημα 10 λεπτών, όποτε και έσβησε το laser, παρατηρείται ότι η θερμοκρασία του δείγματος (1) αυξήθηκε κατά 2,6 βαθμούς, ενώ η θερμοκρασία του δείγματος (2) κατά 1,2 βαθμούς Κελσίου. Κάτι τέτοιο είναι αναμενόμενο, από τη στιγμή που το δείγμα (1) έχει τη διπλάσια συγκέντρωση από το δείγμα (2) και επομένως γι' αυτό το λόγο παρατηρούνται γρηγορότερα αποτελέσματα.

Τέλος, αναμενόμενη είναι και η συμπεριφορά που έχουν τα δύο δείγματα, μετά το πέρας των 10 λεπτών, όποτε και σβήνει το laser, όπου η θερμοκρασία τους τείνει να ελαττωθεί, και να ξαναέρθουν τελικά σε θερμοκρασία δωματίου.

Όσον αφορά τη δεύτερη φάση και την ακτινοβολία με το laser μήκους κύματος $\lambda=808\text{nm}$, οι μετρήσεις που ελήφθησαν δεν ήταν τόσο ικανοποιητικές. Πιο συγκεκριμένα, για την περίπτωση του δείγματος (1), καθώς οι μετρήσεις παρουσίασαν скаμπανεβάσματα καθόλη τη διάρκεια της ακτινοβολίας, γεγονός που πιθανότατα οφείλεται στις αλλεπάλληλες επανεκκινήσεις της θερμικής κάμερας.

Αξίζει να σημειωθεί πως μετά το πέρας των μετρήσεων, η επιφάνεια του δίσκου έχει διαβρωθεί λόγω της θέρμανσης/ακτινοβολίας της (Εικόνα 22). Πρόκειται για μία πολύ σημαντική παρατήρηση και πρέπει να ληφθεί υπόψιν καθώς σε περιβάλλον νοσοκομειακό/εγχείρησης η ακτινοβολία κάποιου ανθρώπινου ιστού για αρκετή ώρα θα μπορούσε ενδεχομένως να προκαλέσει επιδερμικά ζημιά.



Εικόνα 22: Οι αλλοιώσεις στην επιφάνεια του δείγματος μετά την ακτινοβόληση.

Συνολικά, το πείραμα αυτό ήταν κατα κύριο λόγο προκαταρκτικό. Σε αυτή τη φάση μέρος του πειράματος ήταν και η επίδραση των περιβαλλοντικών παραγόντων και το κατά πόσο μπορούν αυτές να επηρεάσουν την πειραματική διαδικασία, με δεδομένο ότι προσομοιάσαμε το νοσοκομειακό περιβάλλον με έντονο κλιματισμό. Παρατηρήθηκε έντονη εξάρτηση από τον κλιματισμό και επομένως μια ακτινοβολητική διαδικασία τέτοιου είδους είναι ζωτικής σημασίας να ξεκινάει και να τελειώνει με τις ίδιες συνθήκες περιβάλλοντος.

5.2. Δημιουργία προσομοιωτών ιστού με τη μορφή σφαίρας

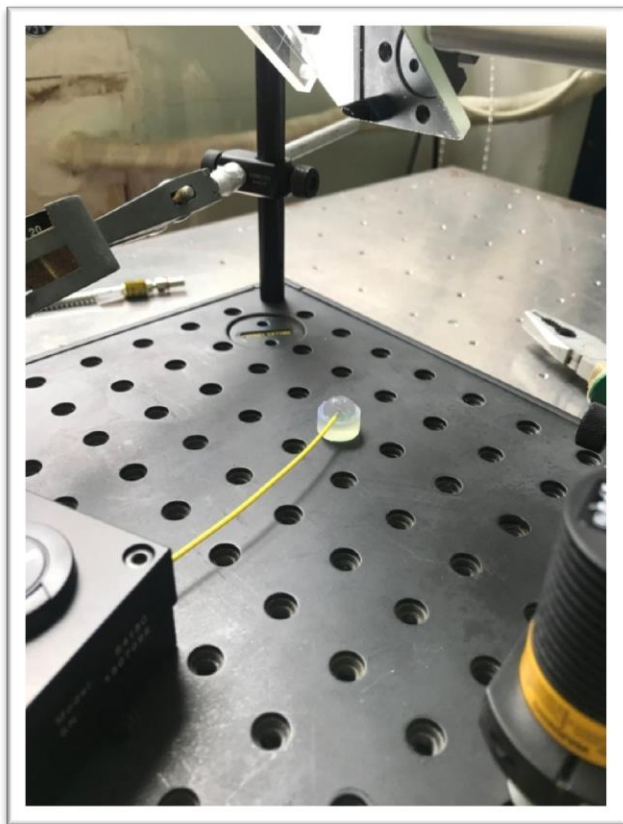
5.2.1. Η κατασκευή των ομοιωμάτων

Το δεύτερο πείραμα που πραγματοποιήθηκε αφορούσε στην κατασκευή και ακτινοβόληση ομοιωμάτων σφαιρικού σχήματος. Σε αυτή τη φάση, δημιουργήθηκαν δυο είδη σφαιρικών προσομοιωτών καρκινικού ιστού, ο ένας από διάλυμα σκέτης αγαρόζης, ενώ ο άλλος περιελάμβανε και το διάλυμα νανοσωματιδίων χρυσού. Πιο συγκεκριμένα, κατασκευάστηκαν δυο πανομοιότυπες σφαίρες διαμέτρου 5mm, με την πρώτη να αποτελείται από διάλυμα αγαρόζης συγκέντρωσης 2%v/w, όπως και στο πρώτο πείραμα που διεξήχθη. Η δεύτερη σφαίρα, ίδιας διαμέτρου, περιελάμβανε επίσης νανοσωματίδια χρυσού σε συγκέντρωση 0,05mg/ml.

Τα εργαλεία που χρησιμοποιήθηκαν:

- Διοδικό (CW) laser (RLTMDL – 808 – 1W, Roithner Lasertechnik GmbH, Vienna, Austria), με μήκος κύματος $\lambda=808\pm 3nm$ και ισχύ $P=1,12W\pm 0,16\%$
- Θερμική κάμερα (TG267, Flir, Systems, Inc.) με ακρίβεια $\Delta T=\pm 1,5^{\circ}C$ για θερμοκρασίες μεταξύ των 50 και 100°C

Ο χρόνος ακτινοβόλησης ήταν 3 λεπτά και λήφθηκαν μετρήσεις μια φορά για τη σφαίρα με τα νανοσωματίδια χρυσού και μια για τη σφαίρα χωρίς νανοσωματίδια χρυσού, έτσι ώστε να υπάρχει μια καλύτερη κατανόηση σχετικά με την αύξηση της θερμοκρασίας στις δυο περιπτώσεις.



Εικόνα 23: Η πειραματική διάταξη και η σφαίρα που περιλαμβάνει νανοσωματίδια χρυσού. Το κίτρινο καλώδιο που φαίνεται είναι το θερμοζεύγος που χρησιμοποιήθηκε.

Σε αυτήν τη φάση των πειραμάτων επιλέχθηκε η εισαγωγή θερμοζεύγους στο ομοίωμα προκειμένου να είναι πιο ακριβείς οι πειραματικές μετρήσεις. Παρότι σε πραγματικές συνθήκες η διαδικασία της φωτοθερμίας θέλουμε να είναι μη επεμβατική για τον ασθενή, εν προκειμένω η διαδικασία αυτή έπαιξε σημαντικό ρόλο στη λήψη πλέον αξιόπιστων αποτελεσμάτων.

5.2.2. Πειραματικές μετρήσεις

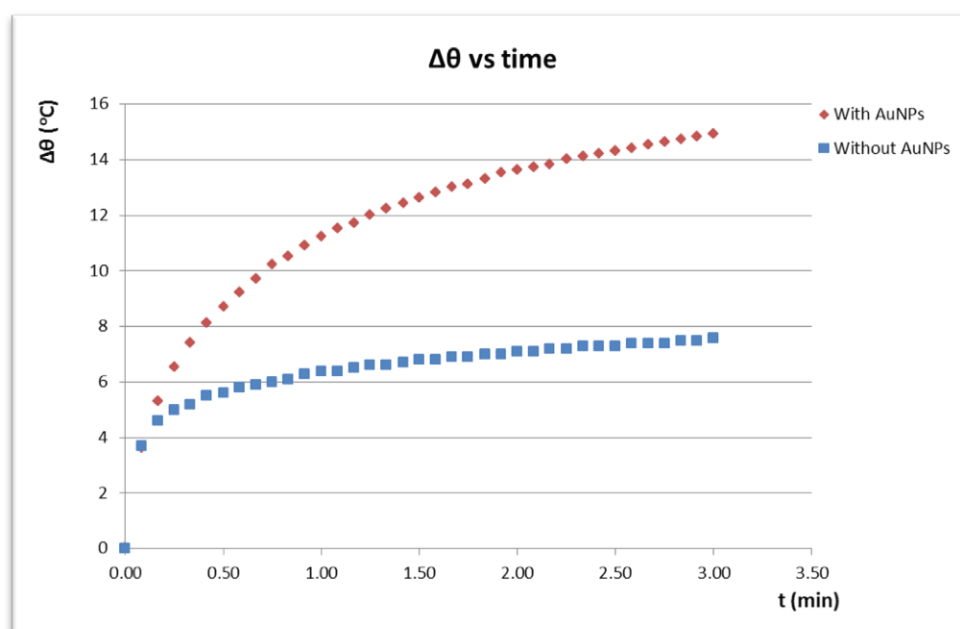
Στον παρακάτω πίνακα φαίνονται οι μετρήσεις που λήφθηκαν για τις δυο περιπτώσεις (σφαίρα με και χωρίς νανοσωματίδια χρυσού). Στην πρώτη στήλη φαίνεται ο χρόνος, στη δεύτερη η θερμοκρασία που λαμβάναμε κάθε φορά ενώ στην τρίτη φαίνεται η διαφορά της θερμοκρασίας αν αφαιρέσουμε τη θερμοκρασία του υποβάθρου.

Πίνακας 3: Καταγραφή της θερμοκρασιακής αλλαγής των δυο σφαιρών (με νανοσωματίδια χρυσού – χωρίς νανοσωματίδια χρυσού), υπό τη χρήση laser μήκους κύματος $\lambda=808\text{nm}$.

Σφαίρα χωρίς AuNPs			Σφαίρα με AuNPs		
t(min)	Θ(°C)	Δθ(°C)	t(min)	Θ(°C)	Δθ(°C)
0,00	18,4	0,0	0,00	19,3	0,0
0,08	22,1	3,7	0,08	22,9	3,6
0,17	23,0	4,6	0,17	24,6	5,3
0,25	23,4	5,0	0,25	25,8	6,5
0,33	23,6	5,2	0,33	26,7	7,4
0,42	23,9	5,5	0,42	27,4	8,1
0,50	24,0	5,6	0,50	28,0	8,7
0,58	24,2	5,8	0,58	28,5	9,2
0,67	24,3	5,9	0,67	29,0	9,7
0,75	24,4	6,0	0,75	29,5	10,2
0,83	24,5	6,1	0,83	29,8	10,5
0,92	24,7	6,3	0,92	30,2	10,9
1,00	24,8	6,4	1,00	30,5	11,2
1,08	24,8	6,4	1,08	30,8	11,5
1,17	24,9	6,5	1,17	31,0	11,7
1,25	25,0	6,6	1,25	31,3	12,0
1,33	25,0	6,6	1,33	31,5	12,2
1,42	25,1	6,7	1,42	31,7	12,4
1,50	25,2	6,8	1,50	31,9	12,6
1,58	25,2	6,8	1,58	32,1	12,8
1,67	25,3	6,9	1,67	32,3	13,0
1,75	25,3	6,9	1,75	32,4	13,1
1,83	25,4	7,0	1,83	32,6	13,3
1,92	25,4	7,0	1,92	32,8	13,5
2,00	25,5	7,1	2,00	32,9	13,6
2,08	25,5	7,1	2,08	33,0	13,7
2,17	25,6	7,2	2,17	33,1	13,8
2,25	25,6	7,2	2,25	33,3	14,0
2,33	25,7	7,3	2,33	33,4	14,1
2,42	25,7	7,3	2,42	33,5	14,2
2,50	25,7	7,3	2,50	33,6	14,3
2,58	25,8	7,4	2,58	33,7	14,4
2,67	25,8	7,4	2,67	33,8	14,5
2,75	25,8	7,4	2,75	33,9	14,6
2,83	25,9	7,5	2,83	34,0	14,7
2,92	25,9	7,5	2,92	34,1	14,8
3,00	26,0	7,6	3,00	34,2	14,9

5.2.3. Σχολιασμός αποτελεσμάτων

Σχετικά με τη διαδικασία διεξαγωγής του πειράματος, αυτή η δεύτερη φάση πειραμάτων χαρακτηρίστηκε από μεγαλύτερη ακρίβεια, καθώς λύθηκαν ορισμένα προβλήματα που αντιμετωπίστηκαν στην πρώτη φάση. Αυτά περιλαμβάνουν τη λήψη μετρήσεων με ανοιχτό τον κλιματισμό, γεγονός που επηρέασε τα αποτελέσματα καθώς και το ότι το ένα εκ των δυο ομοιωμάτων ράγισε κατά την έξοδό του από το καλούπι. Επίσης, στις διαφορετικές κινήσεις που έγιναν και πρέπει να αναφερθούν, είναι η αλλαγή της θερμικής κάμερας που χρησιμοποιήθηκε σε σχέση με το πρώτο πείραμα, η οποία μάλιστα δίνει την επιλογή χρήσης καλωδίου, με το οποίο το θερμοζεύγος εισέρχεται στο προς ακτινοβολήση ομοίωμα και σίγουρα με αυτόν τον τρόπο λαμβάνουμε πιο αξιόπιστα αποτελέσματα.



Εικόνα 24: Η διαφορά της θερμοκρασίας συναρτήσει του χρόνου για τα δυο δείγματα.

Όσον αφορά τις μετρήσεις που λήφθηκαν, παρατηρούμε στο παραπάνω διάγραμμα (Εικόνα 24) ότι κατά την ακτινοβολήση της σφαίρας με AuNPs έχουμε μια ομοιόμορφη άνοδο της θερμοκρασίας η οποία αγγίζει τους 15°C στα πρώτα 3 λεπτά ακτινοβολήσης, και επιπλέον παρατηρείται ότι μετά από γρήγορη αύξηση της θερμοκρασίας του δείγματος το πρώτο λεπτό, στη συνέχεια της ακτινοβολήσης έχουμε μεν μια αύξηση, η οποία όμως αρχίζει να σταθεροποιείται.

Από την άλλη, στην περίπτωση της σφαίρας που δεν περιλαμβάνει νανοσωματίδια, βλέπουμε επίσης μια αύξηση της θερμοκρασίας αρχικά, που καμία σχέση όμως δεν έχει με το πρώτο δείγμα καθώς τελικά τα νανοσωματίδια χρυσού ενισχύουν την αύξηση της

θερμοκρασίας τόσο πολύ, με αποτέλεσμα να έχουμε διπλάσια αύξηση θερμοκρασίας από το ένα δείγμα στο άλλο, στον ίδιο χρόνο ακτινοβολήσης. Αυτό είναι κάτι το οποίο αναμένεται.

Ένας ακόμα παράγοντας ο οποίος οδηγεί σε πιο αξιόπιστα αποτελέσματα σε αυτή τη φάση, είναι το γεγονός ότι σε αυτή την περίπτωση κατασκευάστηκαν δυο σφαίρες, οι οποίες ακτινοβολήθηκαν μόνο με ένα laser για διάστημα μόνο τριών λεπτών, και επομένως δεν αλλοιώθηκαν και ξαναχρησιμοποιήθηκαν όπως στην πρώτη φάση των πειραμάτων.

Συμπεραίνοντας, τα προβλήματα που υπήρξαν στην πρώτη φάση των πειραμάτων και αντιμετωπίστηκαν στη δεύτερη, οδήγησαν στη λήψη πιο αξιόπιστων αποτελεσμάτων.

Κεφάλαιο 6 Μαθηματική προσέγγιση πλασματικών φαινομένων

6.1. Η μιγαδική διηλεκτρική σταθερά του χρυσού

Όταν ένα συμπαγές υλικό μεταφέρεται στην νανοκλίμακα, οι οπτικές σταθερές του διαφέρουν. Για το χρυσό, οι οπτικές σταθερές έχουν μετρηθεί σε θερμοκρασία δωματίου όπως στον Πίνακα 4. Στα πλαίσια της μαθηματικής προσέγγισης των πλασματικών φαινομένων στα νανοσωματίδια χρυσού, μελετήσαμε την συσχέτιση της μιγαδικής διηλεκτρικής σταθεράς του χρυσού και σχεδιάσαμε το πραγματικό και αντίστοιχα το φανταστικό μέρος της διηλεκτρικής σταθεράς ϵ σε σχέση με το μήκος κύματος.

Πίνακας 4: Ο δείκτης διάθλασης και η σταθερά εξασθένισης, το πραγματικό και το φανταστικό μέρος της μιγαδικής διηλεκτρικής σταθεράς για τον bulk χρυσό [54].

Wavelength(nm)	$\Delta \cdot \Delta(n)$	k	ϵ_1^{bulk}	ϵ_2^{bulk}
300.97	1.53	1.889	-1.2274	5.7803
310.78	1.53	1.893	-1.2425	5.7926
320.41	1.54	1.898	-1.2308	5.8458
331.55	1.48	1.883	-1.3553	5.5737
342.54	1.48	1.871	-1.3102	5.5382
354.29	1.5	1.866	-1.232	5.598
367.95	1.48	1.895	-1.4006	5.6092
381.54	1.46	1.933	-1.6049	5.6444
397.44	1.47	1.952	-1.6494	5.7389
413.33	1.46	1.958	-1.7022	5.7174
430.56	1.45	1.948	-1.6922	5.6492
450.91	1.38	1.914	-1.759	5.2826
471.48	1.31	1.849	-1.7027	4.8444
496	1.04	1.833	-2.2783	3.8126
521.01	0.62	2.081	-3.9462	2.5804
548.67	0.43	2.455	-5.8421	2.1113
582.16	0.29	2.863	-8.1127	1.6605
616.92	0.21	3.272	-10.6619	1.3742
659.57	0.14	3.697	-13.6482	1.0352
704.55	0.13	4.103	-16.6482	1.0668
756.1	0.14	4.542	-20.6102	1.2718
821.19	0.16	5.083	-25.8113	1.6266
892.09	0.17	5.663	-32.0407	1.9254

Το πραγματικό (ε_1^{bulk}) και το φανταστικό (ε_2^{bulk}) μέρος της σύνθετης διηλεκτρικής σταθεράς υπολογίστηκαν με βάση το δείκτη διάθλασης (n) και τη σταθερά εξαφάνισης (k) ως εξής:

$$\varepsilon_1^{bulk} = n^2 - k^2 \text{ και } \varepsilon_2^{bulk} = 2nk$$

Ο μιγαδικός δείκτης διάθλασης ($n^* = n + ik$) χρησιμοποιείται συνήθως για να περιγράψει τις ιδιότητες της διασποράς των υλικών, και το τετράγωνο αυτού αποτελεί τη σύνθετη διηλεκτρική σταθερά: $(n^*)^2 = \varepsilon^*$, όπου $\varepsilon^* = (n^*)^2 = (n + ik)^2 = n^2 + 2ink - k^2 = (n^2 - k^2) + 2nki = \varepsilon_1 + \varepsilon_2 i$

όπου $\varepsilon_1 = Re[\varepsilon_{1D} + \varepsilon_{1IB}]$ και $\varepsilon_2 = Im[\varepsilon_{2D} + \varepsilon_{2IB}]$, καθώς η σύνθετη διηλεκτρική σταθερά λαμβάνει υπόψιν της συνεισφοράς από τα ελεύθερα ηλεκτρόνια αγωγιμότητας (Drude model) και τα δέσμια ηλεκτρόνια. Συνεπώς μπορούμε να πούμε ότι ισχύει:

$$\varepsilon^* = \varepsilon_1 + \varepsilon_2 i = (\varepsilon_{1D} + \varepsilon_{1IB}) + (\varepsilon_{2D} + \varepsilon_{2IB})i \quad (1)$$

$$\text{όπου } \varepsilon_D^{bulk}(\omega) = 1 - \frac{(\omega_p)^2}{\omega^2 + \gamma \omega i}, \text{ ενώ } \varepsilon_{1D}^{bulk}(\omega) = 1 - \frac{(\omega_p)^2}{\omega^2 + \gamma^2} \text{ και } \varepsilon_{2D}^{bulk}(\omega) = \frac{(\omega_p)^2 \gamma}{\omega^3 + \omega \gamma^2}$$

Όπου:

- ω : γωνιακή συχνότητα
- ω_p : συχνότητα πλάσματος

Η μεταβλητή γ σχετίζεται με τις διαδικασίες σκέδασης του ηλεκτρονίου, οι οποίες οφείλονται κυρίως σε σκεδάσεις ηλεκτρονίου-ηλεκτρονίου, ηλεκτρονίου-φωτονίου. Για τη συμπαγή ύλη η διαδικασία φωνονίου-ηλεκτρονίου είναι κυρίαρχη και έτσι το γ είναι η σταθερά $\gamma = \gamma_b$ για την οποία ισχύει:

$$(\omega_p)^2 = \frac{ne^2}{\varepsilon_0 m} \quad (2)$$

$$\gamma_b = C \frac{v_f}{l_b} \quad (3)$$

Όπου

- n : η πυκνότητα των ελεύθερων ηλεκτρονίων (για FCC, $N=4$) και $n = N/V_{fcc} = 5,933 \cdot 10^{28} \text{m}^{-3}$
- e : το φορτίο του ηλεκτρονίου, $e = 1,6 \cdot 10^{-19} \text{C}$
- ε_0 : η διαπερατότητα του κενού, $\varepsilon_0 = 8,85 \cdot 10^{-12} \text{F/m}$
- m : μάζα του ηλεκτρονίου, $m = 9,11 \cdot 10^{-31} \text{kg}$
- v_f : η ταχύτητα Fermi, $v_f = 1,4 \cdot 10^8 \text{cm/s}$
- l_b : η μέση ελεύθερη διαδρομή για το συμπαγή χρυσό, και συγκεκριμένα $l_b = 42 \text{nm}$

Όσον αφορά το C, πρόκειται για τη σταθερά σκέδασης, καθώς για τη θεωρία Drude και την ανισοτροπική σκέδαση χρησιμοποιείται συνήθως η τιμή C=1.

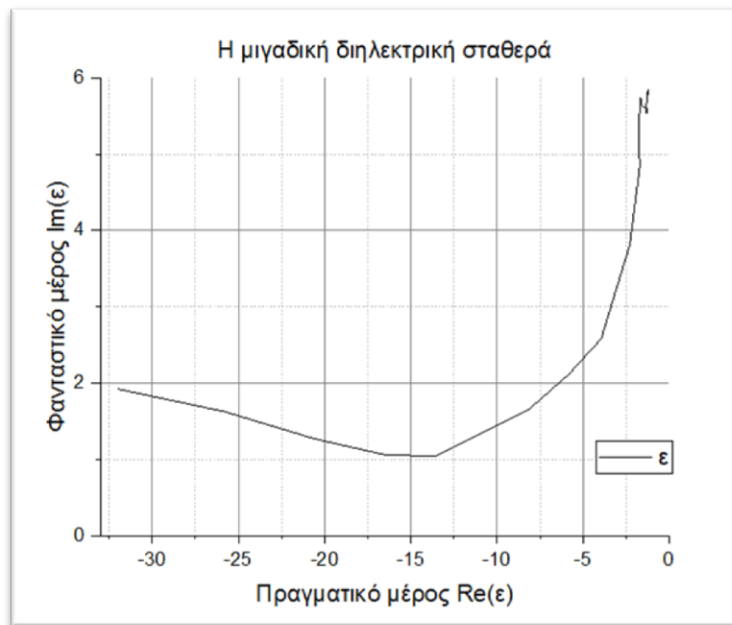
Σύμφωνα με τις εξισώσεις για τα ϵ_{1D}^{bulk} και ϵ_{2D}^{bulk} αλλά και τον τύπο για το γ_b , είναι δυνατό να υπολογιστεί η συνεισφορά των ελεύθερων ηλεκτρονίων στις διηλεκτρικές συναρτήσεις του bulk χρυσού, για την περιοχή του ορατού φάσματος ακτινοβολίας (Πίνακας 5) [54].

Πίνακας 5: Η υπολογισμένη αξία των συνεισφορών των ελεύθερων και των δέσμιων ηλεκτρονίων στις διηλεκτρικές συναρτήσεις του bulk χρυσού [54].

Μήκος κύματος(nm)	Γωνιακή συχνότητα(ω)	ϵ_{1D}^{bulk}	ϵ_{2D}^{bulk}	ϵ_{1IB}^{bulk}	ϵ_{2IB}^{bulk}
300.97	6.2642*10 ¹⁵	-3.8008	0.0255	2.5734	5.7548
310.78	6.0653*10 ¹⁵	-4.1208	0.0281	2.8783	5.7644
320.41	5.8829*10 ¹⁵	-4.4432	0.0308	3.2124	5.815
331.55	5.6853*10 ¹⁵	-4.8283	0.0342	3.473	5.5395
342.54	5.5029*10 ¹⁵	-5.221	0.0377	3.9108	5.5005
354.29	5.3204*10 ¹⁵	-5.655	0.0417	4.423	5.5563
367.95	5.1228*10 ¹⁵	-6.1783	0.0467	4.7777	5.5625
381.54	4.9404*10 ¹⁵	-6.7181	0.0521	5.1132	5.5923
397.44	4.7428*10 ¹⁵	-7.3747	0.0589	5.7253	5.68
413.33	4.5604*10 ¹⁵	-8.0579	0.0662	6.3557	5.6512
430.56	4.3779*10 ¹⁵	-8.8287	0.0748	7.1365	5.5744
450.91	4.1803*10 ¹⁵	-9.7797	0.086	8.0207	5.1967
471.48	3.998*10 ¹⁵	-10.7858	0.0983	9.0831	4.7461
496	3.8003*10 ¹⁵	-12.0432	0.1144	9.765	3.6982
521.01	3.6179*10 ¹⁵	-13.3915	0.1326	9.4454	2.4478
548.67	3.4355*10 ¹⁵	-14.9602	0.1549	9.118	1.9564
582.16	3.2379*10 ¹⁵	-16.9678	0.185	8.8551	1.4756
616.92	3.0572*10 ¹⁵	-19.1543	0.2197	8.4925	1.1545
659.57	2.857*10 ¹⁵	-22.0631	0.269	8.4149	0.7662
704.55	2.6754*10 ¹⁵	-25.3155	0.3279	8.4978	0.7389
756.1	2.493*10 ¹⁵	-29.3065	0.4052	8.6964	0.8665
821.19	2.2954*10 ¹⁵	-34.748	0.5191	8.9369	1.1074
892.09	2.113*10 ¹⁵	-41.1852	0.6655	9.1446	1.2599

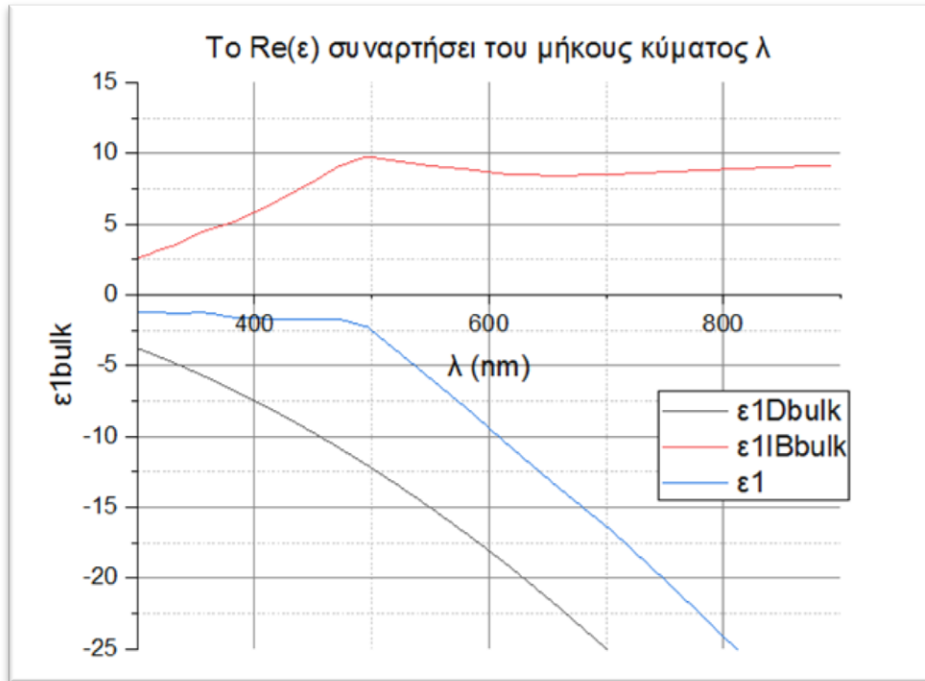
Τα διαγράμματα που ακολουθούν έχουν προκύψει από την επεξεργασία των δεδομένων των Πινάκων 4 και 5. Στο διάγραμμα που ακολουθεί φαίνεται η μιγαδική διηλεκτρική

σταθερά. Στον οριζόντιο άξονα βρίσκεται το πραγματικό ενώ στον κάθετο το φανταστικό μέρος της.

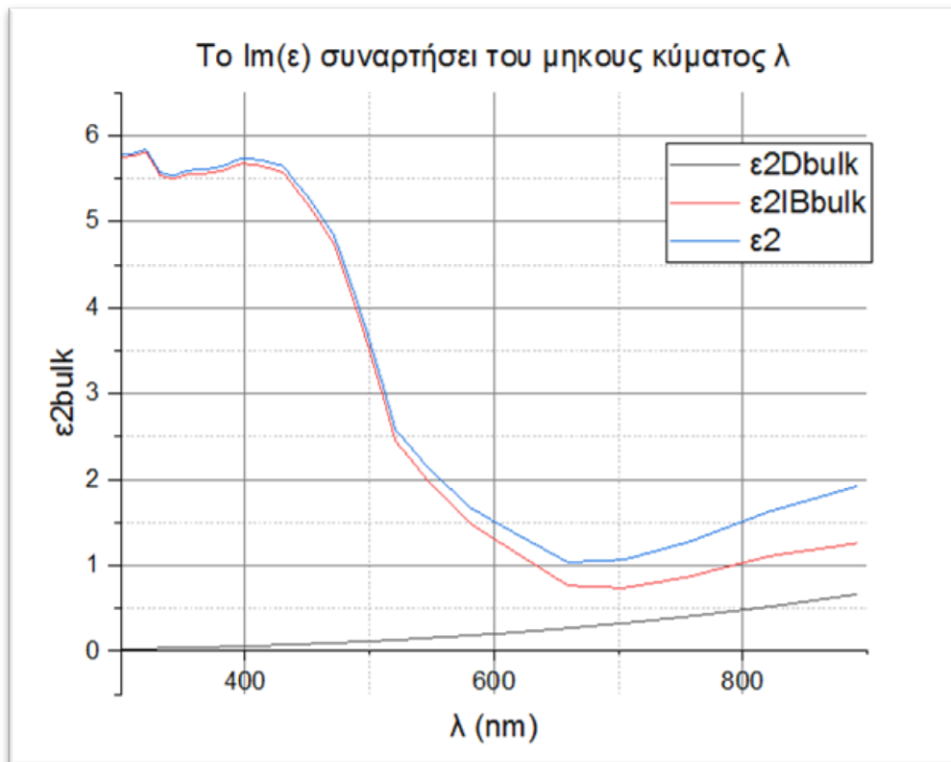


Εικόνα 25: Η μιγαδική διηλεκτρική σταθερά

Στα παρακάτω διαγράμματα, σύμφωνα με τα ίδια δεδομένα, έχουν σχεδιαστεί το πραγματικό και αντίστοιχα το φανταστικό μέρος της διηλεκτρικής σταθεράς ϵ . Πιο συγκεκριμένα, φαίνεται το πραγματικό μέρος της διηλεκτρικής σταθεράς, καθώς και η συνεισφορά των ελεύθερων αλλά και των δέσμιων ηλεκτρονίων ώστε να προκύψει τελικά το πραγματικό μέρος. Η ίδια διαδικασία έχει ακολουθηθεί και για τη δημιουργία του διαγράμματος για το φανταστικό μέρος.



Εικόνα 25: Το πραγματικό μέρος της μιγαδικής διηλεκτρικής σταθεράς.



Εικόνα 26: Το φανταστικό μέρος της μιγαδικής διηλεκτρικής σταθεράς.

6.2. Διηλεκτρική συνάρτηση του αερίου των ελεύθερων ηλεκτρονίων

Για ένα ευρύ φάσμα συχνοτήτων, οι οπτικές ιδιότητες των μετάλλων μπορούν να εξηγηθούν από ένα μοντέλο πλάσματος όπου νέφος ηλεκτρονίων αριθμητικής πυκνότητας n κινείται έναντι σταθερού υποβάθρου θετικών ιοντικών πυρήνων. Για αλκαλικά μέταλλα, το φάσμα αυτό εκτείνεται μέχρι την υπεριώδη ακτινοβολία, ενώ για ευγενή μέταλλα οι διαζωνικές μεταβάσεις περιορίζονται σε συχνότητες της ορατής περιοχής του φάσματος ακτινοβολίας.

Στο συγκεκριμένο μοντέλο δε λαμβάνονται υπ' όψιν λεπτομέρειες του δυναμικού πλέγματος και αλληλεπιδράσεις ηλεκτρονίου - ηλεκτρονίου. Αντίθετα, θεωρείται ότι ορισμένες πτυχές της δομής της ζώνης συμπεριλαμβάνονται στην ενεργή οπτική μάζα m_e κάθε ηλεκτρονίου.

Τα ηλεκτρόνια ταλαντώνονται σε συνάρτηση του εφαρμοζόμενου ηλεκτρομαγνητικού κύματος και η κίνησή τους αποσβένει λόγω κρούσεων που συμβαίνουν με χαρακτηριστική συχνότητα κρούσης $\gamma = 1/\tau$, όπου τ καλείται ο χρόνος χαλάρωσης των ελεύθερων ηλεκτρονίων.

Η απλή εξίσωση κίνησης ηλεκτρονίου πλάσματος που υπόκειται σε εξωτερικό ηλεκτρικό πεδίο γράφεται [55]:

$$m_e \ddot{\mathbf{r}} + m_e \gamma \dot{\mathbf{r}} = -e \mathbf{E} \quad (1)$$

όπου m_e και e , η ενεργός μάζα και το φορτίο των ελεύθερων ηλεκτρονίων. Αν υποθέσουμε αρμονική χρονική εξάρτηση για το ηλεκτρικό πεδίο $\mathbf{E} = \mathbf{E}_0 e^{-i\omega t}$ η εξίσωση κίνησης θα γίνει:

$$m_e \ddot{\mathbf{r}} + m_e \gamma \dot{\mathbf{r}} = -e \mathbf{E}_0 e^{-i\omega t} \quad (2)$$

και μια μερική λύση της εξίσωσης θα είναι της μορφής $\mathbf{r}(t) = \mathbf{r}_0 e^{-i\omega t}$.

Επίσης, ο όρος απόσβεσης γ δίνεται από την $\gamma = v_F/l$ όπου v_F η ταχύτητα Fermi και l η μέση ελεύθερη διαδρομή του ηλεκτρονίου, ανάμεσα σε δύο γεγονότα σκέδασης.

Το μιγαδικό πλάτος \mathbf{r}_0 ενσωματώνει τυχόν μετατοπίσεις φάσης ανάμεσα στα πεδία, και αποκρίνεται μέσω της: $\mathbf{r}(t) = \frac{e}{m(\omega^2 + i\gamma\omega)} \mathbf{E}(t)$.

Επειδή τα μετατοπισμένα ηλεκτρόνια συνεισφέρουν στην μακροσκοπική πόλωση, θα έχουμε: $P = -ner = -\frac{ne^2}{m(\omega^2 + i\gamma\omega)} E$, από την οποία και αν θέσουμε ως συχνότητα πλάσματος την: $\omega_p^2 = \frac{ne^2}{\epsilon_0 m}$

μπορούμε να φτάσουμε στην: $D = \epsilon_0 \left(1 - \frac{\omega_p^2}{\omega^2 + i\gamma\omega}\right) E$

Οπότε και καταλήγουμε στη διηλεκτρική συνάρτηση του αερίου ελεύθερων ηλεκτρονίων:

$$\epsilon(\omega) = 1 - \frac{\omega_p^2}{\omega^2 + i\gamma\omega} \quad (3)$$

Την οποία, μπορούμε να χωρίσουμε σε πραγματικό και μιγαδικό μέρος, μέσω της σχέσης:

$$\epsilon(\omega) = \epsilon_1(\omega) + \epsilon_2(\omega) = \left(1 - \frac{\omega_p^2}{\omega^2 + \gamma^2}\right) + i \left(\frac{\omega_p^2 \gamma}{(\omega^2 + \gamma^2)\omega}\right) = \left(1 - \frac{\omega_p^2 \tau^2}{\omega^2 \tau^2 + 1}\right) + i \left(\frac{\omega_p^2 \tau}{(\omega^2 \tau^2 + 1)\omega}\right) \quad (4)$$

Έτσι, τότε το πραγματικό μέρος $\epsilon_1(\omega)$ και το φανταστικό $\epsilon_2(\omega)$ θα είναι:

$$\epsilon_1(\omega) = \left(1 - \frac{\omega_p^2}{\omega^2 + \gamma^2}\right) = \left(1 - \frac{\omega_p^2 \tau^2}{\omega^2 \tau^2 + 1}\right) \quad (5)$$

$$\epsilon_2(\omega) = \left(\frac{\omega_p^2 \gamma}{(\omega^2 + \gamma^2)\omega}\right) = \left(\frac{\omega_p^2 \tau}{(\omega^2 \tau^2 + 1)\omega}\right) \quad (6)$$

Παρατηρείται ότι το πραγματικό μέρος της διηλεκτρικής σταθεράς είναι αρνητικό. Μια προφανής συνέπεια της συμπεριφοράς αυτής είναι το γεγονός ότι το φως, μπορεί να διεισδύσει σε ένα μέταλλο, μόνο σε πολύ μικρή έκταση, αφού η αρνητική διηλεκτρική σταθερά οδηγεί σε ένα ισχυρό φανταστικό μέρος του δείκτη διάθλασης, $n = \sqrt{\epsilon}$. Το φανταστικό μέρος της διηλεκτρικής σταθεράς περιγράφει τη διασπορά της ενέργειας, που σχετίζεται με την κίνηση των ηλεκτρονίων στο μέταλλο.

Για την περίπτωση συχνοτήτων $\omega < \omega_p$, τα μέταλλα διατηρούν το μεταλλικό χαρακτήρα τους, και ιδιαίτερα για συχνότητες κοντινές στην τιμή της ω_p το γινόμενο συχνότητας - χρόνου χαλάρωσης ($\omega\tau \gg 1$) είναι πολύ μεγαλύτερο της μονάδας οδηγώντας έτσι σε αμελητέα απόσβεση, δηλαδή :

$$\epsilon(\omega) = 1 - \frac{\omega_p^2}{\omega^2} \quad (7)$$

Σε αυτή την περίπτωση η $\epsilon(\omega)$ είναι κατά κύριο λόγο πραγματική και μπορεί να θεωρηθεί ως η διηλεκτρική συνάρτηση του μη αποσβενημένου πλάσματος ελεύθερων ηλεκτρονίων. Σημειώνεται ότι η συμπεριφορά των ευγενών μετάλλων σε αυτή την περιοχή συχνοτήτων είναι πολύ διαφορετική λόγω των διαζωνικών μεταβάσεων, οδηγώντας έτσι σε αύξηση της μιγαδικής διηλεκτρικής συνάρτησης ϵ_2 .

Όμως, για μικρές συχνότητες, το γινόμενο $\omega\tau$ είναι $\omega\tau \ll 1$, κάτι που έχει ως αποτέλεσμα το φανταστικό μέρος της διηλεκτρικής σταθεράς, να είναι πολύ μεγαλύτερο του πραγματικού μέρους. Τότε, ο δείκτης διάθλασης θα γίνει:

$$n^2 = \frac{\epsilon_1}{2} + \frac{1}{2}\sqrt{\epsilon_1^2 + \epsilon_2^2} \approx \frac{\epsilon_2}{2} = \frac{\tau\omega_P^2}{2\omega}, n = \sqrt{\frac{\tau\omega_P^2}{2\omega}} \quad (8)$$

Στην περιοχή αυτή τα μέταλλα είναι κυρίως απορροφητικά με συντελεστή απορρόφησης που δίνεται από την σχέση: $\alpha = \sqrt{\frac{2\tau\omega\omega_P^2}{c^2}} = \sqrt{2\omega\mu_0\sigma_0}$, όπου ως σ_0 η ειδική ηλεκτρική αγωγιμότητα συνεχούς ρεύματος: $\sigma_0 = \frac{n\tau e^2}{m_e} = \tau\omega_P^2\epsilon_0$

6.3. Διαζωνικές μεταβάσεις:

Αν και το μοντέλο των Drude και Sommerfeld δίνει αρκετά ακριβή αποτελέσματα για τις οπτικές ιδιότητες των μετάλλων στο υπέρυθρο, πρέπει να συμπληρωθεί με την απόκριση των δεσμευμένων ηλεκτρονίων στην ορατή περιοχή του φάσματος. Για παράδειγμα στον χρυσό, σε μήκος κύματος μικρότερο από $\sim 550 \text{ nm}$, το μετρούμενο φανταστικό μέρος της διηλεκτρικής συνάρτησης αυξάνεται πολύ πιο έντονα, όπως προέβλεπε η θεωρία Drude Sommerfeld. Αυτό συμβαίνει γιατί τα φωτόνια υψηλής ενέργειας μπορούν να ανεβάσουν ηλεκτρόνια των κατώτερων ζωνών, στη ζώνη αγωγιμότητας. Στην κλασική εικόνα, τέτοιες μεταβάσεις μπορούν να περιγραφούν με την πρόκληση της ταλάντωσης των δεσμευμένων ηλεκτρονίων. Δεσμευμένα ηλεκτρόνια σε μέταλλα υπάρχουν π.χ. σε κατώτερα κελύφη των μεταλλικών ατόμων. Εφαρμόζουμε την ίδια μέθοδο που χρησιμοποιήσαμε παραπάνω για τα ελεύθερα ηλεκτρόνια, για να περιγράψουμε την απόκριση των δεσμευμένων ηλεκτρονίων. Η εξίσωση κίνησης για ένα δεσμευμένο ηλεκτρόνιο θα είναι:

$$m \ddot{\mathbf{r}} + m\gamma\dot{\mathbf{r}} + a\mathbf{r} = e\mathbf{E}_0 e^{-i\omega t} \quad (1)$$

όπου m είναι η ενεργός μάζα των δεσμευμένων ηλεκτρονίων, η οποία είναι γενικά διαφορετική από την ενεργό μάζα ενός ελεύθερου ηλεκτρονίου σε ένα περιοδικό δυναμικό, γ είναι η σταθερά απόσβεσης, που αφορά κυρίως την απόσβεση λόγω ακτινοβολίας στην περίπτωση δεσμευμένων ηλεκτρονίων και a είναι η σταθερά ελατηρίου του δυναμικού που κρατά το ηλεκτρόνιο στη θέση του. Χρησιμοποιώντας την ίδια μερική λύση με πριν, βρίσκουμε την συνεισφορά των δεσμευμένων ηλεκτρονίων στη διηλεκτρική συνάρτηση.

$$\epsilon_{int}(\omega) = 1 + \frac{\tilde{\omega}_P^2}{(\omega_0^2 - \omega^2) - i\gamma\omega} \quad (2)$$

Κατ' αναλογία με την συχνότητα πλάσματος στο μοντέλο ελεύθερων ηλεκτρονίων έχουμε:

$$\tilde{\omega}_p = \left(\frac{\tilde{n}e^2}{m\epsilon_0} \right)^{\frac{1}{2}} \quad (3)$$

Χωρίζοντας τη διηλεκτρική συνάρτηση σε πραγματικό και φανταστικό μέλος θα έχουμε:

$$\epsilon_{int}(\omega) = 1 + \frac{(\omega_0^2 - \omega^2)\tilde{\omega}_p^2}{(\omega_0^2 - \omega^2) + \gamma^2\omega^2} + \frac{\gamma\omega\tilde{\omega}_p^2}{(\omega_0^2 - \omega^2)^2 + \gamma^2\omega^2} \quad (4)$$

6.4. Εντοπισμένα επιφανειακά πλασμόνια (LSP)

Τα επιφανειακά πολαριτόνια του πλασμονίου είναι διαδιδόμενα, διασκορπιστικά ηλεκτρομαγνητικά κύματα συζευγμένα με το πλάσμα ηλεκτρονίων ενός αγωγού στην διεπαφή του με διηλεκτρικό. Τα εντοπισμένα επιφανειακά πλασμόνια από την άλλη, είναι μη διαδιδόμενες διεγέρσεις των ηλεκτρονίων αγωγιμότητας των μεταλλικών νανοδομών, συζευγμένες με το ηλεκτρομαγνητικό πεδίο.

Αυτοί οι τρόποι ταλάντωσης προκύπτουν από το πρόβλημα σκέδασης ενός μικρού, μικρότερου του μήκους κύματος αγωγίμου νανοσωματιδίου, σε ένα ταλαντούμενο ηλεκτρομαγνητικό πεδίο. Η καμπύλη επιφάνεια του σωματιδίου ασκεί μια ενεργή δύναμη επαναφοράς στα κινούμενα ηλεκτρόνια, έτσι ώστε να μπορεί να προκύψει συντονισμός, οδηγώντας σε ενίσχυση πεδίου, τόσο μέσα όσο και έξω από το σωματίδιο. Αυτός ο συντονισμός ονομάζεται εντοπισμένο επιφανειακό πλασμόνιο (LSP).

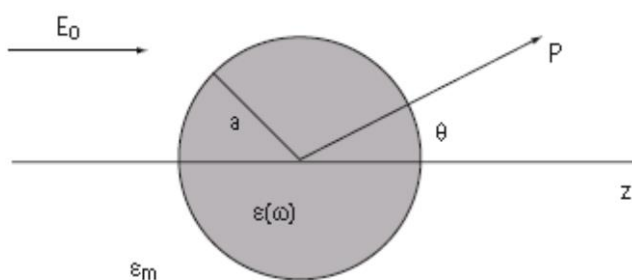
Μια άλλη συνέπεια της καμπύλης επιφάνειας είναι ότι οι συντονισμοί πλασμονίου μπορούν να διεγερθούν με άμεσο φωτισμό, σε αντίθεση με την διάδοση επιφανειακών πολαριτονίων πλασμονίου. Εξετάζοντας τη φυσική των εντοπισμένων επιφανειακών πλασμονίων, θα δούμε πρώτα την αλληλεπίδραση μεταλλικών νανοσωματιδίων με ένα ηλεκτρομαγνητικό κύμα για να φτάσουμε στην κατάσταση συντονισμού.

Για νανοσωματίδια από χρυσό και άργυρο ο συντονισμός βρίσκεται στην ορατή περιοχή του ηλεκτρομαγνητικού φάσματος. Συνέπεια αυτού είναι τα φωτεινά χρώματα που επιδεικνύουν τα σωματίδια, τόσο στο διαδιδόμενο, όσο και στο ανακλώμενο φως, που οφείλεται στην συντονισμένα ενισχυμένη σκέδαση και απορρόφηση.

6.5. Κανονικοί τρόποι ταλάντωσης μεταλλικών σωματιδίων μικρότερων του μήκους κύματος

Η αλληλεπίδραση ενός σωματιδίου μεγέθους d με το ηλεκτρομαγνητικό πεδίο μπορεί να αναλυθεί παίρνοντας ως δεδομένο ότι ισχύει $d \ll \lambda$, ότι δηλαδή το σωματίδιο είναι πολύ μικρότερο από το μήκος κύματος του φωτός στο περιβάλλον μέσο. Σε αυτή την περίπτωση, η φάση του αρμονικά ταλαντούμενου ηλεκτρομαγνητικού πεδίου είναι ουσιαστικά σταθερή ως προς τον όγκο του σωματιδίου έτσι ώστε να μπορεί κανείς να υπολογίσει τη χωρική κατανομή του πεδίου υποθέτωντας το απλοποιημένο πρόβλημα ενός σωματιδίου μέσα σε ηλεκτροστατικό πεδίο.

Αυτή η απλούστερη προσέγγιση του συνολικού προβλήματος σκέδασης περιγράφει τις οπτικές ιδιότητες των νανοσωματιδίων με διαστάσεις κάτω των 100nm [56].



Εικόνα 27: Ομογενής μεταλλική σφαίρα που βρίσκεται μέσα σε ηλεκτροστατικό πεδίο [57].

Όπως φαίνεται και στην Εικόνα 27, το πρόβλημα αφορά μια ομογενή ιστροπική σφαίρα ακτίνας a η οποία βρίσκεται μέσα σε ομογενές στατικό ηλεκτρικό πεδίο $\mathbf{E} = E_0 \hat{z}$. Το περιβάλλον μέσο είναι ιστροπικό και μη απορροφητικό, με διηλεκτρική σταθερά ϵ_m και οι δυναμικές γραμμές του πεδίου είναι παράλληλες στην διεύθυνση z , σε επαρκή απόσταση από την σφαίρα. Η διηλεκτρική απόκριση της σφαίρας περιγράφεται από τη διηλεκτρική συνάρτηση $\epsilon(\omega)$.

Στην ηλεκτροστατική προσέγγιση το εβδιαφέρον βρίσκεται στη λύση της εξίσωσης Laplace για το δυναμικό ($\nabla^2 \phi = 0$), από την οποία θα υπολογιστεί στη συνέχεια το ηλεκτρικό πεδίο ($\mathbf{E} = -\nabla \phi$). Λόγω της αζιμουθιακής συμμετρίας του προβλήματος, η γενική λύση θα είναι της μορφής:

$$\phi(r, \theta) = \sum_{l=0}^{\infty} (A_l r^l + B_l r^{-(l+1)}) P_l(\cos \theta) \quad (1)$$

όπου $P_l(\cos \theta)$ είναι τα πολυώνυμα Legendre τάξης l , και θ η γωνία ανάμεσα στο διάνυσμα θέσης \mathbf{r} στο σημείο P και τον άξονα z . Λόγω της απαίτησης τα δυναμικά να μένουν

πεπερασμένα στην πηγή, η λύση για τα δυναμικά, μέσα (ϕ_{in}) και έξω (ϕ_{out}) από την σφαίρα είναι:

$$\phi_{in} = -\frac{3\varepsilon_m}{\varepsilon+2\varepsilon_m}E_0r\cos\theta, \quad \phi_{out} = -E_0r\cos\theta + \frac{\varepsilon-\varepsilon_m}{\varepsilon+2\varepsilon_m}\frac{E_0}{r^2}a^3\cos\theta$$

Οι συντελεστές A_i , B_i , C_i , μπορούν να υπολογιστούν από τις αρχικές συνθήκες για $r = a$ και $r \rightarrow \infty$.

Το δυναμικό έξω από την σφαίρα περιγράφει την υπέρθεση του εφαρμοζόμενου πεδίου με αυτό του διπόλου που εντοπίζεται στο κέντρο του σωματιδίου.

Έτσι μπορούμε να ξαναγράψουμε το δυναμικό αυτό, με το να εισάγουμε την διπολική ροπή \mathbf{p} :

$$\phi_{out} = -E_0r\cos\theta + \frac{1}{4\pi\varepsilon_m\varepsilon_0r^3}\mathbf{p} \cdot \mathbf{r} \quad (2)$$

$$\mathbf{p} = 4\pi\varepsilon_m\varepsilon_0a^3\frac{\varepsilon-\varepsilon_m}{\varepsilon+2\varepsilon_m}\mathbf{E}_0 \quad (3)$$

Τότε φαίνεται ότι το εφαρμοζόμενο πεδίο εισάγει μια διπολική ροπή στο εσωτερικό της σφαίρας μεγέθους ανάλογο με το πλάτος του πεδίου. Αν εισάγουμε την πολωσιμότητα a , που καθορίζεται μέσω της σχέσης $\mathbf{p} = \varepsilon_m\varepsilon_0a\mathbf{E}_0$ καταλήγουμε στην: $a = 4\pi a^3\frac{\varepsilon-\varepsilon_m}{\varepsilon+2\varepsilon_m}$ (4).

Η εξίσωση αυτή περιγράφει τη μιγαδική πολωσιμότητα μιας μικρής σφαίρας, διαμέτρου μικρότερης του μήκους κύματος, στην ηλεκτροστατική προσέγγιση. Φαίνεται ότι η πολωσιμότητα υπόκειται μια συντονισμένη ενίσχυση υπό την συνθήκη ότι η ποσότητα $|\varepsilon + 2\varepsilon_m|$, είναι ελάχιστη κάτι το οποίο για την περίπτωση των μικρών ή αργά μεταβαλλόμενων $Im(\varepsilon)$ γύρω από τον συντονισμό, απλοποιείται στην:

$$Re(\varepsilon(\omega)) = -2\varepsilon_m \quad (5)$$

Η παραπάνω συνθήκη(Frohlich) εκφράζει την ισχυρή εξάρτηση της συχνότητας συντονισμού στο διηλεκτρικό περιβάλλον. Ο συντονισμός εμφανίζει μετατόπιση φάσης προς το ερυθρό και η ε_m αυξάνεται. Επομένως, τα μεταλλικά νανοσωματίδια είναι ιδανικές πλατφόρμες οπτικής ανίχνευσης των αλλαγών του δείκτη διάθλασης. Η κατανομή του ηλεκτρικού πεδίου $\mathbf{E} = -\nabla\phi$ υπολογίζεται από τα δυναμικά, ως εξής:

$$\mathbf{E}_{in} = \frac{3\varepsilon_m}{\varepsilon+2\varepsilon_m}\mathbf{E}_0 \quad (6) \quad \text{και} \quad \mathbf{E}_{out} = \mathbf{E}_0 + \frac{3n(\mathbf{n}\cdot\mathbf{p})-\mathbf{p}}{4\pi\varepsilon_m\varepsilon_0}\frac{1}{r^3} \quad (7)$$

Όπως είναι αναμενόμενο, ο συντονισμός στην a υπονοεί μια συντονισμένη ενίσχυση και των εσωτερικών και των διπολικών πεδίων. Σε αυτήν την ενίσχυση πεδίου στον συντονισμό πλασμονίου, βασίζονται πολλές από τις εξέχουσες εφαρμογές των μεταλλικών νανοσωματιδίων στις οπτικές συσκευές και στους οπτικούς αισθητήρες.

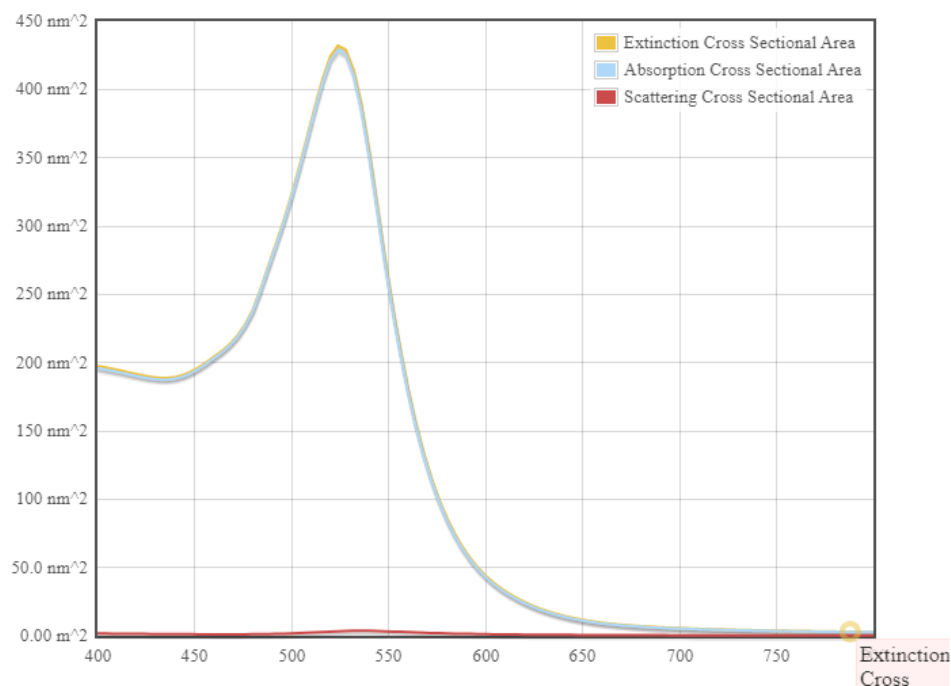
Πολύ πιο ενδιαφέρον να σημειωθεί είναι το γεγονός ότι συνέπεια της συντονιστικά ενισχυμένης πολωσιμότητας a είναι μια συνακόλουθη ενίσχυση της απόδοσης με την οποία ένα νανοσωματίδιο μετάλλου σκεδάζει και απορροφά το φως. Οι αντίστοιχες ενεργές διατομές για την σκέδαση C_{sca} και την απορρόφηση C_{abs} , είναι δυνατό να υπολογιστούν μέσω του διανύσματος Poynting:

$$C_{sca} = \frac{k^4}{6\pi} |\alpha|^2 = \frac{8\pi}{3} k^4 \alpha^6 \left| \frac{\varepsilon - \varepsilon_m}{\varepsilon + 2\varepsilon_m} \right| \quad (8)$$

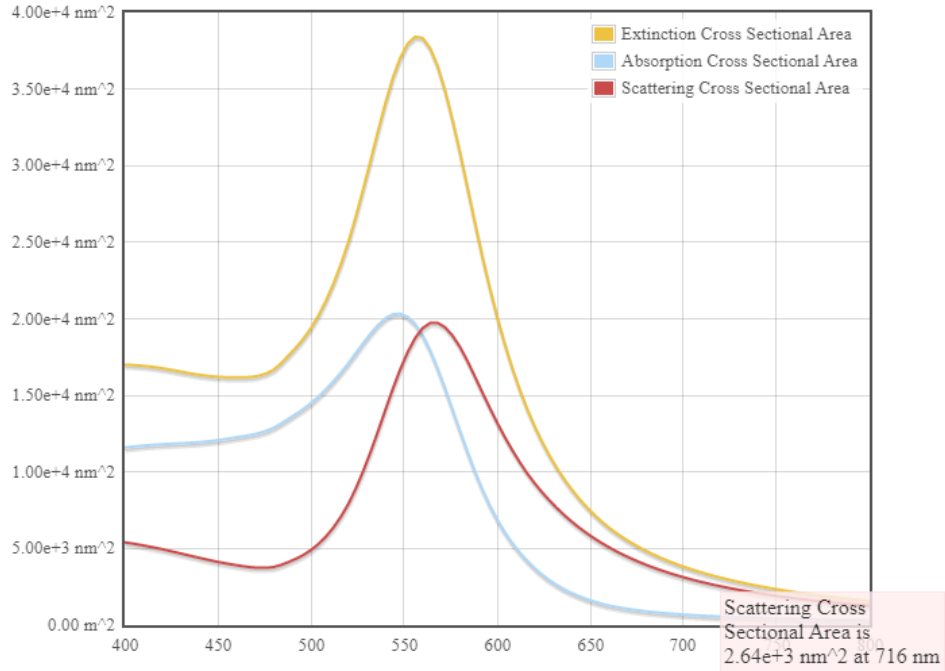
$$C_{abs} = k \text{Im}(a) = 4\pi k a^3 \text{Im} \left(\frac{\varepsilon - \varepsilon_m}{\varepsilon + 2\varepsilon_m} \right) \quad (9)$$

Για μικρά σωματίδια, με ακτίνα πολύ μικρότερη του μήκους κύματος ($a \ll \lambda$), η αποτελεσματικότητα της απορρόφησης, κλιμακώνεται με ένα παράγοντα a^3 και κυριαρχεί έναντι της αποτελεσματικότητας της σκέδασης, η οποία είναι ανάλογη με ένα παράγοντα a^6 .

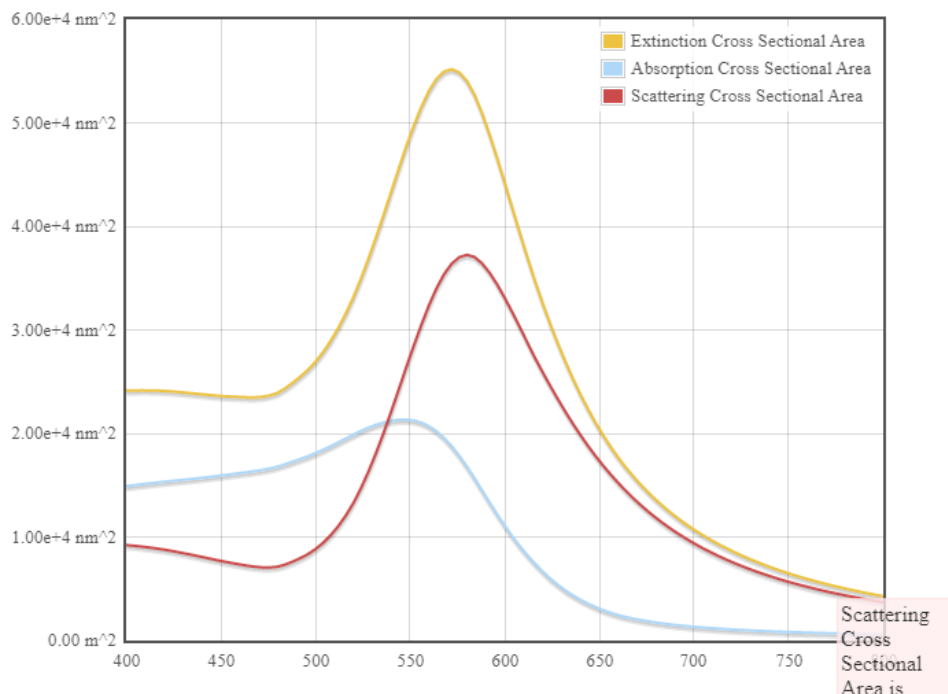
Ακολουθεί ένα παράδειγμα γραφικών παραστάσεων ενεργών διατομών σκέδασης, απορρόφησης και εξασθένισης για AuNPs, για διαφορετικές ακτίνες και δείκτη διάθλασης $n=1$. Τα παρακάτω γραφήματα (Εικόνες 28-30) έχουν προκύψει από τη χρήση του αυτόματου υπολογιστή της NanoComposix για τις ενεργές διατομές νανοσωματιδίων, όπου μπορεί κανείς να επιλέξει να φτιάξει το δικό του νανοσωματίδιο κάνοντας επιλογή του υλικού του πυρήνα και του περιβλήματος. Στη συνέχεια επιλέγοντας διαφορετικές τιμές ακτίνων (για $r=10\text{nm}$, $r=42\text{nm}$ και $r=50\text{nm}$) προκύπτουν οι γραφικές παραστάσεις των ενεργών διατομών σκέδασης, απορρόφησης και εξασθένισης [58]:



Εικόνα 28: Οι ενεργές διατομές εξασθένισης, απορρόφησης και σκέδασης νανοσωματιδίων χρυσού ακτίνας $r=10\text{nm}$ [58].



Εικόνα 29: Οι ενεργές διατομές εξασθένισης, απορρόφησης και σκέδασης νανοσωματιδίων χρυσού ακτίνας $r=42\text{nm}$ [58].



Εικόνα 30: Οι ενεργές διατομές εξασθένισης, απορρόφησης και σκέδασης νανοσωματιδίων χρυσού ακτίνας $r=50\text{nm}$ [58].

Στα παραπάνω διαγράμματα παρατηρείται ότι σε μικρή ακτίνα ($r=10\text{nm}$) η συνεισφορά της σκέδασης είναι μηδαμινή και ουσιαστικά η ενεργός διατομή της εξαφάνισης ταυτίζεται σχεδόν με αυτήν της απορρόφησης (Εικόνα 28). Όσο όμως μεγαλώνει η ακτίνα παρατηρείται ότι αρχίζει να μεγαλώνει η συνεισφορά της σκέδασης και να μικραίνει της απορρόφησης, κάτι που φαίνεται ξεκάθαρα στην εικόνα με ακτίνα 50nm (Εικόνα 30).

6.6. Θεωρία Mie

Η θεωρία της σκέδασης και της απορρόφησης της ακτινοβολίας από μια μικρή σφαίρα προβλέπει μια συντονισμένη ενίσχυση πεδίου που οφείλεται σε συντονισμένης πολωσιμότητας a , με δεδομένο ότι ικανοποιείται η συνθήκη του Frölich. Υπό αυτές τις συνθήκες, το νανοσωματίδιο συμπεριφέρεται ως ηλεκτρικό δίπολο, απορροφώντας και σκεδάζοντας ηλεκτρομαγνητικά πεδία, με συντονισμένο τρόπο. Αυτή η θεωρία του συντονισμού πλασμονίου διπόλου σωματιδίου ισχύει αυστηρά, μόνο για πολύ μικρά σωματίδια. Παρόλα αυτά, στην πράξη οι υπολογισμοί που περιγράφηκαν παραπάνω παρέχουν μια σχετικά καλή προσέγγιση για σφαιρικά ή ελλειψοειδή σωματίδια με διαστάσεις κάτω από 100nm , που φωτίζονται με ορατή ακτινοβολία στο κοντινό

υπέρυθρο. Ωστόσο, για σωματίδια μεγαλύτερων διαστάσεων, η προσέγγιση αυτή δεν ισχύει, λόγω σημαντικών αλλαγών φάσης του πεδίου πάνω στον όγκο των σωματιδίων και αν'αυτού απαιτείται ηλεκτροδυναμική προσέγγιση. Ο Mie το 1908 ανέπτυξε μια πλήρη θεωρία σκέδασης και απορρόφησης της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας από μια σφαίρα, προκειμένου να καταλάβει τα χρώματα των κολλοειδών σωματιδίων χρυσού σε διάλυμα. Η προσέγγισή του είναι γνωστή ως θεωρία Mie.

Για τη θεωρητική λύση, ο Mie επέλυσε τις εξισώσεις Maxwell για ένα επίπεδο ηλεκτρομαγνητικό κύμα, που χτυπά λείο σφαιρικό σωματίδιο, το οποίο είναι ενσωματωμένο σε ένα υγρό μέσο, με ένα πραγματικό δείκτη διάθλασης. Το σωματίδιο μπορεί να είναι μεταλλικό, ώστε να είναι απορροφητικό, και ο δείκτης διάθλασής του να είναι γενικά μιγαδικός αριθμός. Ο Mie εισήγαγε σύστημα σφαιρικών συντεταγμένων, χρησιμοποιώντας την αδιάστατη παράμετρο μεγέθους:

$$x = \frac{2\pi R}{\lambda_0} m \quad (1)$$

όπου R είναι η ακτίνα του σωματιδίου, m είναι ο πραγματικός δείκτης διάθλασης και λ_0 είναι το μήκος κύματος της προσπίπτουσας ακτινοβολίας.

Για τις λύσεις των ηλεκτρομαγνητικών πεδίων, ο Mie εισήγαγε τις αποδόσεις της εξασθένισης Q_{ext} , της απορρόφησης Q_{abs} , και της σκέδασης Q_{sca} , γνωστές και ως αποδόσεις Mie ενός σφαιρικού νανοσωματιδίου, με επιφάνεια πR^2 . Αυτές οι αποδόσεις είναι η ενεργός διατομή της απόσβεσης, της απορρόφησης και της σκέδασης, κανονικοποιημένη ανά μονάδα επιφανείας και δίνονται από τις ακόλουθες εκφράσεις:

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

$$Q_{sca} = \frac{\sigma_{sca}}{\pi R^2} = \frac{2}{x^2} \sum_{n=1}^{\infty} (2n+1) (|a_n|^2 + |b_n|^2) \quad (3)$$

$$Q_{abs} = Q_{ext} - Q_{sca} \quad (4)$$

Ενώ οι συντελεστές του αναπτύγματος προκύπτουν από τις παρακάτω σχέσεις:

$$a_n = \frac{\psi_n(x)\psi'_n(mx) - m\psi_n(mx)\psi'_n(x)}{\xi_n(x)\psi'_n(mx) - m\psi_n(mx)\xi'_n(x)} \quad \text{και} \quad b_n = \frac{m\psi_n(x)\psi'_n(mx) - \psi_n(mx)\psi'_n(x)}{m\xi_n(x)\psi'_n(mx) - \psi_n(mx)\xi'_n(x)}$$

όπου οι $\psi_n(x)$ και $\xi_n(x)$ αντιπροσωπεύουν τις συναρτήσεις Riccati - Bessel και περιγράφονται από τις ακόλουθες εκφράσεις:

$$\psi_n(x) = \sqrt{\frac{\pi x}{2}} J_{n+1/2}(x) \quad \text{και} \quad \xi_n(x) = \sqrt{\frac{\pi x}{2}} (J_{n+1/2}(x) + iY_{n+1/2}(x))$$

Οι συναρτήσεις $J(x)$ και $Y(x)$ είναι οι συναρτήσεις Bessel πρώτου και δεύτερου είδους αντίστοιχα.

6.7. Θεωρητική προσέγγιση σε πειράματα φωτοθερμίας με τη χρήση νανοσωματιδίων χρυσού

6.7.1. Εξίσωση Διάδοσης Θερμότητας

Η εξίσωση αγωγής της θερμότητας λύνεται αποσυναρμολογώντας την σε ένα ψευδο-σταθερό σύστημα στον τερματισμό της διαδικασίας θερμο-θεραπείας και μια παροδική μορφή που ανιχνεύει την εξέλιξη της θερμοκρασίας για διάφορα βάθη του ιστού σε ένα δεδομένο χρονικό πλαίσιο. Δεδομένου ότι τα πειράματα λαμβάνουν χώρα χρησιμοποιώντας προσομοιωτές ιστών (phantom), δε λαμβάνονται υπ' όψιν οι συνιστώσες μικροδιάχυσης. Ο στόχος έγκειται στην απόκτηση μιας σταθερής κατάστασης και μιας άλλης παροδικής εξίσωσης που διέπει τον ιστό, ώστε να φτάσουμε στις δυο ακραίες δυνατές λύσεις για την κατανομή της θερμοκρασίας μέσα στο σύστημα. Οι δυο εξισώσεις λύνονται ανεξάρτητα, ώστε να αποκτήσουμε μία ημι-αναλυτική λύση, η οποία τροποποιείται επιπλέον χρησιμοποιώντας θερμοκρασιακές ιδιότητες σταθμισμένου μέσου, για την απόκτηση θερμικού ιστορικού μέσα στον ιστό, κατά τη διάρκεια της διαδικασίας θέρμανσης με laser [59].

Για να υπολογίσουμε την αύξηση της θερμοκρασίας που προκαλείται στο δείγμα από την προσπίπτουσα δέσμη laser, χρησιμοποιούμε την εξίσωση διάδοσης θερμότητας υπό την εξής μορφή [60]:

$$\rho C_p \frac{\partial T}{\partial t} - \nabla(k\nabla T) = \dot{q}_v \quad (1)$$

Όπου T η θερμοκρασία, ρ η πυκνότητα του υλικού, C_p η θερμοχωρητικότητα υπό σταθερή πίεση, k η θερμική αγωγιμότητα και \dot{q}_v ογκομετρική πηγή θερμότητας που προκαλείται από το laser. Συγκεκριμένα για την περίπτωση που έχω θέρμανση με laser τότε ισχύει $\dot{q}_v = \alpha_0 I$ (2) όπου I η ένταση της προσπίπτουσας δέσμης και α_0 ο συντελεστής απορρόφησης του υλικού.

Για Γκαουσιανές δέσμες συγκεκριμένα, η ένταση I έχει χωρική κατανομή της μορφής [60]:

$$I(r, z) = I_0 \exp\left(-\frac{2r^2}{w^2}\right) \exp(-a_0 z) \quad (3)$$

Όπου I_0 είναι η μέγιστη ένταση στο σημείο εισόδου, και w η ακτίνα της δέσμης. Ο συντελεστής απορρόφησης α_0 συνδέεται με την πυκνότητα των νανοσωματιδίων ως εξής:

$$\alpha_0 = N\sigma_{\text{abs}} + a_m \quad (4)$$

Όπου N ο αριθμός των νανοσωματιδίων, σ_{abs} η διατομή απορρόφησης, a_m ο συντελεστής απορρόφησης του περιβάλλοντος μέσου.

Η διατομή απορρόφησης (σ_{abs}) υπολογίζεται από τη θεωρία Mie, ενώ ο συντελεστής απορρόφησης του μέσου (a_m) δε λαμβάνεται υπόψιν στους υπολογισμούς, καθώς η συνεισφορά στον ολικό συντελεστή απορρόφησης είναι μηδαμινή σε σχέση με τη συνεισφορά των νανοσωματιδίων.

Έτσι, η εξίσωση διάδοσης της θερμότητας γίνεται [60]:

$$\rho C_p \frac{\partial T(r, z, t)}{\partial t} - k \left(\frac{\partial^2}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \right) T(r, z, t) = I_0 a_0 \exp\left(-\frac{2r^2}{w^2}\right) \exp(-a_0 z) \quad (5)$$

Σημειώνεται, ότι πρόκειται για γραμμική εξίσωση, όπου η αύξηση της θερμοκρασίας είναι ανάλογη της μέγιστης έντασης της δέσμης και του συντελεστή απορρόφησης του υλικού.

Για παλμικά laser το I_0 αναπαριστά τη μέση ένταση της δέσμης, $I_0 = \frac{2\bar{P}}{\pi w^2}$ (6) καθώς ο ρυθμός επανάληψης του laser είναι σχετικά υψηλός. Στον τύπο (6) έχουμε \bar{P} τη μέση ισχύ του συστήματος laser. Η ακτίνα της δέσμης θεωρείται ότι παραμένει σταθερή αφού η δέσμη δεν είναι ισχυρά εντοπισμένη και το μήκος Rayleigh είναι πολύ μεγαλύτερο από το πάχος του δείγματος.

Η μέση θερμοκρασιακή αύξηση $\Delta T_{\text{avg}}(t)$ στην περιοχή ενδιαφέροντος υπολογίζεται:

$$\Delta T_{\text{avg}}(t) = \frac{\int_0^{t_e} \int_0^{z_e} [T(r, z, t) - T_0] 2\pi r dr dz}{\pi r_e^2 z_e} \quad (7)$$

Όπου r_e , z_e τα άνω άκρα των συντεταγμένων ακτίνας και ύψους αντίστοιχα, στην περιοχή ενδιαφέροντος.

6.7.2. Για λεπτά δείγματα:

Αν $\alpha_0 L \ll 1$, όπου L το πάχος του δείγματος, η συνιστώσα z είναι αμελητέα και τότε ισχύει:

$$\rho C_p \frac{\partial T(r, t)}{\partial t} - k \left(\frac{\partial^2}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \right) T(r, t) = I_0 a_0 \exp\left(-\frac{2r^2}{w^2}\right) \quad (8)$$

Υποθέτοντας ότι έχουμε φτάσει σε σταθερή κατάσταση, οπότε και ισχύει $\frac{\partial T(r, t)}{\partial t} = 0$ η παραπάνω εξίσωση θα γίνει μία 2^{ου} βαθμού συνήθης διαφορική εξίσωση:

$$\left(\frac{\partial^2}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{d}{dr}\right) = -\frac{I_0 a_0}{k} \exp\left(-\frac{2r^2}{w^2}\right) \quad (9)$$

Η οποία θα έχει συνοριακές συνθήκες $\frac{dT(r)}{dr} = 0$ και $T(r) = T_0$ για $r \rightarrow \infty$

$$\text{Τότε θα έχω τη λύση: } T(r) = T_0 - \frac{a_0 I_0 w^2}{8k} E_i\left(-\frac{2r^2}{w^2}\right) \quad (10)$$

Όπου $E_i(x)$ η εκθετική ολοκληρωτική συνάρτηση, $E_i(x) = -\int_{-x}^{\infty} \frac{e^{-t}}{t} dt$, οπότε η αλλαγή της θερμοκρασίας συναρτήσει της απόστασης από το κέντρο της δέσμης δίνεται από τον τύπο:

$$\Delta T(r) = -\frac{a_0 P_0}{4\pi k} E_i\left(-\frac{2r^2}{w^2}\right) \quad (12)$$

Από την παραπάνω εξίσωση, μπορεί να υπολογιστεί και η μέση αλλαγή θερμοκρασίας ΔT_{avg} για δίσκο με ακτίνα d γύρω από το κέντρο της δέσμης:

$$\Delta T_{avg} = \frac{\int_0^d \Delta T(r) 2\pi r dr}{\pi d^2} = \frac{a_0 P_0}{4\pi k} \left[\frac{1}{2} \frac{w^2}{d^2} \left(1 - e^{-\frac{2d^2}{w^2}}\right) + \Gamma\left(0, \frac{2d^2}{w^2}\right) \right] \quad (13)$$

Όπου $\Gamma(a, x) = \int_x^{\infty} t^{a-1} e^{-t} dt$ (συνάρτηση Γάμμα)

Τα λεπτά δείγματα παρουσιάζουν χαμηλές απώλειες ώστε η ένταση της δέσμης μπορεί να θεωρηθεί σταθερή κατά μήκος του δείγματος, και η θερμοκρασιακή κατανομή και η μέση θερμοκρασιακή διαφορά δίνονται από τις εξισώσεις (12),(13).

6.7.3. Για δείγματα με μεγαλύτερο πάχος:

Σε αντίθετη περίπτωση, για παχιά δηλαδή δείγματα, δεν μπορούμε να παραβλέψουμε την παράμετρο z , οπότε σε σταθερή κατάσταση θα ισχύει [59]:

$$\left(\frac{\partial^2}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} + \frac{\partial^2}{\partial z^2}\right) T(r, z) = -\frac{2P_0 a_0}{\pi w^2 k} \exp\left(-\frac{2r^2}{w^2}\right) \exp(-a_0 z) \quad (14)$$

Όσον αφορά τη χωρική μορφή της εξίσωσης, πρέπει να λάβουμε υπόψιν το μοντέλο σκέδασης φωτός-ιστού, όπου στον ιστό θεωρείται ότι επιτυγχάνεται μια σταθερή κατάσταση στο τέλος της θερμοθεραπείας με laser και όλα τα παροδικά φαινόμενα θεωρείται ότι είναι ανύπαρκτα. Έτσι, το σύστημα μεταδίδει απορροφούμενη ενέργεια, συμπεριφερόμενο ως σύστημα απλής σκέδασης. Η διαδικασία αυτή μειώνει την

πολυπλοκότητα της χωρικής εξίσωσης μεταφοράς. Μπορούμε να εκφράσουμε την κυρίαρχη εξίσωση για τη χωρική συνιστώσα ως εξής:

$$k\nabla^2 T + (a_0 I_0) \exp\left\{-\frac{r^2}{2\sigma^2 \exp(-\beta z)}\right\} \exp\{-(a_0 + \beta z)\} = 0 \quad (15)$$

Όπου:

I_0 η ένταση της δέσμης, a_0 ο συντελεστής απορρόφησης, β ο συντελεστής σκέδασης του ιστού και σ η τυπική απόκλιση που διέπει τη μείωση της έντασης εντός του διάφανου μέσου αντίστοιχα.

Τα μοντέλα σκέδασης για αλληλεπιδράσεις φωτός και ιστού διαφέρουν όσον αφορά στη φύση της διάδοσης του φωτός κατά μήκος του διαφανούς μέσου.

Η απλή σκέδαση λαμβάνει υπόψιν τη διάδοση των φωτονίων κατά μήκος της διεύθυνσης της δέσμης με σκέδαση προς τα εμπρός από τα μόρια του δείγματος, οδηγώντας έτσι σε παραγωγή θερμότητας λόγω απορρόφησης. Από την άλλη, το μοντέλο πολλαπλών σκεδάσεων περιλαμβάνει σκεδάσεις και προς τα εμπρός και προς τα πίσω από τα μόρια του μέσου, οδηγώντας σε ενισχυμένη αλληλεπίδραση των φωτονίων με τα μόρια του ιστού, και κατ' επέκταση σε αυξημένη παραγωγή θερμότητας από το μηχανισμό απορρόφησης και σκέδασης.

Η προσέγγιση αυτή περιλαμβάνει μη κατευθυντικά θερμικά φαινόμενα στον ιστό του δείγματος, ώστε να αποκτήσουμε μια ημι-αναλυτική λύση για την εξίσωση.

Η ακτινική χωρική συνιστώσα « r » περιλαμβάνει τις συνιστώσες x, y της θέσης και ελαττώνεται σε 0.

Υποθέτοντας ισοτροπική θερμική αγωγιμότητα για τον ιστό του προσομοιωτή ιστού κατά μήκος του βάθους του, η εξίσωση θα γίνει [59]:

$$\frac{d^2 T}{dz^2} + \left(\frac{a_0 I_0}{k}\right) \exp\{-(a_0 + \beta)z\} = 0 \quad (16)$$

Πρόκειται για 2^{ου} βαθμού συνήθη διαφορική εξίσωση και λύνεται χρησιμοποιώντας συνοριακές συνθήκες για τις οποίες το σύστημα λαμβάνει σταθερή κατάσταση, πχ. στο τέλος της θερμο-θεραπείας ($t=t_f$), όπου επιβάλλουμε στην επιφάνεια μία συνθήκη ορίου θερμοκρασίας τύπου Dirichlet, ($T_{surf}, t=t_f$) Σε περιπτώσεις που απαιτούνται δεδομένα θερμοκρασίας σε οποιοδήποτε ενδιάμεσο χρονικό πλαίσιο, κατά τη διάρκεια της θέρμανσης, το συγκεκριμένο χρονικό πλαίσιο θεωρείται ως t_i ώστε να ληφθεί η λύση που ψάχνουμε. Επιπλέον, στην περίπτωση που μελετούμε έναν ιστό, η διάχυτη μεταφορά θερμότητας σε πολύ μεγάλο βάθος θεωρείται αμελητέα κατά τη διάρκεια της

θερμοθεραπείας. Έτσι, επιβάλλεται στον προσομοιωτή ένας αδιαβατικός ψευδο-οριακός όρος, ώστε καθώς τα όρια του βάθους τείνουν στο άπειρο η θερμική βαθμίδα να φθίνει κατά μήκος του βάθους. Συνεπώς, η εξίσωση (16) εκφράζεται:

$$T_s(z, t = t_f) = T_{surf} + \left[\frac{a_0 I_0}{k(a_0 + \beta)^2} \right] \{1 - \exp(-(a_0 + \beta)z)\} \quad (17)$$

Η σταθερή συνιστώσα, όταν εκτιμάται στο χρόνο που αντιστοιχεί στο τέλος της θερμοθεραπείας, με την επιφανειακή θερμοκρασία σε εκείνο το χρονικό πλαίσιο ως τη μοναδική πειραματική τιμή εισόδου, αποδίδει το χωρικό ψευδο-θερμικό ιστορικό μέσα στον προσομοιωτή ιστού σε εκείνη τη χρονική στιγμή.

Η χρονική διακύμανση της θερμοκρασίας κάτω από την επιφάνεια του προσομοιωτή αξιολογείται από την παροδική ανάλυση της εξίσωσης ενέργειας (1). Η αρχική αυτή εξίσωση μοντελοποιείται ώστε να μιμηθεί σύστημα στο οποίο το θερμικό κύμα ταξιδεύει μόνο λόγω θέρμανσης με laser και η προοδευτική διάχυση κατά το βάθος (κατά μήκος του χώρου) θεωρείται απύσχα. Για ένα τέτοιο σύστημα, οι χωρικές θερμικές βαθμίδες εξαφανίζονται και η παροδική εξίσωση εκφράζεται ως:

$$\rho C_p \frac{dT}{dt} - (a_0 I_0) \exp\left\{-\frac{r^2}{2\sigma^2 \exp(-\beta z)}\right\} \exp(-a_0 z) \{1 - \exp(-\beta z)\} = 0 \quad (18)$$

Η παραπάνω μορφή της εξίσωσης δείχνει ότι μέσω αυτής μπορούμε να παρακολουθήσουμε τη θερμο-εξέλιξη ενός συγκεκριμένου σημείου μέσα στον ιστό και επομένως η διαδικασία της θερμικής μεταφοράς δεν διέπεται αποκλειστικά από την απορρόφηση. Ο ιστός διαθέτει δικές του οπτο-θερμικές ιδιότητες, και συμμετέχει επίσης στη διαδικασία της σκέδασης της απορροφούμενης προσπίπτουσας ακτινοβολίας στις γύρω περιοχές αλλά και κατά την κατεύθυνση της ακτινοβολούσας πηγής, οδηγώντας σε ένα φαινόμενο το οποίο ονομάζεται πολλαπλή σκέδαση, που με τη σειρά του οδηγεί στο σχηματισμό μίας υπο-επιφανειακής ζώνης μέγιστων θερμοκρασιών. Ο όρος που προκαλείται από το laser στην εξίσωση (18), μοντελοποιείται με βάση τις οπτικές παραμέτρους για τον ιστό, ώστε να ενσωματώνει το φαινόμενο της πολλαπλής σκέδασης. Αντίστοιχα με τη χωρική εξίσωση, η συνιστώσα της διαχεόμενης θερμότητας στην ακτινική διεύθυνση δε λαμβάνεται υπόψιν, οδηγώντας στην τελική μορφή της παροδικής εξίσωσης:

$$\frac{dT}{dt} - \left(\frac{a_0 I_0}{\rho C_p} \right) \exp(-a_0 z) \{1 - \exp(-\beta z)\} = 0 \quad (19)$$

Η εξίσωση αυτή λύνεται με βάση τη θερμοκρασία του ιστού ακριβώς πριν την αρχή της θερμοθεραπείας, η οποία λαμβάνεται ως πρώτη αρχική συνθήκη (T_i). Η λύση για τη θερμική εξέλιξη σε οποιοδήποτε βάθος z_c μέσα στον ιστό μπορεί να εκφραστεί ως:

$$T_T(z = z_c, t) = T_i + \left[\left(\frac{a_0 I_0}{\rho C_p} \right) \exp(-a_0 z) \{1 - \exp(-\beta z)\} \right] t \quad (20)$$

Όπου t η διάρκεια της θερμοθεραπείας.

Οι εξισώσεις (17),(20) μας δίνουν τη θερμοκρασία κατά μήκος του βάθους για μια συγκεκριμένη χρονική στιγμή, και την εξέλιξη της θερμοκρασίας συναρτήσει του χρόνου για συγκεκριμένο βάθος αντίστοιχα. Όταν οι δυο αυτές εξισώσεις συσσωματωθούν αποτελεσματικά μπορούν να παρέχουν το πλήρες θερμικό ιστορικό του ιστού, για οποιοδήποτε βάθος και οποιαδήποτε διάρκεια θερμότητας έχοντας ως δεδομένα την αρχική θερμοκρασία του ιστού και τη θερμοκρασία στην επιφάνεια του ιστού για κάποιο συγκεκριμένο στιγμιότυπο.

Όμως, αυτή η μεθοδολογία είναι ημι-αναλυτική και οι δυο αυτές λύσεις δεν μπορούν να εξισωθούν. Αντ' αυτού, ένας σταθμισμένος μέσος όρος με θερμο-φυσικές ιδιότητες έχει βρεθεί να παρέχει ακριβείς προβλέψεις:

$$T(z, t = t_f) = \frac{T_s(z, t = t_f)B_i + T_T(z = z_c, t)F_0}{B_i + F_0} \quad (21)$$

B_i και F_0 οι αριθμοί Biot και Fourier που συνδέονται με τη διαδικασία διάδοσης θερμότητας στον ιστό. Οι δυο αδιάστατες παράμετροι καθορίζονται με βάση τη χαρακτηριστική κλίμακα μήκους του ιστού (για κυλινδρικό δείγμα, το μήκος είναι το $1/6$ της διαμέτρου του κυλίνδρου) και το χαρακτηριστικό χρόνο, ο οποίος θεωρείται η διάρκεια της θέρμανσης.

Το θερμικό ιστορικό σε μοντέλο διαφανούς μαλακού ιστού εμφανίζει αντίθετα χαρακτηριστικά όπου η ζώνη αιχμής κορυφής σχηματίζεται σε υπο-επιφανειακές περιοχές και όχι στην επιφάνεια. Αυτό συμβαίνει λόγω του φαινομένου της πολλαπλής σκέδασης από το υλικό του ιστού.

Το συγκεκριμένο μοντέλο χρησιμοποιείται ώστε να προβλέψουμε επιτυχώς το φαινόμενο. Παρ'όλα αυτά, η ικανότητα πρόβλεψής του, περιορίζεται σε βάθη που ίσα που προσπερνούν την περιοχή αιχμής της θερμοκρασίας. Όσο το βάθος αυξάνει πέρα από την περιοχή μέγιστης αιχμής, το μοντέλο προβλέπει υψηλότερες τιμές θερμοκρασίας σε σύγκριση με τα πειραματικά δεδομένα. Αυτή η ανωμαλία εξηγείται με βάση τη θεωρία της πολλαπλής σκέδασης και την απλοϊκή φύση του προτεινόμενου μοντέλου.

Η εμφάνιση της αιχμής στη θερμοκρασία της διεπιφάνειας συμβαίνει λόγω αλληλεπίδρασης της εμπρός και πίσω σκέδασης. Όσο αυξάνεται το βάθος κάτω από την επιφάνεια, το φαινόμενο της πίσω σκέδασης αυξάνεται λόγω του αυξημένου πληθυσμού των μορίων του μέσου, που συναντούν τα φωτόνια, και συνεπώς η θερμοκρασία αυξάνεται. Παρ'όλα αυτά, με το βάθος, η απορρόφηση μειώνεται λόγω της εξασθένησης της

έντασης και της απορρόφησης στις ακτινικές διαστάσεις, και συνεπώς το διαθέσιμο ποσό ενέργειας για τη σκέδαση μειώνεται.

Στη ζώνη αιχμής τα δυο φαινόμενα συγκλίνουν για να φτάσουν στο βέλτιστο, οδηγώντας στο σχηματισμό της αιχμής της θερμοκρασίας. Πέρα από αυτή, την περιοχή, η διαθέσιμη ενέργεια διασπείρεται στα όρια όπου η σκέδαση δε μπορεί να κυριαρχήσει και η θερμοκρασία μειώνεται απότομα.

6.8. Πλασμονικές νανοδομές και laser:

Κατά τη διάρκεια της θερμικής εναπόθεσης με χρήση laser, η διεισδυτικότητα των φωτονίων στη μαλακή ύλη είναι συνάρτηση των χαρακτηριστικών οπτικής απόκρισης του υλικού του ιστού. Ανάμεσα σε άλλες οπτικές ιδιότητες, οι συνιστώσες σκέδασης και απορρόφησης του υλικού είναι υψίστης σημασίας για τη θέρμανση που βασίζεται σε ευθυγραμμισμένες δέσμες. Οι δυο ιδιότητες αυτές μπορούν να συντονιστούν στα απαιτούμενα μεγέθη με την προσθήκη οπτικά ανταποκρινόμενων υλικών, όπως πλασμονικές νανοδομές. Οι νανοδομές αυτές, αλληλεπιδρούν με τα προσπίπτοντα φωτόνια και λόγω του συντονισμού των επιφανειακών πλασμονίων από την επιφάνεια του ηλεκτρονιακού νέφους, οδηγούμαστε σε υψηλά συγκεντρωμένη, εντοπισμένη παραγωγή θερμότητας, η οποία μέσω μεταγενέστερης απορρόφησης και σκέδασης οδηγεί σε υψηλότερες θερμοκρασίες μέσα στη μαλακή ύλη, για την ίδια διάρκεια και ισχύ ακτινοβολίας [59].

Με δεδομένο ότι τα χαρακτηριστικά της απορρόφησης της NIR ακτινοβολίας για τέτοιου είδους μιμητές ιστού ($\sim 40\text{m}^{-1}$), είναι σχεδόν μια τάξη μεγέθους κάτω σε σύγκριση με το συντελεστή σκέδασης ($\sim 530\text{m}^{-1}$), η πρόσθεση νανοδομών για την προοπτική αύξησης της οπτο-θερμικής αποδοτικότητας είναι μία δημοφιλής ερευνητικά μεθοδολογία, στο πεδίο της πλασμονικής φωτοθερμικής θεραπείας.

Με την πρόσθεση πλασμονικών νανοδομών ενισχύεται η απορρόφηση του μιμητή του ιστού, οδηγώντας σε υψηλότερη παραγωγή ενέργειας. Παρ'όλα αυτά η συνιστώσα της σκέδασης παραμένει πάνω - κάτω ίση με τον ιστό χωρίς νανοδομές. Η ενισχυμένη συνιστώσα απορρόφησης οδηγεί σε υψηλότερη παραγωγή θερμότητας μέσα στον ιστό, οδηγώντας σε υψηλότερες θερμοκρασίες στην υπο-επιφάνεια. Επίσης, η ενισχυμένη αύξηση της θερμοκρασίας οδηγεί σε αλλαγή της ζώνης μεγίστου προς την επιφάνεια.

Συγκεκριμένα, πλασμονικά νανοσωματίδια από ευγενή μέταλλα ξεχωρίζουν από τις υπόλοιπες νανοδομές λόγω του φαινομένου του συντονισμού επιφανειακών πλασμονίων (SPR) στις αρχές του οποίου έχουμε ήδη αναφερθεί. Νανοσωματίδια χρυσού (AuNPs) απορροφούν φως εκατομμύρια φορές ισχυρότερα από τα μόρια οργανικής βαφής. Σχεδόν

το 100% του απορροφούμενου φωτός μετατρέπεται σε θερμότητα μέσω των μη ακτινοβολητικών διεργασιών που θα περιγραφούν στη συνέχεια [61].

6.9. Μη ακτινοβολητικές διαδικασίες:

Τα AuNPs μπορούν να μετατρέψουν το απορροφούμενο φως σε θερμότητα μέσα από μια σειρά μη ακτινοβολητικών διεργασιών. Αυτή η διαδικασία μετατροπής της ενέργειας ξεκινάει με την ταχεία απώλεια φάσης των συνεκτικά διεγερμένων ηλεκτρονίων μέσω συγκρούσεων ηλεκτρονίου-ηλεκτρονίου που οδηγούν σε ηλεκτρόνια πλήρωσης με θερμοκρασίες τόσο υψηλές, της τάξης των 1000 °K. Τότε το ηλεκτρόνιο περνάει την ενέργειά στο φωνόνιο, μέσω αλληλεπιδράσεων φωνονίου-ηλεκτρονίου (της τάξης των ~0.5 – 1ps, έχοντας ως αποτέλεσμα ένα θερμικό πλέγμα με θερμοκρασία της τάξης μερικών δεκάδων βαθμών [61].

Ανάλογα με το περιεχόμενο της θερμικής ενέργειας μπορούν να συμβούν τρεις διαδικασίες [61]:

1. Το πλέγμα κρύνει μεταφέροντας τη θερμότητά του στο περιβάλλον μέσο με χαλάρωση φωνονίου-φωνονίου. Έτσι, έχουμε ως αποτέλεσμα τη θέρμανση του περιβάλλοντος μέσου. Τέτοιου είδους γρήγορη μετατροπή ενέργειας χρησιμοποιείται για επαρκή θέρμανση φυσικά απορροφούμενων ή χημικά προσδεμένων καρκινικών κυττάρων, χρησιμοποιώντας συγκεκριμένο μήκος κύματος φωτός που επικαλύπτει τη ζώνη απορρόφησης του συντονισμού επιφανειακών πλασμονίων.
2. Το πλέγμα περιέχει θερμότητα αρκετή ώστε να προκαλέσει λιώσιμο του σωματιδίου. Το πλέγμα θερμαίνεται από τα ηλεκτρόνια ενώ ψύχεται από το περιβάλλον μέσο. Αν ο ρυθμός θέρμανσης είναι πιο γρήγορος από το ρυθμό ψύξης συσσωρεύεται μεγάλο ποσό θερμότητας στο πλέγμα, επαρκές για να οδηγήσει σε αλλαγή της δομής του σωματιδίου, όπως λιώσιμο ή θρυμματισμός του σε νανο-δευτερόλεπτα.
3. Η θερμότητα του πλέγματος είναι επαρκής για να έχουμε ως αποτέλεσμα αφαίρεση σωματιδίων σε εκατοντάδες femtosecond.

Για να χρησιμοποιηθεί η παραγόμενη θερμότητα για τη θεραπεία του καρκίνου, πρέπει να κυριαρχεί η πρώτη διαδικασία, η οποία πραγματοποιείται με τη χρήση συνεχούς laser για να επιτρέπεται η απαγωγή θερμότητας από τα σωματίδια στο περιβάλλον μέσο. Υψηλής ενέργειας παλμικό laser οδηγεί σε αλλαγή της δομής του σωματιδίου και εκτομή λόγω της γρήγορης δημιουργίας μεγάλου ποσού θερμότητας με υψηλή ένταση παλμών laser σε μικρό χρονικό διάστημα.

Κεφάλαιο 7 Μαθηματική προσομοίωση της φωτοθερμικής δράσης σε συνδυασμό με φωτοδυναμική θεραπεία

7.1. Αναζήτηση θερμικών και οπτικών παραμέτρων

Στα πλαίσια της έρευνας που πραγματοποιούσε στο εργαστήριο «Οπτοηλεκτρονική, laser και εφαρμογές» ο τότε υποψήφιος διδάκτορας Γεώργιος Καρελιώτης, συνεργαστήκαμε σε μια προσπάθεια να προσομοιωθεί η αύξηση της θερμοκρασίας τοπικά σε όγκο τύπου 4T1, κατά τη διάρκεια φωτοδυναμικής θεραπείας. Από την σχετική έρευνα προέκυψε μια εργασία που υποβάλλαμε και παρουσίασε ο Δρ. Γεώργιος Καρελιώτης στο “XXI International Conference and School on Quantum Electronics”, με τίτλο “Assessing temperature increase during photodynamic therapy: a simulation model” [62]. Το άρθρο αυτό αφορά τη δημιουργία ενός υπολογιστικού μοντέλου/εφαρμογής με τη χρήση του λογισμικού Comsol Multiphysics. Σκοπός της εφαρμογής αυτής είναι να χρησιμοποιείται στον προγραμματισμό της φωτοδυναμικής θεραπείας για την αντιμετώπιση του καρκίνου, καθώς λαμβάνει ως εισόδους διάφορες παραμέτρους, όπως η ισχύς του laser, η ακτίνα της δέσμης, ο χρόνος ακτινοβολήσης και η θερμοκρασία του σώματος, και επιστρέφει τη μέγιστη θερμοκρασία του σώματος και την ακτινοβολία, αλλά και γραφική απεικόνιση αυτών, σε περιβάλλον τριών διαστάσεων. Με αυτόν τον τρόπο ο χρήστης μπορεί να επιλέξει ο ίδιος τις τιμές των παραμέτρων του πειράματος, και στη συνέχεια να λάβει πέραν των προβλέψεων του μοντέλου και την αναμενόμενη σχηματική απεικόνιση.

Στα πλαίσια αυτά αναζητήσαμε ορισμένες τιμές για τη δημιουργία του μοντέλου. Πρόκειται για τις τιμές κάποιων παραμέτρων, απαραίτητων για τη δημιουργία του υπολογιστικού μοντέλου που δημιουργήθηκε, όπως η θερμοχωρητικότητα, η θερμική αγωγιμότητα, η πυκνότητα και ο συντελεστής απορρόφησης. Επιπλέον, οι τιμές αυτών των μεγεθών αναζητήθηκαν για όλα τα είδη ιστών που περιελάμβανε το μοντέλο. Πρόκειται για το μοντέλο ενός ποντικού, το οποίο διαθέτει δέρμα, μύες, οστά και βέβαια τον όγκο 4T1 ο οποίος μελετάται. Από την αναζήτηση αυτή προέκυψε ο Πίνακας 6.

Πίνακας 6: Συγκεντρωτικός πίνακας οπτικών και θερμικών παραμέτρων

ΙΣΤΟΣ	Θερμοχωρητικότητα $C_p \left(\frac{J}{kg \cdot K}\right)$	Θερμική αγωγιμότητα $k \left(\frac{W}{m \cdot K}\right)$	Πυκνότητα $\rho \left(\frac{kg}{m^3}\right)$	Συντελεστής απορρόφησης $\mu_a (cm^{-3}) - 625nm$	Συντελεστής απορρόφησης $\mu_a (cm^{-1}) - 660nm$
ΜΥΣ	3830 [63]	0.48 [63]	1060 [64]	0.43 [65]	0.38 [65]
ΔΕΡΜΑ	2291 [66]	0.58 [66]	1180 [66]	0.33	0.20
ΟΓΚΟΣ 4T1	4200 [66]	0.561 [66]	1150 [66]	0.94	0.76
ΟΣΤΟ		0.410-0.630 [67]	1145 [68]	0.55	0.50
ΝΕΡΟ	4.18J/cm ³ /K[63]	0.6 [63]		0.2834(m ⁻¹)[69]	0.41(m ⁻¹)[69]

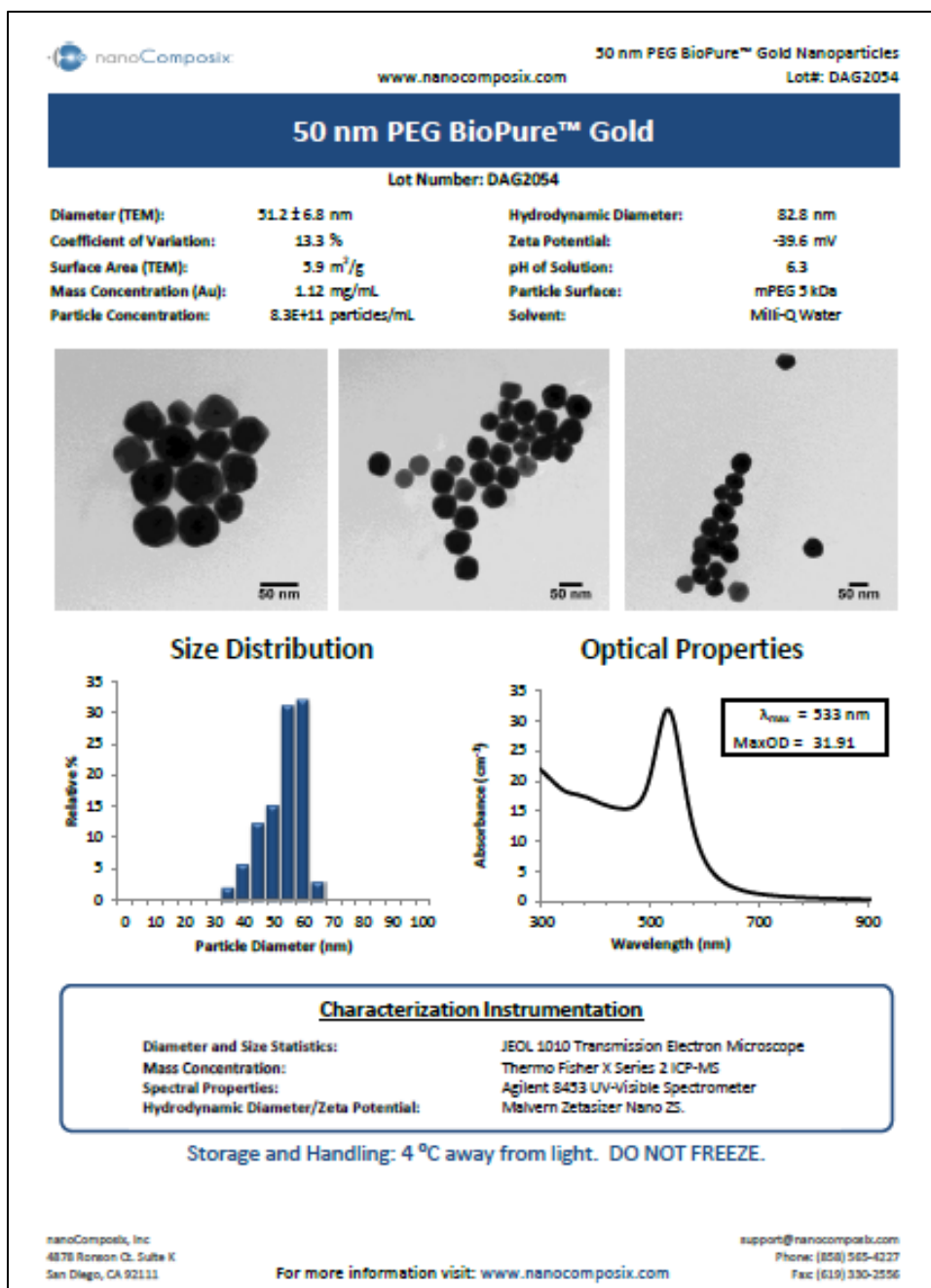
Σημειώνεται ότι παρ'όλο που στο υπολογιστικό μοντέλο γίνονταν χρήση laser με μήκος κύματος $\lambda=625\text{nm}$, έγινε αναζήτηση και για την περίπτωση χρήσης laser μήκους κύματος $\lambda=660\text{nm}$. Επιπλέον, η αναζήτηση αφορούσε στην εύρεση των παραμέτρων για ανθρώπινους ιστούς, όμως κάτι τέτοιο δεν ήταν πάντοτε εφικτό, γι αυτό και στην περίπτωση της θερμικής αγωγιμότητας σε οστό, η τιμή αφορά τα οστά ποντικού και όχι ανθρώπου.

7.2. Μελέτη απορρόφησης διαφορετικών νανοσωματιδίων χρυσού

Στα πλαίσια της μεταφοράς του υπολογιστικού μοντέλου που ανέπτυξε ο Δρ. Γ. Καρελιώτης σε *in vivo* πείραμα [70], η δική μου ενασχόληση αφορούσε στη μελέτη των διαφόρων τύπων νανοσωματιδίων χρυσού που μπορούν να χρησιμοποιηθούν. Από την έρευνα αυτή προέκυψαν τα αποτελέσματα στις Εικόνες 32-36.

Στην επίσημη ιστοσελίδα της εταιρίας NanoComposix υπάρχουν διαθέσιμα διάφορα είδη νανοσωματιδίων χρυσού προς αγορά. Οι επιλογές είναι πολλές, ως προς τη σειρά, το σχήμα των νανοσωματιδίων, την ακτίνα τους και τη μορφή τους (υγρή ή ξηρή). Η έρευνα περιορίστηκε σε συμπαγείς νανοσφαίρες χρυσού, από τέσσερις διαφορετικές σειρές (BioPure, BioReady, EcoNix και NanoXact) έτσι ώστε να υπάρχει μια πιο σφαιρική εικόνα.

Κάθε τύπος νανοσωματιδίου χρυσού και για κάθε διαφορετική ακτίνα, συνοδεύεται από ένα Πιστοποιητικό Ανάλυσης, ή Certificate of Analysis όπως καλείται από την εταιρία. Παράδειγμα ενός τέτοιου πιστοποιητικού είναι η Εικόνα 31.



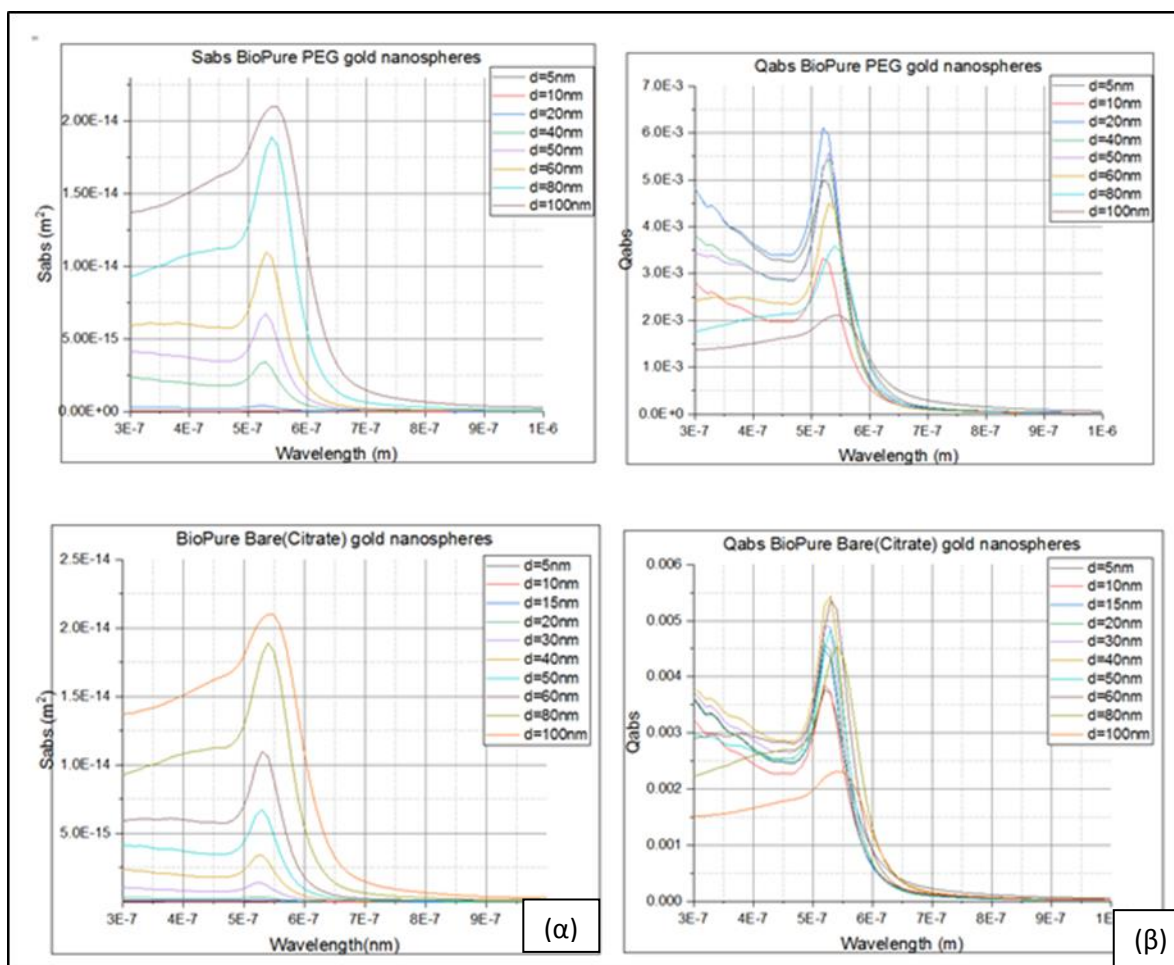
Εικόνα 31: BioPure PEG gold nanospheres (50nm) – Certificate of Analysis [71].

Από τα πιστοποιητικά για κάθε τύπο νανοσωματιδίου χρυσού και κάθε διαθέσιμη ακτίνα, συλλέχθηκαν τα εξής δεδομένα: Η διάμετρος του κάθε AuNP, το μήκος κύματος (λ_{max}) για το οποίο η απορρόφιση μεγιστοποιείται, η συγκέντρωση των νανοσωματιδίων ($N_{particle}$) και η διατομή απορρόφησης (S_{abs}).

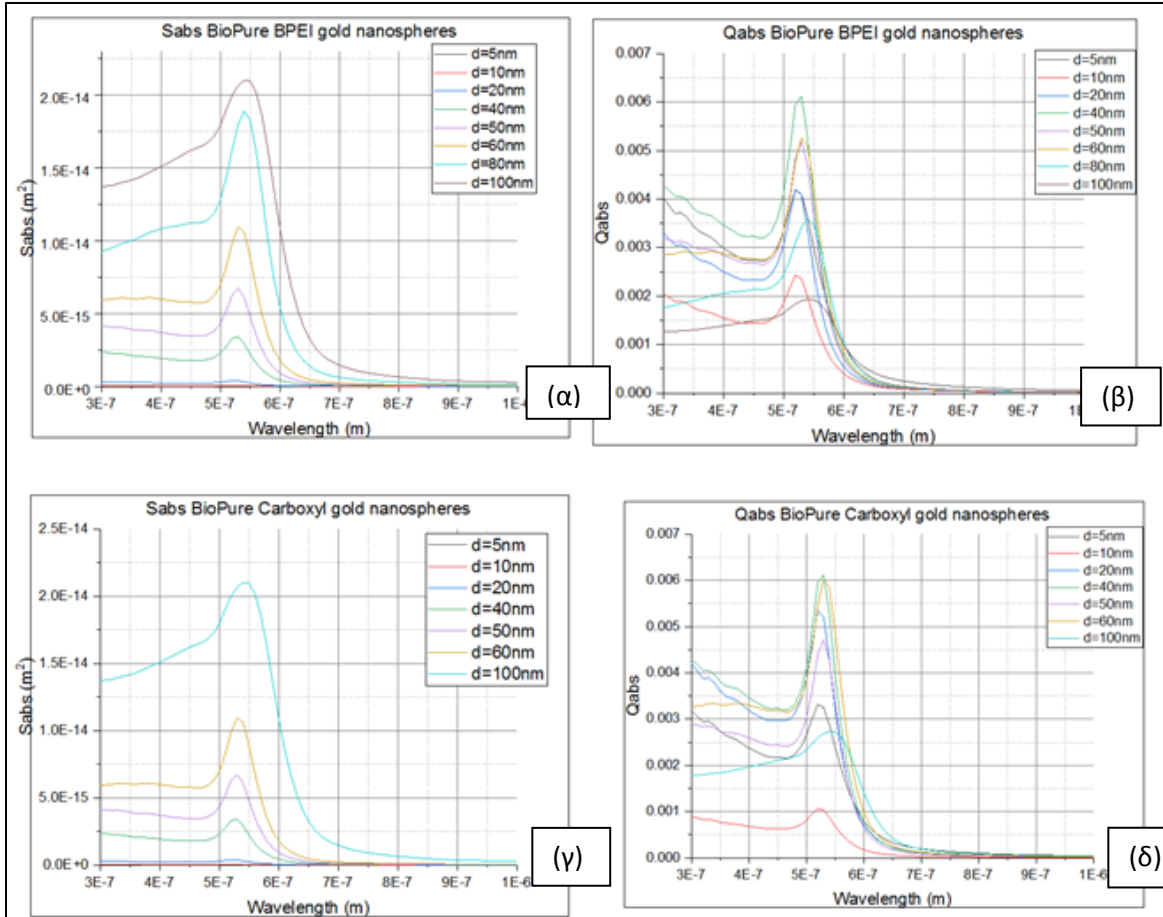
Στη συνέχεια, χρησιμοποιώντας τον κώδικα για τη θεωρία Mie που ανέπτυξε και μας έδωσε ο Επίκουρος Καθηγητής της Σχολής κ. Γεώργιος Τσιγαρίδας, και για κάθε

διαφορετική ακτίνα συλλέχθηκαν τα κατάλληλα δεδομένα ώστε να καταλήξουμε στα παρακάτω γραφήματα. Οι γραφικές παραστάσεις δημιουργήθηκαν με το πρόγραμμα Origin.

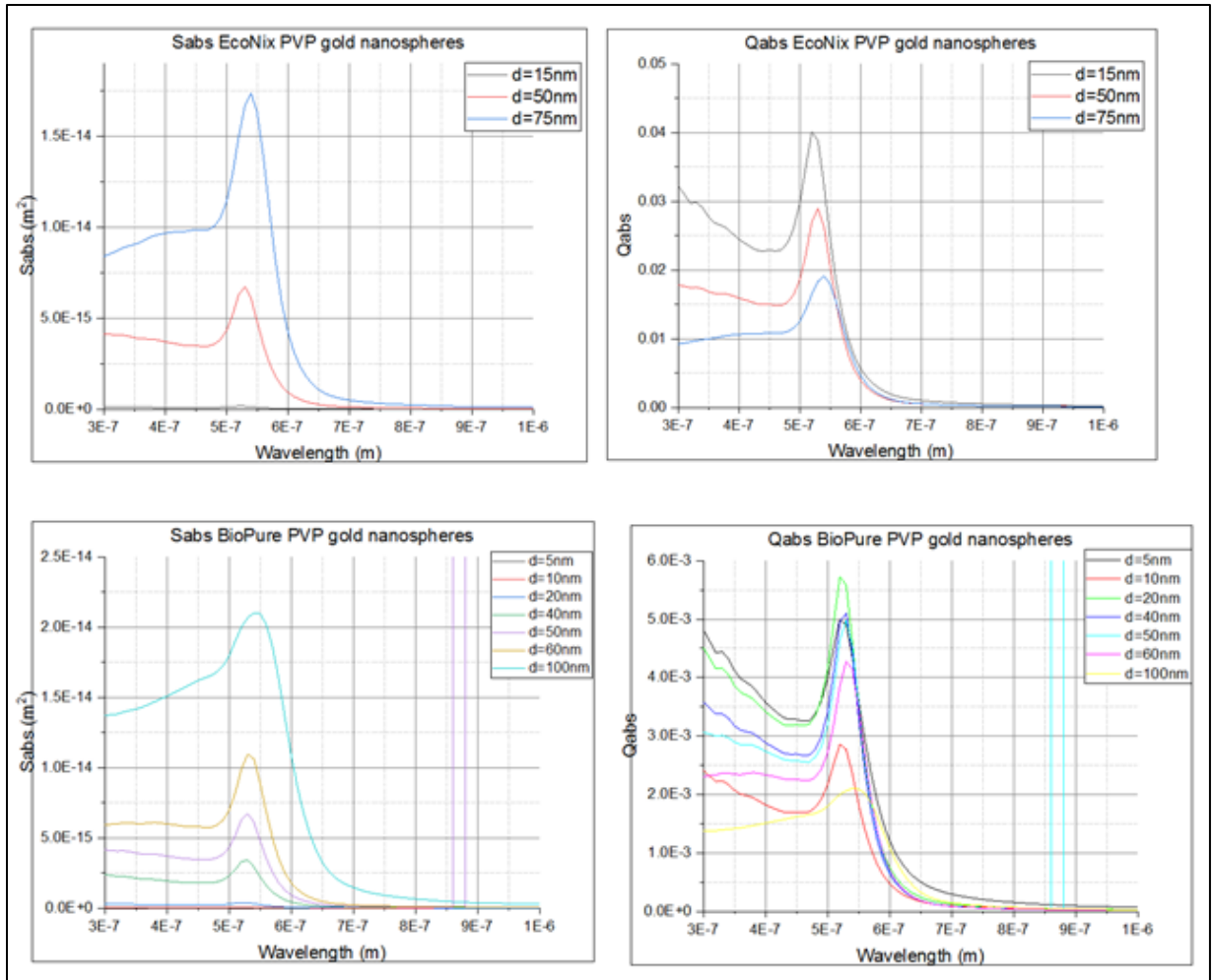
Στα γραφήματα που ακολουθούν φαίνονται η απορρόφηση Q_{abs} και η διατομή απορρόφησης S_{abs} για τους διάφορους τύπους νανοσωματιδίων χρυσού. Οι μετρήσεις περιορίζονται στο ορατό φάσμα της ακτινοβολίας, και σε κάθε γράφημα φαίνεται η συμπεριφορά της κάθε τιμής για όλες τις διαθέσιμες ακτίνες. Αυτός είναι και ο λόγος που σε κάθε ζεύγος εικόνων υπάρχει διαφορετικός αριθμός γραμμών, καθώς κάθε τύπος νανοσωματιδίων διαθέσιμων προς αγορά δεν έχει πάντα προϊόντα με τις ίδιες ακτίνες.



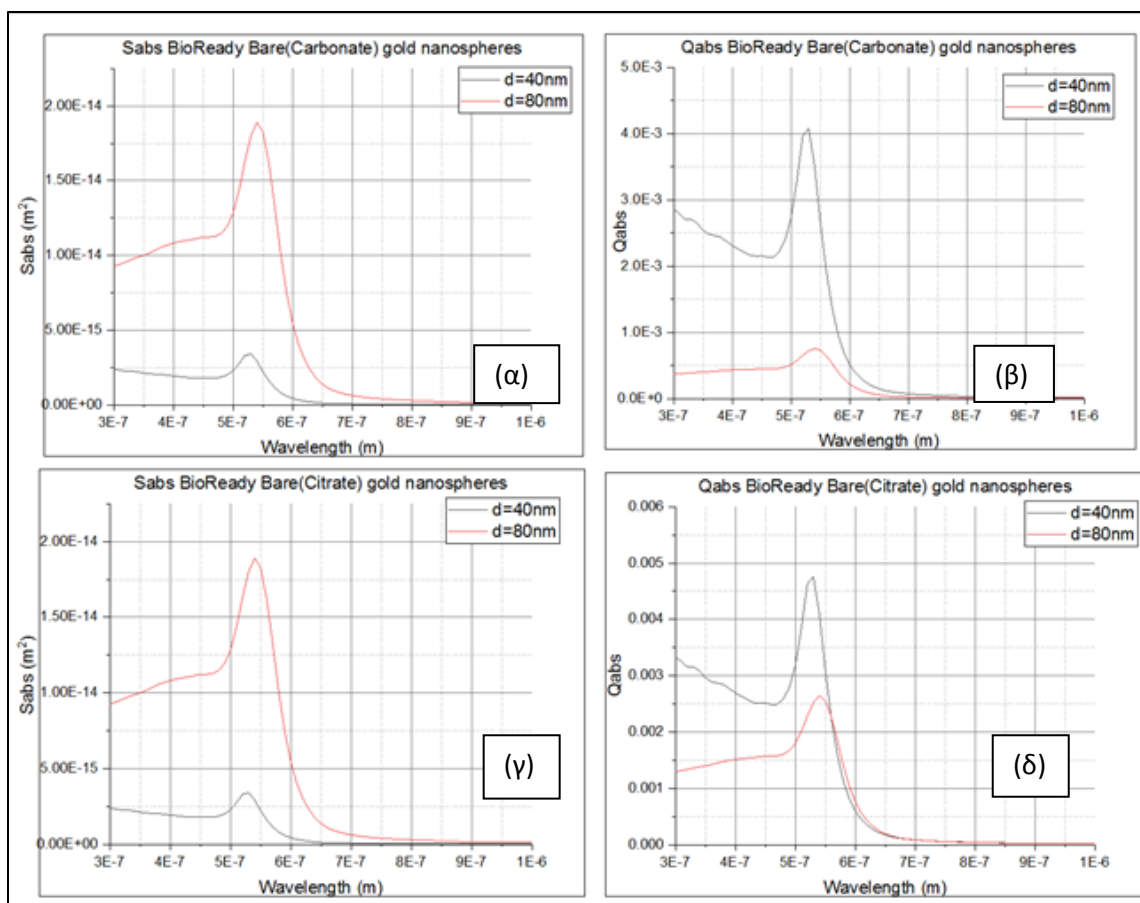
Εικόνα 32: (α)(β) S_{abs} και Q_{abs} BioPure – PEG, (γ)(δ) S_{abs} και Q_{abs} BioPure Bare(Citrate)



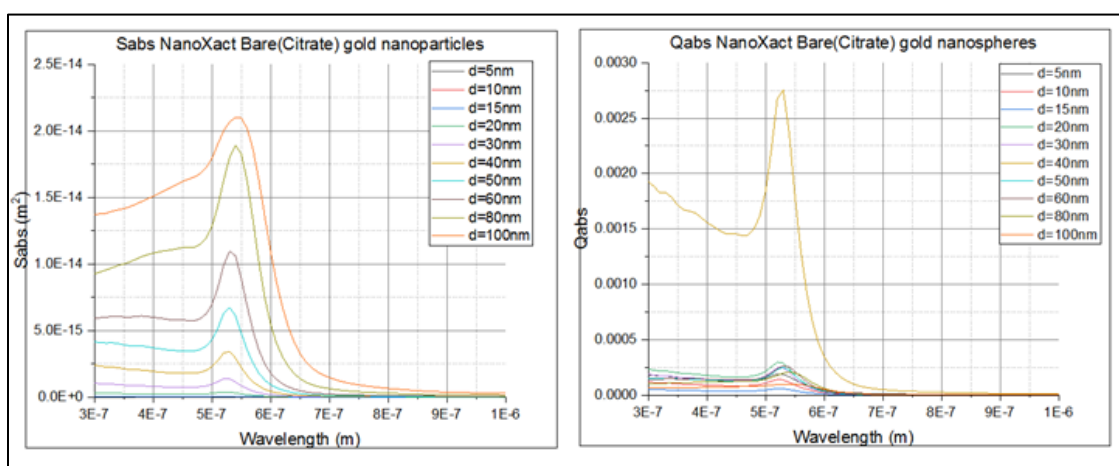
Εικόνα 33: (α)(β) S_{abs} και Q_{abs} BioPure – BPEI, (γ)(δ) S_{abs} και Q_{abs} BioPure Carboxyl



Εικόνα 34: (α)(β) S_{abs} και Q_{abs} EcoNix – PVP, (γ)(δ) S_{abs} και Q_{abs} BioPure - PVP



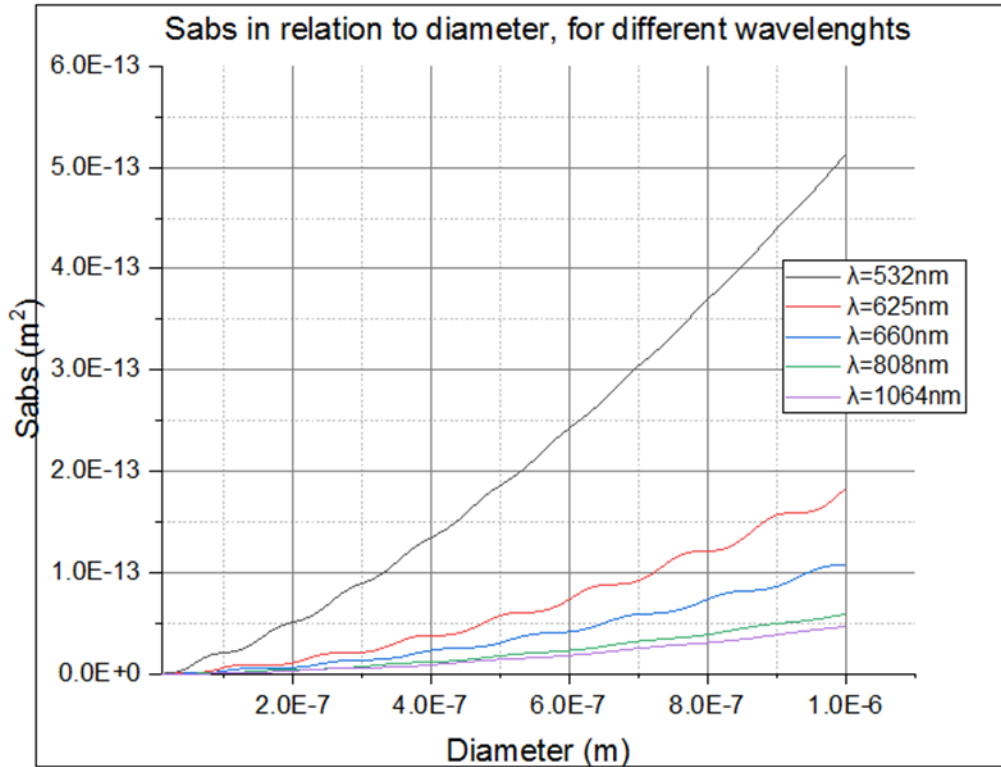
Εικόνα 35: (α)(β) S_{abs} και Q_{abs} BioReady – Bare(Carbonate) , (γ)(δ) S_{abs} και Q_{abs} BioReady – Bare(Citrate)



Εικόνα 36: (α)(β) S_{abs} και Q_{abs} NanoXact – Bare(Citrate)

Επιπλέον, ενδιαφέρον είχε η δημιουργία γραφήματος της διατομής απορρόφησης, συναρτήσει της διαμέτρου για διαφορετικά μήκη κύματος. Στο διάγραμμα αυτό

παρατηρούμε ότι για μήκος κύματος $\lambda=532\text{nm}$ έχουμε μια συγκεκριμένη συμπεριφορά της διατομής απορρόφησης και όσο αυξάνεται το μήκος κύματος που χρησιμοποιείται, η διατομή απορρόφησης μικραίνει συνολικά, σε βαθμό που για παράδειγμα για μήκη κύματος 808nm και 1064nm να έχουν παρόμοια συμπεριφορά.



Εικόνα 37: S_{abs} συναρτήσει διαμέτρου, για διάφορα μήκη κύματος.

Συμπεράσματα:

Στόχος της παρούσας διπλωματικής εργασίας ήταν η μελέτη της φωτοθερμικής θεραπείας με τη χρήση νανοσωματιδίων χρυσού, για τη θεραπεία του καρκίνου, στα πλαίσια της οποίας πραγματοποιήθηκαν πειράματα σε προσομοιωτές ιστών και μελετήθηκαν τα φαινόμενα που διέπουν τα πλασμονικά πεδία.

Η δημιουργία και ακτινοβόληση ομοιωμάτων/προσομοιωτών ιστού αποτελεί ένα πρώτο βήμα για την καλύτερη κατανόηση της διαδικασίας της φωτοθερμίας, και επομένως είναι ζωτικής σημασίας για τη μετέπειτα εφαρμογή της σε *in vivo* πειράματα. Κατά την πειραματική διαδικασία διαπιστώθηκε ότι η χρήση νανοσωματιδίων χρυσού είναι η βέλτιστη επιλογή καθώς με αυτόν τον τρόπο αυξάνεται η θερμοκρασία του ιστού με γρηγορότερο ρυθμό από ότι αν αυτά απουσιάζουν. Οι μοναδικές οπτικές και θερμικές τους ιδιότητες παίζουν καθοριστικό ρόλο ως κέντρα παραγωγής θερμότητας για την επίτευξη υπερθερμίας, και πέραν αυτού είναι προτιμητέα και λόγω της εξαιρετικής βιοσυμβατότητάς τους.

Όσον αφορά τη μελέτη των πλασμονικών φαινομένων καταλήγουμε στο γεγονός ότι ο πλασμονικός συντονισμός ενισχύει τις ακτινοβολητικές διαδικασίες, και αυτός είναι ο λόγος που καθίσταται ως προτιμητέα τεχνική για τις βιολογικές εφαρμογές. Πιο συγκεκριμένα, είδαμε ότι όταν ένα μεταλλικό νανοσωματίδιο εκτίθεται στο φως, το ταλαντούμενο ηλεκτρομαγνητικό πεδίο του φωτός προκαλεί ταλάντωση των ελεύθερων ηλεκτρονίων του μετάλλου. Από την ταλάντωση αυτή, προκαλείται διαχωρισμός του φορτίου στην επιφάνεια του μετάλλου και έτσι δημιουργείται μια διπολική ταλάντωση κατά τη διεύθυνση του ηλεκτρικού πεδίου του φωτός. Το εύρος αυτής της ταλάντωσης γίνεται μέγιστο σε συγκεκριμένη συχνότητα και καλείται συντονισμός επιφανειακών πλασμονίων. Ο συντονισμός των επιφανειακών πλασμονίων είναι αυτός που προκαλεί ισχυρή απορρόφηση του προσπίπτοντος φωτός και είναι πολύ πιο ισχυρός για τα πλασμονικά νανοσωματίδια.

Μελλοντικά, δεδομένου ότι στις μέρες μας η εξέλιξη της τεχνολογίας μας εφοδιάζει με εξαιρετικά εργαλεία, ενδιαφέρον θα είχε η δημιουργία ομοιωμάτων σε πιο ρεαλιστικές γεωμετρίες τριών διαστάσεων, έτσι ώστε να μπορεί να μελετηθεί η υπερθερμία ομοιωμάτων που προσομοιώνουν ανθρώπινα όργανα ενδεχομένως, τα οποία έχουν καρκινικά κύτταρα. Κάτι τέτοιο θα έδινε ακόμα μεγαλύτερη αξιοπιστία στα πειραματικά αποτελέσματα. Όπως επίσης και η δημιουργία υπολογιστικών μοντέλων για την καλύτερη πρόβλεψη της θεραπείας.

Βιβλιογραφία:

- [1] M. Honda *et al.*, “Plasmonic photothermal therapy (PPTT) using gold nanoparticles,” 2008.
- [2] S. Manrique-bedoya, C. Moreau, S. Patel, Y. Feng, and K. Mayer, “Computational Modeling of Nanoparticle Heating for Treatment Planning of Plasmonic Photothermal Therapy in Pancreatic Cancer,” 2019.
- [3] R. M. CABRAL and P. V. BAPTISTA, “THE CHEMISTRY AND BIOLOGY OF GOLD NANOPARTICLE-MEDIATED PHOTOTHERMAL THERAPY: PROMISES AND CHALLENGES,” *Nano Life*, vol. 03, no. 03, p. 1330001, Sep. 2013, doi: 10.1142/s179398441330001x.
- [4] D. K. Chatterjee, P. Diagaradjane, and S. Krishnan, “Nanoparticle-mediated hyperthermia in cancer therapy,” *Ther. Deliv.*, vol. 2, no. 8, pp. 1001–1014, 2011, doi: 10.4155/tde.11.72.
- [5] M. Pérez-Hernández, “Mechanisms of Cell Death Induced by Optical Hyperthermia,” *Nanomater. Magn. Opt. Hyperth. Appl.*, pp. 201–228, 2018, doi: 10.1016/B978-0-12-813928-8.00008-9.
- [6] J. R. Melamed, R. S. Edelstein, and E. S. Day, “Elucidating the fundamental mechanisms of cell death triggered by photothermal therapy,” *ACS Nano*, vol. 9, no. 1, pp. 6–11, 2015, doi: 10.1021/acsnano.5b00021.
- [7] Y. Zhang *et al.*, “Temperature-dependent cell death patterns induced by functionalized gold nanoparticle photothermal therapy in melanoma cells,” *Sci. Rep.*, vol. 8, no. 1, pp. 1–9, 2018, doi: 10.1038/s41598-018-26978-1.
- [8] S. Logothetidis, “Nanotechnology in medicine: The medicine of tomorrow and nanomedicine,” *Hippokratia*, vol. 10, no. 1, pp. 7–21, 2006.
- [9] M. U. Ahmad, *Nanotechnology: Emerging interest, opportunities, and challenges*. AOCs Press, 2012.
- [10] “Nanoscale: Homepage.” [Online]. Available: <https://www.nanoscale.fu-berlin.de/index.html>. [Accessed: 08-Aug-2021].
- [11] K.-K. Γιαννούση, “Νανοσωματίδια Χαλκού κατάλληλα για βιολογικές εφαρμογές,” 2016.
- [12] “Benefits and Applications | Nano.” [Online]. Available: <https://www.nano.gov/you/nanotechnology-benefits>. [Accessed: 03-Aug-2020].
- [13] P. Iqbal, J. A. Preece, and P. M. Mendes, “Nanotechnology: The ‘Top-Down’ and ‘Bottom-Up’ Approaches,” *Supramol. Chem.*, 2012, doi: 10.1002/9780470661345.smc195.
- [14] S. Logothetidis, “Nanotechnology in medicine: The medicine of tomorrow and nanomedicine,” *Hippokratia*, vol. 10, no. 1, pp. 7–21, 2006.
- [15] Y. C. Yeh, B. Creran, and V. M. Rotello, “Gold nanoparticles: Preparation, properties, and applications in bionanotechnology,” *Nanoscale*, vol. 4, no. 6. Royal Society of Chemistry, pp. 1871–1880, 21-Mar-2012, doi: 10.1039/c1nr11188d.
- [16] T. A. Saleh, “Nanomaterials: Classification, properties, and environmental toxicities,” *Environ. Technol. Innov.*, vol. 20, p. 101067, 2020, doi: 10.1016/j.eti.2020.101067.

- [17] Learning Junction, "Learn about Types of Nanoparticles," 2018. [Online]. Available: <https://www.mknano.com/info-guide/types-of-nanoparticles.aspx>. [Accessed: 09-Aug-2021].
- [18] J. Jeevanandam, A. Barhoum, Y. S. Chan, A. Dufresne, and M. K. Danquah, "Review on nanoparticles and nanostructured materials: history, sources, toxicity and regulations," *Beilstein J. Nanotechnol.*, vol. 9, no. 1, p. 1050, Apr. 2018, doi: 10.3762/BJNANO.9.98.
- [19] A. M. Ealias and M. P. Saravanakumar, "A review on the classification, characterisation, synthesis of nanoparticles and their application," *IOP Conf. Ser. Mater. Sci. Eng.*, vol. 263, no. 3, Dec. 2017, doi: 10.1088/1757-899X/263/3/032019.
- [20] K. I. Khan Ibrahim, Saeed Khalid, I. I. Khan, K. Saeed, and I. I. Khan, "Nanoparticles_ Properties, applications and toxicities," *Arabian Journal of Chemistry*, vol. 12, no. 7. pp. 908–931, 2017.
- [21] M. L. Arsene, I. Răut, M. Călin, M. L. Jecu, M. Doni, and A. M. Gurban, "Versatility of reverse micelles: From biomimetic models to nano (bio)sensor design," *Processes*, vol. 9, no. 2, pp. 1–43, 2021, doi: 10.3390/pr9020345.
- [22] S. Kumar, P. Bhushan, and S. Bhattacharya, *Fabrication of Nanostructures with Bottom-up Approach and Their Utility in Diagnostics, Therapeutics, and Others*. 2018.
- [23] "'top Down' And 'bottom Up' Synthesis Of Nanofabrication - Nanotechnology Top Down Approach Clipart - Large Size Png Image - PikPng." [Online]. Available: <https://www.pikpng.com/transpng/ixbTmxw/>. [Accessed: 01-Oct-2021].
- [24] N. Baig, I. Kammakakam, and W. Falath, "Nanomaterials: a review of synthesis methods, properties, recent progress, and challenges," *Mater. Adv.*, vol. 2, no. 6, pp. 1821–1871, Mar. 2021, doi: 10.1039/D0MA00807A.
- [25] K. Papageorgiou, "Θεωρητική και υπολογιστική μελέτη της δομής σφαιρικών νανοσωματιδίων εμβολιασμένων με πολυμερικές αλυσίδες," pp. 1–91, 2018.
- [26] D. Giokas and A. Vlessidis, "Σύνθεση και χαρακτηρισμός νανοσωματιδίων χρυσού και εφαρμογή τους στον προσδιορισμό ανόργανων ιόντων," 2016.
- [27] J. F. Dorsey *et al.*, "Gold nanoparticles in radiation research: Potential applications for imaging and radiosensitization," *Transl. Cancer Res.*, vol. 2, no. 4, pp. 280–291, 2013, doi: 10.3978/j.issn.2218-676X.2013.08.09.
- [28] A. I. Martins Tiago Fernandes, "Assessment of Mixed Monolayer-protected Gold Nanoparticles Assembly in Solution : Study and Characterization," 2010.
- [29] V. Mody, R. Siwale, A. Singh, and H. Mody, "Introduction to metallic nanoparticles," *J. Pharm. Bioallied Sci.*, vol. 2, no. 4, p. 282, 2010, doi: 10.4103/0975-7406.72127.
- [30] E. C. Dreaden, A. M. Alkilany, X. Huang, C. J. Murphy, and M. A. El-Sayed, "The golden age: Gold nanoparticles for biomedicine," *Chem. Soc. Rev.*, vol. 41, no. 7, pp. 2740–2779, 2012, doi: 10.1039/c1cs15237h.
- [31] R. Percuoco, *Plain Radiographic Imaging*, Third Edit. Elsevier Inc., 2013.

- [32] “2-8 ΤΟ ΦΑΣΜΑ ΤΗΣ ΗΛΕΚΤΡΟΜΑΓΝΗΤΙΚΗΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ.” [Online]. Available: http://ebooks.edu.gr/ebooks/v/html/8547/2728/Fysiki-G-Lykeiou-ThSp_html-apli/index2_8.html. [Accessed: 12-Aug-2021].
- [33] Α. Αγγελική, “Νανοσωματίδια χρυσού για την στοχευμένη χορήγηση πακλιταξέλης σε καρκινικούς όγκους.”
- [34] M. Shah, V. Badwaik, Y. Kherde, H. K. Waghwani, T. Modi, and Z. P. Aguilar, “Gold nanoparticles: various methods of synthesis and antibacterial applications,” no. 8, pp. 1320–1344, 2014.
- [35] S. A. Maier, *Plasmonics: Fundamentals and applications*. New York, NY: Springer US, 2007.
- [36] P. Biagioni, J. S. Huang, and B. Hecht, “Nanoantennas for visible and infrared radiation,” *Reports Prog. Phys.*, vol. 75, no. 2, 2012, doi: 10.1088/0034-4885/75/2/024402.
- [37] M. A. Kats, N. Yu, P. Genevet, Z. Gaburro, and F. Capasso, “Effect of radiation damping on the spectral response of plasmonic components,” *Opt. Express*, vol. 19, no. 22, p. 21748, Oct. 2011, doi: 10.1364/oe.19.021748.
- [38] V. Amendola, R. Pilot, M. Frascioni, O. M. Maragò, and M. A. Iatì, “Surface plasmon resonance in gold nanoparticles: A review,” *J. Phys. Condens. Matter*, vol. 29, no. 20, 2017, doi: 10.1088/1361-648X/aa60f3.
- [39] K. M. Mayer and J. H. Hafner, “Localized surface plasmon resonance sensors,” *Chem. Rev.*, vol. 111, no. 6, pp. 3828–3857, 2011, doi: 10.1021/cr100313v.
- [40] M. G. Blaber, M. D. Arnold, and M. J. Ford, “A review of the optical properties of alloys and intermetallics for plasmonics,” *J. Phys. Condens. Matter*, vol. 22, no. 14, 2010, doi: 10.1088/0953-8984/22/14/143201.
- [41] C. F. Bohren and D. R. Huffman, *Absorption and Scattering of Light by Small Particles*. Wiley, 1998.
- [42] and S. Z. Amanda J. Haes, Christy L. Haynes, Adam D. McFarland, George C. Schatz, Richard P. Van Duyne and Abstract, “Plasmonic Materials for Surface-Enhanced Sensing and Spectroscopy Size- and Shape-Tunable Localized Surface Plasmon Resonance Spectra,” 2005.
- [43] V. Amendola and M. Meneghetti, “Laser ablation synthesis in solution and size manipulation of noble metal nanoparticles,” *Phys. Chem. Chem. Phys.*, vol. 11, no. 20, pp. 3805–3821, 2009, doi: 10.1039/b900654k.
- [44] M. D. Arnold and M. G. Blaber, “Optical performance and metallic absorption in nanoplasmonic systems,” *Opt. Express*, vol. 17, no. 5, p. 3835, 2009, doi: 10.1364/oe.17.003835.
- [45] V. Amendola, G. A. Rizzi, S. Polizzi, and M. Meneghetti, “Synthesis of gold nanoparticles by laser ablation in toluene: Quenching and recovery of the surface plasmon absorption,” *J. Phys. Chem. B*, vol. 109, no. 49, pp. 23125–23128, 2005, doi: 10.1021/jp055783v.
- [46] N. T. Fofang, T. H. Park, O. Neumann, N. A. Mirin, P. Nordlander, and N. J. Halas, “Plexcitonic nanoparticles: Plasmon-Exciton Coupling in Nanoshell- J -Aggregate complexes,” *Nano Lett.*, vol. 8, no. 10, pp. 3481–3487, Oct. 2008, doi: 10.1021/nl8024278.

- [47] D. Melnikau *et al.*, “Rabi Splitting in Photoluminescence Spectra of Hybrid Systems of Gold Nanorods and J-Aggregates,” *J. Phys. Chem. Lett.*, vol. 7, no. 2, pp. 354–362, Jan. 2016, doi: 10.1021/acs.jpcclett.5b02512.
- [48] M. A. Garcia *et al.*, “Surface plasmon resonance of capped Au nanoparticles,” *Phys. Rev. B - Condens. Matter Mater. Phys.*, vol. 72, no. 24, p. 241403, Dec. 2005, doi: 10.1103/PhysRevB.72.241403.
- [49] P.-T. Shen, Y. Sivan, C.-W. Lin, H.-L. Liu, C.-W. Chang, and S.-W. Chu, “Temperature- and roughness-dependent permittivity of annealed/unannealed gold films,” *Opt. Express*, vol. 24, no. 17, p. 19254, Aug. 2016, doi: 10.1364/oe.24.019254.
- [50] A. Alabastri *et al.*, “Molding of plasmonic resonances in metallic nanostructures: Dependence of the non-linear electric permittivity on system size and temperature,” *Materials (Basel)*, vol. 6, no. 11, pp. 4879–4910, Oct. 2013, doi: 10.3390/ma6114879.
- [51] Y. Bao *et al.*, “Tuning surface plasmon resonance by the plastic deformation of Au nanoparticles within a diamond anvil cell,” *Appl. Phys. Lett.*, vol. 107, no. 20, p. 201909, Nov. 2015, doi: 10.1063/1.4935855.
- [52] A. M. and N. Geitner, “Absorption & Scattering Emission Spectra of Gold Nanoparticles.”
- [53] V. Amendola and M. Meneghetti, “Size evaluation of gold nanoparticles by UV-vis spectroscopy,” *J. Phys. Chem. C*, vol. 113, no. 11, pp. 4277–4285, Mar. 2009, doi: 10.1021/jp8082425.
- [54] J. Tang *et al.*, “Calculation extinction cross sections and molar attenuation coefficient of small gold nanoparticles and experimental observation of their UV-vis spectral properties,” *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.*, vol. 191, no. October, pp. 513–520, 2018, doi: 10.1016/j.saa.2017.10.047.
- [55] A. Trugler, *Optical properties of metallic nanoparticles*, vol. 25, no. 6. 2011.
- [56] S. a Maier, *Fundamentals and Applications Plasmonics : Fundamentals and Applications*, vol. 677, no. 1. 2004.
- [57] T. Phuong and L. Ung, “Désordre contrôlé sur des nanostructures métalliques pour des applications en plasmonique To cite this version : Control disorder for electromagnetic localization in plasmonic devices for nanophotonic application,” 2018.
- [58] “Mie Theory Calculator – nanoComposix.” [Online]. Available: <https://nanocomposix.com/pages/mie-theory-calculator>. [Accessed: 20-Sep-2021].
- [59] P. Dhar, A. Paul, A. Narasimhan, and S. K. Das, “Analytical prediction of sub-surface thermal history in translucent tissue phantoms during plasmonic photo-thermotherapy (PPTT),” *J. Therm. Biol.*, vol. 62, pp. 143–149, Dec. 2016, doi: 10.1016/j.jtherbio.2016.06.023.
- [60] “Theoretical estimation of the induced temperature change - Tsigaridas.” .
- [61] X. Huang and M. A. El-Sayed, “Gold nanoparticles: Optical properties and implementations in cancer diagnosis and photothermal therapy,” *J. Adv. Res.*, vol. 1, no. 1, pp. 13–28, 2010, doi: 10.1016/j.jare.2010.02.002.

- [62] G. Kareliotis, M. Kalkou, G. Tsigaridas, M. Makropoulou, and A. A. Serafetinides, "Assessing temperature increase during photodynamic therapy: A simulation model," *J. Phys. Conf. Ser.*, vol. 1859, no. 1, 2021, doi: 10.1088/1742-6596/1859/1/012048.
- [63] O. Sandre, C. Genevois, E. Garaio, L. Adumeau, S. Mornet, and F. Couillaud, "In vivo imaging of local gene expression induced by magnetic hyperthermia," *Genes (Basel)*, vol. 8, no. 2, pp. 1–13, 2017, doi: 10.3390/genes8020061.
- [64] A. Bonetto, D. C. Andersson, and D. L. Waning, "Assessment of muscle mass and strength in mice," *Bonekey Rep.*, vol. 4, Aug. 2015, doi: 10.1038/bonekey.2015.101.
- [65] M. Mesradi *et al.*, "Optical coefficient of fresh and frozen rat tissues To cite this version : Experimental and analytical comparative study of optical coefficient of fresh and frozen rat," *J. Biomed. Opt.*, vol. 18, no. 11, p. 117010, 2016.
- [66] Y. Xu *et al.*, "Mathematical simulation of temperature distribution in tumor tissue and surrounding healthy tissue treated by laser combined with indocyanine green," *Theor. Biol. Med. Model.*, vol. 16, no. 1, pp. 1–11, Aug. 2019, doi: 10.1186/s12976-019-0107-3.
- [67] R. J. McNamee, P. Pimienta, and R. Felicetti, "Thermal properties," *RILEM State-of-the-Art Reports*, vol. 29, pp. 61–69, 2019, doi: 10.1007/978-3-319-95432-5_4.
- [68] M. W. Hamrick, "Increased bone mineral density in the femora of GDF8 knockout mice," *Anat. Rec.*, vol. 272A, no. 1, pp. 388–391, May 2003, doi: 10.1002/ar.a.10044.
- [69] IOCCG Protocol Series, "Inherent Optical Property Measurements and Protocols: Absorption Coefficient," *IOCCG Ocean Opt. Biogeochem. Protoc. Satell. Ocean Colour Sens. Valid.*, vol. 1.0, pp. 50–78, 2018.
- [70] G. Kareliotis, "Ανάπτυξη μεθόδων / τεχνικών για τη δοσιμετρία στη στοχευμένη φωτοδυναμική θεραπεία," 2021.
- [71] "BioPure Gold Nanospheres – PEG – nanoComposix." [Online]. Available: <https://nanocomposix.com/collections/material-gold/products/biopure-gold-nanospheres-peg?variant=15907064152153>. [Accessed: 28-Sep-2021].