



Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο

Σχολή Εφαρμοσμένων Μαθηματικών και Φυσικών Επιστημών

Τομέας Φυσικής

# Θεραπευτικές τεχνικές στην θεραπεία του καρκίνου: Προσομοιωτική μελέτη της Φωτοθερμίας με χρήση ακτινοβολίας Cerenkov και Νανοσωματιδίων

Theranostics in cancer treatment: Simulation study of Photothermal Therapy using Cerenkov radiation and Nanoparticles

ΚΟΚΚΙΝΟΓΟΥΛΗΣ ΚΥΡΙΑΚΟΣ

Διπλωματική Εργασία

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια:

Μακροπούλου – Λουκογιαννάκη Μυρσίνη

Ομότιμη Καθηγήτρια ΕΜΠ

Αθήνα, 2023

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΤΟΥ

ΚΟΚΚΙΝΟΓΟΥΛΗ ΚΥΡΙΑΚΟΥ

Email: [kyriakos.kokkin@hotmail.gr](mailto:kyriakos.kokkin@hotmail.gr)

Θερανωστικές τεχνικές στην θεραπεία του καρκίνου:  
Προσομοιωτική μελέτη της Φωτοθερμίας με χρήση ακτινοβολίας  
Cerenkov και Νανοσωματιδίων

Theranostics in cancer treatment: Simulation study of Photothermal Therapy using Cerenkov radiation and Nanoparticles

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια:

Μακροπούλου - Λουκογιαννάκη Μυρσίνη,  
Ομότιμη καθηγήτρια ΕΜΠ

Τριμελής Εξεταστική επιτροπή:

Μακροπούλου – Λουκογιαννάκη Μυρσίνη,  
Ομότιμη καθηγήτρια ΕΜΠ

Τσιγαρίδας Γεώργιος, Επίκουρος καθηγητής  
ΕΜΠ

Γεωργακίλας Αλέξανδρος, καθηγητής ΕΜΠ

Αθήνα, 2023

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα καθηγήτρια της διπλωματικής μου εργασίας, την κ. Μακροπούλου - Λουκογιαννάκη Μυρσίνη, Ομότιμη Καθηγήτρια του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου (ΕΜΠ). Η καθοδήγησή της, οι πολύτιμες συμβουλές της, καθώς και οι επικοδομητικές συζητήσεις μας συνέβαλαν καθοριστικά στην εκπόνηση της διπλωματικής μου εργασίας, ενώ εκτιμώ πολύ την εμπιστοσύνη που μου έδειξε από την αρχή και τις πολύ σημαντικές γνώσεις που μου μεταλαμπαδεύει σε κάθε μας συνάντηση. Η αγάπη που τρέφει για την επιστήμη της Φυσικής εν γένει, και συγκεκριμένα για το αντικείμενο της Ιατρικής Φυσικής μου έδωσαν το έναυσμα για την περαιτέρω αναζήτηση μου στο συγκεκριμένο τομέα.

Ακόμη, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Γεώργιο Τσιγαρίδα, Επίκουρο Καθηγητή του ΕΜΠ, του οποίου η βοήθεια και καθοδήγηση ήταν καθοριστική όσον αφορά τη διεκπεραίωση του υπολογιστικού μέρους της παρούσας εργασίας. Ειδικότερα, θα ήθελα να τον ευχαριστήσω για την ευγενική παροχή της άδειας χρήσης του υπολογιστικού περιβάλλοντος COMSOL Multiphysics και του Wolfram Mathematica, την καθοδήγησή του σχετικά με την χρήση τους, καθώς και την συνεχή υποστήριξή του σε οτιδήποτε και όποτε τον χρειαζόμουν. Χωρίς την βοήθεια του στη δημιουργία του υπολογιστικού κώδικα δεν θα ήταν εφικτή η πραγματοποίηση των προσομοιώσεων της παρούσας εργασίας.

Θα ήθελα επίσης, να ευχαριστήσω τον κ. Γεωργακίλα Αλέξανδρο, Καθηγητή του ΕΜΠ, για τις γνώσεις που μου μετέδωσε κατά τη διάρκεια των προπτυχιακών μου σπουδών και τις πολύτιμες συμβουλές του για την βελτίωση της διπλωματικής μου εργασίας, ενώ έχω και την τιμή να αποτελεί μέλος της τριμελούς επιτροπής αξιολόγησης της.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την κ. Ελίνα Σπυράτου, Μεταδιδακτορική Ερευνήτρια, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε από την αρχή, την συνεχή ενθάρρυνση και τις πολύτιμες συμβουλές που μου προσέφερε σε οποιοδήποτε θέμα προέκυπτε ανά πάσα στιγμή.

Θα ήθελα ιδιαίτερα να ευχαριστήσω και την Αλαμάνη Ευγενία, Ειδικευόμενη Ακτινοφυσικό, η οποία από την πρώτη στιγμή πίστεψε σε μένα, με συμβούλεψε και με ενθάρρυνε να συνεχίσω.

Τέλος, φυσικά δεν θα μπορούσα να παραλείψω όλους τους ανθρώπους γύρω μου που με στήριξαν και θεωρώ τρομερά σημαντικούς στη ζωή μου, την οικογένεια μου και τους φίλους μου, που είναι πάντα δίπλα μου.

Κοκκινογούλης Κυριάκος

© (2023) Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο. All rights Reserved. Απαγορεύεται η αντιγραφή, αποθήκευση και διανομή της παρούσας εργασίας, εξ ολοκλήρου ή τμήματος αυτής, για εμπορικό σκοπό. Επιτρέπεται η ανατύπωση, αποθήκευση και διανομή για σκοπό μη κερδοσκοπικό, εκπαιδευτικής ή ερευνητικής φύσης, υπό την προϋπόθεση να αναφέρεται η πηγή προέλευσης και να διατηρείται το παρόν μήνυμα. Ερωτήματα που αφορούν τη χρήση της εργασίας για κερδοσκοπικό σκοπό πρέπει να απευθύνονται προς το συγγραφέα. Οι απόψεις και τα συμπεράσματα που περιέχονται σ'αυτό το έγγραφο εκφράζουν το συγγραφέα και δεν πρέπει να ερμηνευτεί ότι αντιπροσωπεύουν τις επίσημες θέσεις του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ένα από τα σοβαρότερα είδη ασθενειών που η ανθρωπότητα έχει κληθεί ιστορικά να αντιμετωπίσει είναι αυτό του καρκίνου. Λόγω της πολυπλοκότητάς του και των διαφόρων μορφών και αιτιών του, παρά την παγκόσμια επιστημονική προσπάθεια, δεν δύναται να βρεθεί γι' αυτό ένα καθολικό «αντίδοτο». Αλλά, παρόλα αυτά, έχουν αναπτυχθεί ποικίλα είδη διάγνωσης και θεραπείας που συμβάλουν ενεργά καθημερινά στη μάχη αυτή και σώζουν εκατομμύρια ανθρώπινες ζωές.

Μία από αυτές τις θεραπείες είναι και η φωτοθερμία. Αυτή, αποτελεί μία πολλά υποσχόμενη θεραπεία στην παγκόσμια μάχη της ανθρωπότητας κατά του καρκίνου, αφού κατά βάση δεν χρησιμοποιεί ιοντίζουσα ακτινοβολία και παρουσιάζει λιγότερες παρενέργειες σε σχέση με άλλες συμβατικές ακτινοθεραπείες. Κατά τη φωτοθερμία χρησιμοποιούνται πηγές ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας συνδυαστικά με κάποιους παράγοντες, προκειμένου να αυξηθεί τοπικά η θερμοκρασία στον ιστό και να θανατωθούν τα καρκινικά κύτταρα. Το κύριο μειονέκτημα της, όμως, είναι ότι δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε βαθύτερους από μερικά χιλιοστά όγκους, λόγω της μεγάλης σκέδασης και απορρόφησης του φωτός των συμβατικών πηγών από τους βιολογικούς ιστούς. Προκειμένου να αντιμετωπιστεί αυτό, έχουν γίνει διεπιστημονικές προσπάθειες, επιστρατεύοντας διάφορους επιστημονικούς και τεχνολογικούς κλάδους.

Στην παρούσα διπλωματική εργασία εξετάζεται υπολογιστικά η πιθανότητα για χρήση θερανωστικών τεχνικών της πυρηνικής ιατρικής, προκειμένου αντί να υπάρχει εξωτερική πηγή φωτός για την άνοδο της θερμοκρασίας, να χρησιμοποιηθεί ένα κοινό ραδιοφάρμακο, που χρησιμοποιείται ευρέως στη διάγνωση του καρκίνου, το  $^{18}\text{F}$ -FDG. Το ραδιοσημασμένο, αυτό, μόριο γλυκόζης είναι γνωστό ότι εκπέμπει β-σωματίδια στον ιστό, τα οποία έχουν ικανή ενέργεια για να παράξουν ένα είδος μη – ιοντίζουσας ακτινοβολίας, τη λεγόμενη ακτινοβολία Cerenkov, που θα μπορούσε, πιθανώς, να ενεργοποιήσει τους παράγοντες φωτοθερμίας εκ των έσω.

Έτσι, αρχικά, γίνεται, χρησιμοποιώντας το υπολογιστικό περιβάλλον Wolfram Mathematica, υπολογιστική μελέτη για τον τρόπο με τον οποίο απορροφούν ακτινοβολία τα νανοσωματίδια και συγκεκριμένα νανόσφαιρες και νανοκελύφη, διαφορετικών υλικών και διαστάσεων, για το εύρος μηκών κύματος της ακτινοβολίας Cerenkov, που εδώ θεωρείται τα 300 - 900 nm. Ακολούθως, υπολογίζεται το ποσό της ενέργειας, της ακτινοβολίας αυτής που παράγει ένα σωματίδιο β της πηγής και που δύναται να απορροφήσει το κάθε νανοσωματίδιο. Τέλος, χρησιμοποιώντας το λογισμικό COMSOL Multiphysics γίνεται μία προσπάθεια να προσομοιωθεί πολύ απλά το φαινόμενο αυτό, σε έναν ηπατικό ιστό και να εξεταστούν οι προϋποθέσεις για τις οποίες αυτό θα ήταν εφικτό.



## ABSTRACT

Cancer is one of the most serious diseases humanity has ever historically been confronted with. Despite a worldwide scientific effort, due to its complexity and its various forms and causes, no universal "antidote" can be found. However, various kinds of diagnosis and treatment have been developed, that actively contribute daily to the humanity's global battle against cancer and save many human lives.

One of these treatments is Photothermal Therapy (P.T.T.) or Phototherapy. Phototherapy is a promising treatment, in which non-ionizing radiation is used, and it has fewer side effects than other conventional radiation treatments. In particular, a source that produces electromagnetic radiation together with special agents are used, in order to increase tissue temperature locally and kill cancer cells. Its main disadvantage though, is that it cannot be used to treat deeper than a few millimeters in tissue tumors, due to the large scattering and absorption by biological tissues of light from conventional sources. To address this, multidisciplinary efforts have been made, enlisting various scientific and technological disciplines.

In this thesis, the possibility of using theranostic (**therapy & diagnostic**) techniques of nuclear medicine is considered computationally, so that there is no external light source for the temperature increase. In particular, the idea of using a common radiopharmaceutical, that is widely used in the diagnosis of patients,  $^{18}\text{F}$ -FDG, is tested. This radiolabeled glucose molecule is known to emit beta-particles that have sufficient energy to produce a type of non-ionizing radiation, the so-called Cerenkov radiation, as they move through the tissue.

Thus, at first, using the Wolfram Mathematica computing environment, a computational study is carried out to investigate the way some kind of nanoparticles, specifically nanospheres and nanoshells of different materials and dimensions, absorb light for the range of wavelengths of Cerenkov radiation, which is considered here to be 300 - 900 nm. Whereupon, the amount of energy of the radiation emitted by a beta-particle of the source and then absorbed by a nanoparticle, is calculated. Last but not least, an attempt is made, using COMSOL Multiphysics, to simulate this phenomenon very simply in hepatic human tissue and to examine the conditions for those that this could be possible.





Σε αυτό το σημείο θα ήθελα να αναφέρω ότι μέρος της παρούσας εργασίας παρουσιάστηκε σε μορφή ηλεκτρονικής επιστημονικής αφίσας (e – poster) στο 1<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ιατρικής Φυσικής, που διεξήχθη στην Αθήνα, στις 23 – 25 Σεπτεμβρίου του 2022 με τίτλο «Καινοτόμες θεραπευτικές τεχνικές στη θεραπεία του καρκίνου: η σύζευξη μεταξύ ιοντίζουσας και μη ιοντίζουσας ακτινοβολίας μέσω της ακτινοβολίας Cerenkov» [<https://pcmp2022.efie.gr/non-ionizing-radiations-nir/>].



## Καινοτόμες θεραπευτικές τεχνικές στη θεραπεία του καρκίνου: η σύζευξη μεταξύ ιοντίζουσας και μη ιοντίζουσας ακτινοβολίας μέσω της ακτινοβολίας Cerenkov

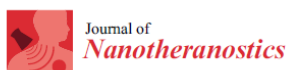
Novel theranostics in cancer treatment: the marriage between ionizing and non-ionizing radiation interplay via Cerenkov radiation

Σπυράτου Ελλάς<sup>1</sup>, Κοκκινόγυλης Κυριάκος<sup>2</sup>, Τσιγαρίδας Γεώργιος<sup>2</sup>, Μακροπούλου Μυρσίνη<sup>2</sup>, Ευσταθόπουλος Ευστάθιος<sup>1</sup>

1. Β' Εργαστήριο Ακτινολογίας, Μονάδα Ακτινοφυσικής, Ιατρική σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο  
2. Τομέας Φυσικής, Σχολή Εφαρμοσμένων Μαθηματικών και Φυσικών Επιστημών, Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο

1. Εξώφυλλο ηλεκτρονικής επιστημονικής αφίσας (e – poster) που παρουσιάστηκε στο 1<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ιατρικής Φυσικής, Αθήνα, 2023

Ακόμη, είχα την τιμή να συμμετέχω στην συγγραφή ενός άρθρου Βιβλιογραφικής Ανασκόπησης (Review Article) στο περιοδικό “Journal of Nanotheranostics”, με τίτλο “Novel Biophotonic techniques for phototherapy enhancement: Cerenkov radiation as a bridge between ionizing and non – ionizing radiation treatment”, το οποίο και δημοσιεύτηκε στις 27/02/23 [<https://www.mdpi.com/2624-845X/4/1/5>].



Review

## Novel Biophotonic Techniques for Phototherapy Enhancement: Cerenkov Radiation as a Bridge between Ionizing and Non-Ionizing Radiation Treatment

Ellas Spyratou <sup>1,\*</sup>, Kyriakos Kokkinogoulis <sup>2</sup>, Georgios Tsigaridas <sup>2</sup>, Georgios Kareliotis <sup>2</sup>, Kalliopi Platoni <sup>1</sup>, Mersini Makropoulou <sup>2</sup> and Efstathios P. Efstathopoulos <sup>1,\*</sup>


<sup>1</sup> Medical Physics Unit, 2nd Department of Radiology, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, 12462 Athens, Greece

<sup>2</sup> Department of Physics, Faculty of Applied Mathematical and Physical Sciences, National Technical University of Athens, 15772 Athens, Greece

\* Correspondence: elspyratou@med.uoa.gr (E.S.); stathise@med.uoa.gr (E.P.E.); Tel.: +30-2105831871 (E.S.); +30-2105831818 (E.P.E.)

2. Άρθρο Βιβλιογραφικής Ανασκόπησης (Review Paper) στο περιοδικό Journal of Nanotheranostics


Τέλος, μέρος της εργασίας παρουσιάστηκε με τη μορφή επιστημονικής αφίσας (poster) και σε ημερίδα Φυσικής με όνομα Academic Day της ομάδας NTUA Young Minds Section, στις 2 Δεκεμβρίου του 2022 στο Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο.



## Novel theranostics in cancer treatment: the marriage between ionizing and non-ionizing radiation interplay *via* Cherenkov radiation

Kyriakos Kokkinogoulis<sup>1</sup>, Ellas Spyratou<sup>2</sup>, Georgios Tsigaridas<sup>1</sup>, Mersini Makropoulou<sup>1</sup>, Efstathios Efstathopoulos<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Physics, Faculty of Applied Mathematical and Physical Sciences, National Technical University of Athens, Greece.  
<sup>2</sup> 2nd Department of Radiology, Medical Physics Unit, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Greece.

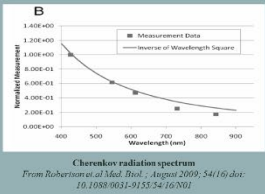


### Background

The widespread use of ionizing radiation in oncology covers both imaging and radiotherapy modalities in cancer battle. Moreover, non-ionizing biomedical imaging was proposed as an alternative to cancer diagnosis because of not exposing patients to ionizing radiation. Monochromatic light photons are also used in photodynamic therapy of cancer and other diseases. To optimize the efficacy of Biophotonics modalities in medicine, the use of photons in the visible spectrum emitted through Cherenkov radiation is considered by several research groups as a factor for deeply penetrating energy stimulation of photosensitizers for photodiagnosis and phototherapy. To overcome the limitations imposed by Cherenkov's low light intensity, several efforts have been made, mainly regarding the local enhancement of the light intensity using nanoparticles. Therefore, Cherenkov luminescence, amplified using suitable nanoparticles, has been suggested by researchers as an effective internal light source for cancer phototherapy.

**Cherenkov Radiation:**

- Is a type of electromagnetic radiation emitted when a charged particle moves through a dielectric medium (here; tissue) at a speed greater than the phase velocity of light in that medium.
- The wavelength vary usually from 300 nm to 900 nm.
- The number of the produced Cherenkov photons is inversely proportional to the square of the wavelength of the radiation.



From Robertson et al. *Biomed. Phys. Eng. Online* 2009, 5(4) doi: 10.1088/1751-8058/5/4/043001

**Nanoparticles (NPs):**

Are biophotonic systems that serve:

- as diagnostic fluorescence agents for noninvasive tumor detection,
- as noninvasive tumor destruction systems with photodynamic and possible photothermal anticancer properties.

Most radiotracers used in PET imaging produce beta particles in tissue, with sufficient energy to produce Cherenkov radiation. In this study, <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose (<sup>18</sup>F-FDG), the most common radiotracer, was used. However, Cherenkov radiation in tissue is not very bright. **So, in order to achieve photothermal activity using NPs with sizes below 200 nm, a really high numerical concentration of them and high radioactivity of the source is needed.**

<sup>18</sup>F-FDG

→

Beta – particles with mean energy of 250 keV

→

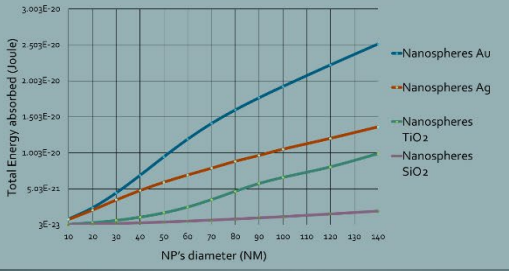
Cherenkov radiation emission

→

Energy absorbed by NPs to cause photothermal effects on cancer cells.

### Results:

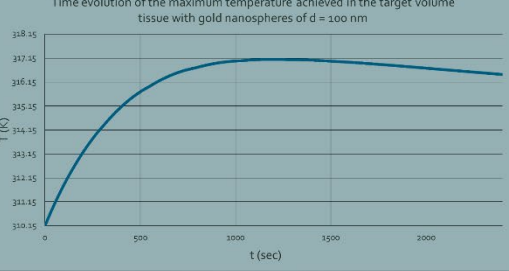
Energy emitted from one beta particle produced by <sup>18</sup>F-FDG and absorbed by a nanoparticle as a function of the NP's diameter



The first mathematical simulation showed, that the amount of the absorbed energy from a NP is really low, something that was expected, since the Cherenkov radiation in a biologic tissue is not very bright.

As it can also be seen from the above plot, it was found, that **Gold (Au) NPs** can absorb the most energy from the Cherenkov radiation emitted in tissue, followed by Silver (Ag), Titanium dioxide (TiO<sub>2</sub>) and Silica Dioxide (SiO<sub>2</sub>) Nanospheres.

### Time evolution of the maximum temperature achieved in the target volume tissue with gold nanospheres of d = 100 nm

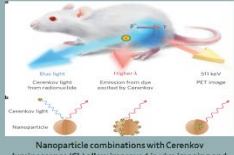
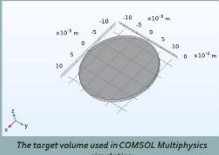


Giving an example, for gold (Au) NPs with diameter of 100 nm and numerical density of  $8.1 \cdot 10^{11} \text{ m}^{-3}$  in the target volume and for 0.8ml of FDG, with a radioactivity of 550MBq/ml, it was found in the computer simulation, that the maximum achieved temperature in tissue, can be up to 317.09 K or 43.94 °C, in 47 minutes, which is enough to produce photothermal results locally in the tissue.

### Materials and Methods

In this work we perform a mathematical simulation, based mainly on Mie theory and Frank – Tamm formula, using Wolfram Mathematica, in order to calculate the energy of the Cherenkov radiation that is emitted from a beta particle and that can be absorbed by nanospheres of different diameters and materials, for the target range of Cherenkov radiation wavelengths (300-900 nm).

Then, a computational simulation is made using COMSOL Multiphysics, in order to examine, if the energy absorbed by the nanoparticles from Cherenkov Radiation is enough to rise the temperature locally and produce photothermal effects. And also to inspect different combinations of parameters, such as the radioactivity of the radioactive source (FDG) and the numerical density of NPs, in order to enhance the photothermal effect of Cherenkov radiation on a tissue type. As the target volume, a cylinder with a radius of 12 mm and thickness of 1 mm made from liver tissue was considered.

### Concluding remarks:

The present study confirmed that the Cherenkov radiation produced in a biological tissue is not very bright and that in order for photothermal activity to be achieved using NPs, **high numerical concentration of them and high amount and radioactivity of the source is needed.**

The novelty of using nano-biophotonic techniques, combined with up-to-date nuclear medicine imaging procedures, could provide a valuable contrast between cancer tissues and the surrounding healthy areas in a pre-clinical and clinical environment, for theranostics applications. In addition to diagnosis, phototherapy enhancement is also possible, especially when tissue embedded nanoparticles are applied. However more studies should be made about different kinds of NPs, radionuclides and the physical and biological processes that take place in the tissue during this complex phenomenon, as well as the future clinical abilities as far as Cherenkov photothermal therapy is concerned.

### References:

- S. Kavadya and P. Biswas, J. Nucl. Med., vol. 60, no. 5, pp. 702-709, May 2019, doi: 10.2967/jnumed.118.215008.
- N. Kotrajin, G. P. Sudlow, W. J. Akers, and S. Achilefu, Nat. Nanotechnol., vol. 10, no. 4, pp. 370-379, Apr. 2015, doi: 10.1038/nnano.2015.17.
- R. Robertson, M. S. Germanos, C. Li, G. S. Mitchell, S. R. Cherry, and M. D. Silva, Phys. Med. Biol., vol. 54, no. 16, pp. N355-N365, Aug. 2009, doi: 10.1088/0031-9155/54/16/N01.
- Mallidi S, Anbil S, Bulin A, Obaid G, Ichikawa M and Hasan T, 2016, Theranostics 6 24,68-87.

3. Επιστημονική αφίσα (poster) που παρουσιάστηκε στην ημερίδα Φυσικής Academic Day, Αθήνα 2022

## Περιεχόμενα

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ .....	2
ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....	4
ABSTRACT .....	6
Πίνακας Εικόνων .....	12
<b>Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή</b> .....	14
1.1. Καρκίνος .....	14
1.2. Ανάγκη για (νέες) θεραπείες.....	15
1.3. Διάφορα είδη θεραπειών.....	16
1.4. Θεραπείες με μη ιοντίζουσα ακτινοβολία .....	17
<b>Κεφάλαιο 2: Νανοσωματίδια</b> .....	19
2.1. Γενικά στοιχεία.....	19
2.2. Σύνομη ιστορική αναδρομή.....	19
2.3. Νανοϋλικά στην ιατρική & τη βιολογία – Νανοϊατρική.....	20
2.4. Χορήγηση νανοσωματιδίων και τοξικότητα .....	21
<b>Κεφάλαιο 3: Φωτοθερμία</b> .....	22
3.1. Γενικά Στοιχεία .....	22
3.2. Πηγές θερμότητας.....	22
3.3. Παράγοντες φωτοθερμίας .....	22
3.4. Κύριοι μηχανισμοί κυτταρικού θανάτου .....	23
<b>Κεφάλαιο 4: Νανοσωματίδια ως παράγοντες φωτοθερμίας</b> .....	26
4.1. Σκέδαση και απορρόφηση φωτός από νανοσωματίδια .....	26
4.2. Θεωρία Mie .....	27
4.3. Διηλεκτρική σταθερά .....	29
4.3.1. Διόρθωση Drude .....	30
<b>Κεφάλαιο 5: Θερανωστικές Τεχνικές</b> .....	31
5.1 Ο ρόλος της Νανοτεχνολογίας στις Θερανωστικές Τεχνικές .....	32
<b>Κεφάλαιο 6: Ακτινοβολία Cerenkov</b> .....	33
6.1. Εξίσωση Frank Tamm .....	36
<b>Κεφάλαιο 7: Υπολογιστικός προσδιορισμός φάσματος απορρόφησης ακτινοβολίας για νανόσφαιρες διαφορετικών διαστάσεων και υλικών</b> .....	38
7.1 Wolfram - Mathematica .....	38
7.2. Νανόσφαιρες Χρυσού (Au) .....	39
7.2.1. Σχολιασμός των αποτελεσμάτων .....	40
7.2.2. Σύγκριση του φάσματος απορρόφησης των νανοσωματιδίων με τη βιβλιογραφία .....	41

7.3. Νανόσφαιρες Αργύρου (Ag).....	42
7.3.1. Σχολιασμός των αποτελεσμάτων.....	43
7.3.2. Σύγκριση του φάσματος απορρόφησης των νανοσωματιδίων με τη βιβλιογραφία.....	44
7.4. Νανόσφαιρες Τιτανίας (Διοξειδίου του τιτανίου – TiO <sub>2</sub> ).....	44
7.4.1. Σχολιασμός των αποτελεσμάτων.....	45
7.4.2. Σύγκριση του φάσματος απορρόφησης των νανοσωματιδίων με τη βιβλιογραφία.....	45
7.5. Νανόσφαιρες Πυριτίας (Διοξειδίου του πυριτίου – SiO <sub>2</sub> ) .....	46
7.5.1. Σχολιασμός των αποτελεσμάτων.....	46
7.5.2. Σύγκριση του φάσματος απορρόφησης των νανοσωματιδίων με τη βιβλιογραφία.....	46
<b>Κεφάλαιο 8: Υπολογιστικός προσδιορισμός της συνολικής ενέργειας της ακτινοβολίας Cerenkov που απορροφούν νανόσφαιρες διαφορετικών διαστάσεων και υλικών .....</b>	<b>48</b>
8.1. Συμπεράσματα - Σχολιασμός.....	49
<b>Κεφάλαιο 9: Υπολογιστικός προσδιορισμός φάσματος ακτινοβολίας για νανοκελύφη διαφορετικών διαστάσεων.....</b>	<b>50</b>
.....	53
9.1. Σχολιασμός των αποτελεσμάτων.....	53
<b>Κεφάλαιο 10: Υπολογιστικός προσδιορισμός της συνολικής ενέργειας της ακτινοβολίας Cerenkov που απορροφούν νανοκελύφη με πυρήνα αργύρου και κέλυφος χρυσού, διαφορετικών διαστάσεων.....</b>	<b>54</b>
<b>Κεφάλαιο 11: Προσομοίωση φωτοθερμίας με ακτινοβολία Cerenkov και νανόσφαιρες χρυσού σε ηπατικό ιστό στο COMSOL Multiphysics .....</b>	<b>56</b>
11.1. Σχόλια – Επισημάνσεις.....	59
11.2. Προσομοίωση για νανόσφαιρες χρυσού διαμέτρου 100 nm.....	60
<b>Κεφάλαιο 12: Σύνοψη συμπερασμάτων Προσομοιωτικής μελέτης της διπλωματικής εργασίας .....</b>	<b>64</b>
<b>Κεφάλαιο 13: Επίλογος και Μελλοντικοί Στόχοι .....</b>	<b>65</b>
Βιβλιογραφία .....	67
Παράρτημα 1.....	72
Παράρτημα 2.....	80
Παράρτημα 3.....	86

## Πίνακας Εικόνων

<b>Εικόνα 1:</b> Εικόνα στην οποία απεικονίζεται ένας κάβουρας με δαγκάνες που θυμίζουν τις φλεβικές απολήξεις ενός όγκου. [4].....	14
<b>Εικόνα 2:</b> Γράφημα από τον Διεθνή Οργανισμό Υγείας που δείχνει τον εκτιμώμενο αριθμό νέων περιπτώσεων καρκίνου από το 2020, έως το 2040. [10].....	15
<b>Εικόνα 3:</b> Γράφημα από τον Διεθνή Οργανισμό Υγείας που δείχνει τον εκτιμώμενο αριθμό νέων περιπτώσεων καρκίνου από το 2020 έως το 2040, ανά ήπειρο. [11].....	16
<b>Εικόνα 4:</b> Αναπαράσταση κλίμακας μεγέθους κάποιων κοινών νανοσωματιδίων, συγκριτικά με γνωστές έννοιες. [26].....	19
<b>Εικόνα 5:</b> Γραφική απεικόνιση της δράσης φωτοθερμίας σε μύες in vivo. [39].....	23
<b>Εικόνα 6:</b> Επιρροή της θερμοκρασίας στα κύτταρα. [34].....	25
<b>Εικόνα 7:</b> Φωτογραφία με το κύπελο του Λυκούργου στα διαφορετικά χρώματα που εμφανίζεται να έχει, ανάλογα με το φως που προσπίπτει σε αυτό. [43].....	26
<b>Εικόνα 8:</b> Αναπαράσταση της σκέδασης Mie σε σφαιρικό σωματίδιο. [45].....	27
<b>Εικόνα 9:</b> Εικονική αναπαράσταση εντοπισμένων επιφανειακών πλασμονίων σε ένα νανοσωματίδιο. [47].....	27
<b>Εικόνα 10:</b> Αναπαράσταση ενός Νανοκελύφους (Nanoshell).....	29
<b>Εικόνα 11:</b> Φάσμα και ένταση της ακτινοβολίας Cerenkov σε ένα υλικό με τα παραπάνω χαρακτηριστικά. [68].....	33
<b>Εικόνα 12:</b> Η διαδικασία δημιουργίας της ακτινοβολίας Cerenkov σε ένα διηλεκτρικό μέσο. <b>α.</b> Απεικόνιση της πόλωσης των μορίων του μέσου, καθώς το φορτισμένο σωματίδιο διέρχεται μέσα από αυτό (πάνω) και η αποπόλωσή τους και η εκπομπή της ακτινοβολίας αφού αυτό διέλθει (κάτω). <b>β.</b> Παραγωγή κώνου της ακτινοβολίας Cerenkov καθώς ο σωματίδιο διέρχεται στο μέσο. <b>γ.</b> Παραγωγή ακτινοβολίας Cerenkov από κάποιο ραδιονουκλίδιο. <b>δ.</b> Σε υλικά με αρνητικό δείκτη διάθλασης ο κώνος της ακτινοβολίας Cerenkov αντιστρέφεται, σε αντίθεση με ένα συμβατικό υλικό. [72].....	34
<b>Εικόνα 13:</b> Παραγωγή ακτινοβολίας Cerenkov στον ιστό από ένα ραδιοφάρμακο, που είναι β-εκπομπός. [71].....	35
<b>Εικόνα 14:</b> Προσομοίωση παραγωγής φωτονίων Cerenkov (μπλε) σε ιστό, θεωρώντας ότι παράγονται μόνο από τα πρωταρχικά β σωματίδια (κόκκινο) ενός μορίου 18-F. [68].....	35
<b>Εικόνα 15:</b> Η διαδικασία παραγωγής ακτινοβολίας Cerenkov στους ιστούς, από ένα ένα ραδιονουκλίδιο (131-I). [68].....	35
<b>Εικόνα 16:</b> Αναπαράσταση του θεωρητικού μοντέλου κατά το οποίο ένα σωματίδιο με συγκεκριμένη ευθεία τροχιά μέσα σε ένα βιολογικό μέσο (κόκκινο) εκπέμπει φωτόνια (γαλάζιο) με τέτοιο τρόπο, ώστε μόνο όσα εκπέμπονται στο διάστημα AB της τροχιάς του να μπορούν να απορροφηθούν από ένα νανοσωματίδιο (σκούρο μπλε) στη γειτονιά του σωματιδίου β. [76].....	37
<b>Εικόνα 17:</b> Φάσματα απορρόφησης για διαμέτρους νανοσφαιρών χρυσού από 10 έως 140 nm.....	39
<b>Εικόνα 18:</b> Φάσματα απορρόφησης για διαμέτρους νανοσφαιρών χρυσού από 10 έως 70 nm.....	40
<b>Εικόνα 19:</b> Φάσματα απορρόφησης για διαμέτρους νανοσφαιρών χρυσού από 80 έως 140 nm.....	40
<b>Εικόνα 20:</b> Φάσμα απορρόφησης νανόσφαιρας χρυσού με διάμετρο 35 nm.....	41
<b>Εικόνα 21:</b> Φάσματα απορρόφησης για διαμέτρους νανοσφαιρών Αργύρου από 10 έως 140 nm.....	42
<b>Εικόνα 22:</b> Φάσματα απορρόφησης για διαμέτρους νανοσφαιρών Αργύρου από 10 έως 40 nm.....	42
<b>Εικόνα 23:</b> Φάσματα απορρόφησης για διαμέτρους νανοσφαιρών Αργύρου από 50 έως 70 nm.....	43
<b>Εικόνα 24:</b> Φάσματα απορρόφησης για διαμέτρους νανοσφαιρών Αργύρου από 80 έως 120 nm.....	43
<b>Εικόνα 25:</b> <b>α.</b> Πειραματικά προσδιορισμένο φάσμα απορρόφησης νανοσωματιδίων αργύρου με μεγέθους 40 – 50 nm. [85] <b>β.</b> Φάσμα απορρόφησης νανόσφαιρας αργύρου, διαμέτρου 50 nm, όπως προέκυψε υπολογιστικά από το Wolfram Mathematica.....	44
<b>Εικόνα 26:</b> Φάσματα απορρόφησης για διαμέτρους νανοσφαιρών τιτανίας από 10 έως 140 nm.....	44
<b>Εικόνα 27:</b> <b>α.</b> Φάσμα απορρόφησης των SANSS TiO2 νανοσωματιδίων στο βαθύ υπεριώδες.[86] <b>β.</b> Φάσμα απορρόφησης νανόσφαιρας τιτανίας διαμέτρου 30 nm, όπως προέκυψε υπολογιστικά από το Wolfram Mathematica.....	45
<b>Εικόνα 28:</b> Φάσματα απορρόφησης για διαμέτρους νανοσφαιρών πυριτίας από 10 έως 140 nm. ....	46



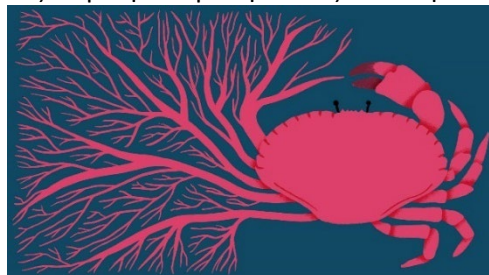
<b>Εικόνα 29: a.</b> Φάσμα Απορρόφησης νανοσωματιδίων SiO <sub>2</sub> και επίστρωσης ZnO σε διάλυμα αιθανόλης και σε θερμοκρασία δωματίου.[87] <b>b.</b> Φάσμα απορρόφησης νανόσφαιρας πυριτίας διαμέτρου 87 nm, όπως προέκυψε υπολογιστικά από το Wolfram Mathematica. ....	47
<b>Εικόνα 30:</b> Γραφική παράσταση της συνολικής ενέργειας που δύναται να απορροφήσει μία νανόσφαιρα διαφορετικών υλικών συναρτήσει της διαμέτρου της, όπως αυτή προκύπτει από τα αποτελέσματα της υπολογιστικής μελέτης στο Wolfram Mathematica. ....	49
<b>Εικόνα 31:</b> Διάγραμμα νανο-κελύφους με τις παραμέτρους που βρίσκονται στον κώδικα του Wolfram Mathematica. ....	50
<b>Εικόνα 32:</b> Φάσματα απορρόφησης νανοκελυφών διαφορετικών δομών και διαστάσεων, όπως αυτά προέκυψαν από το Wolfram Mathematica. ....	51
<b>Εικόνα 33:</b> Φάσματα απορρόφησης για νανοκελύφη με πυρήνα αργύρου και κέλυφος χρυσού, διαφορετικών διαστάσεων, όπως αυτά προέκυψαν από την υπολογιστική μελέτη με το Wolfram Mathematica. ....	53
<b>Εικόνα 34:</b> Γραφική παράσταση της συνολικής ενέργειας που δύναται να απορροφήσει μία νανόσφαιρα χρυσού, αργύρου και νανοκέλυφος αργύρου-χρυσού, συναρτήσει της διαμέτρου τους, από δεδομένα που προέκυψαν από την υπολογιστική μελέτη στο Wolfram Mathematica. ....	54
<b>Εικόνα 35:</b> Εικόνα του σχήματος του προς μελέτη όγκου – στόχου που χρησιμοποιήθηκε στις προσομοιώσεις στο COMSOL Multiphysics.....	57
<b>Εικόνα 36:</b> Πίνακας από το COMSOL Multiphysics με τις παραμέτρους εισόδου που τοποθετήθηκαν σε μία εκ των προσομοιώσεων που αναφέρονται παρακάτω. ....	58
<b>Εικόνα 37:</b> Γραφική παράσταση της χρονικής εξέλιξης της μέγιστης θερμοκρασίας που επιτυγχάνεται στον όγκο – στόχο με τοπική εναπόθεση νανοσφαιρών χρυσού διαμέτρου 100 nm σε διαφορετικές αριθμητικές πυκνότητες.....	60
<b>Εικόνα 38:</b> Γραφική παράσταση της χρονικής εξέλιξης της μέγιστης θερμοκρασίας που επιτυγχάνεται στον όγκο – στόχο με τοπική εναπόθεση νανόσφαιρων χρυσού διαμέτρου 100 nm και διαφορετικές ποσότητες 18F-FDG. ....	61
<b>Εικόνα 39:</b> Γραφική παράσταση της χρονικής εξέλιξης της μέγιστης θερμοκρασίας που επιτυγχάνεται στον όγκο – στόχο με τοπική εναπόθεση νανοσφαιρών χρυσού διαμέτρου 100 nm, χρησιμοποιώντας ενδιάμεσες ποσότητες πηγής και νανοσωματιδίων. ....	62
<b>Εικόνα 40:</b> Γραφική παράσταση της χρονικής εξέλιξης της μέγιστης θερμοκρασίας που επιτυγχάνεται σε μεγαλύτερο όγκο – στόχο με τοπική εναπόθεση νανοσφαιρών χρυσού διαμέτρου 100 nm. ....	63

Σημείωση: Η ονομασία της ακτινοβολίας Cerenkov συναντάται με διαφορετικούς τρόπους στην βιβλιογραφία, ως “Cerenkov”, “Cherenkov” ή “Čerenkov” κ.α. Στην παρούσα Διπλωματική εργασία έγινε χρήση της ονομασίας “Cerenkov”, διότι στα περισσότερα βιβλία Φυσικής, καθώς και επιστημονικά άρθρα συναντάται με αυτή τη μορφή.

## Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή

### 1.1. Καρκίνος

Ο καρκίνος αποτελεί ένα σύνολο περισσότερων από 200 διαφορετικούς τύπους ασθενειών[1], που όλες βασίζονται κυρίως στην ανεξέλεγκτη διαίρεση και εξάπλωση των κυττάρων ενός οργανισμού[2], ενώ, είναι η κύρια αιτία θανάτου παγκοσμίως, με περίπου 10 εκατομμύρια θανάτους το 2020[3]. Η λέξη «καρκίνος» (αγγλικά: “cancer”) προέρχεται από την αρχαία ελληνική λέξη καρκίνος, που σήμαινε κάβουρας, και συγκεκριμένα φαίνεται να προέρχεται από τον «πατέρα» της Ιατρικής, Ιπποκράτη (460 – 370 π.Χ.), ο οποίος λέγεται ότι ονόμασε «καρκίνο» ή «καρκίνωμα» καρκινικούς όγκους με πρησμένες φλεβικές απολήξεις που, λόγω του σχήματος τους, του θύμιζαν τις δαγκάνες ενός κάβουρα. Ενώ, αργότερα, ο Ρωμαίος γιατρός Celsus (25 π.Χ. – 50 μ.Χ.) μετέφερε την ελληνική λέξη «καρκίνος» στην αντίστοιχη λατινική, “cancer”[5].



*Εικόνα 1: Εικόνα στην οποία απεικονίζεται ένας κάβουρας με δαγκάνες που θυμίζουν τις φλεβικές απολήξεις ενός όγκου.[4]*

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, τα κύτταρα ενός οργανισμού, μεγαλώνουν και πολλαπλασιάζονται, με τη διαδικασία της κυτταρικής διαίρεσης, προκειμένου να φτιαχτούν νέα κύτταρα, σε περιοχές του οργανισμού που χρειάζονται, τα οποία θα αντικαταστήσουν τα παλιά κύτταρα, που δεν είναι πλέον λειτουργικά και που οδηγούνται σε προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο - απόπτωση. Λόγω διαφόρων δυσκολιών όμως, που θα αναφερθούν παρακάτω, υπάρχει περίπτωση η διαδικασία αυτή να μην γίνει σωστά, και αντίθετα κάποια καλούμενα «κακοήθη - καρκινικά» κύτταρα, να αρχίσουν να διαιρούνται και να πολλαπλασιάζονται ανεξέλεγκτα, δημιουργώντας μάζες ιστών, τους λεγόμενους καρκινικούς όγκους[2].

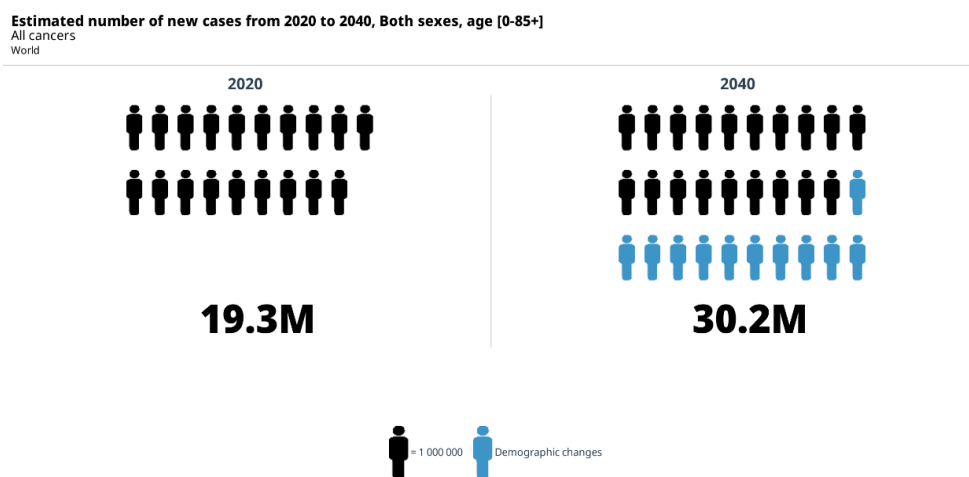
Οι καρκινικοί, αυτοί, όγκοι μπορούν να δημιουργηθούν σε διαφορετικά μέρη και όργανα ενός οργανισμού, ενώ μπορούν εύκολα καρκινικά κύτταρα να μεταφερθούν, μέσω κυρίως της ροής του αίματος, σε άλλα όργανα και να δημιουργήσουν εκεί νέους όγκους, τις λεγόμενες μεταστάσεις[2]. Ανάλογα με το είδος των κυττάρων που τον δημιουργούν, υπάρχουν διαφορετικά είδη καρκίνων, όπως τα καρκινώματα, που δημιουργούνται από κύτταρα του δέρματος ή των ιστών που περιβάλλουν τα εσωτερικά όργανα, τα σαρκώματα, από κύτταρα υποστηρικτικών ή συνδετικών ιστών, όπως τα οστά, το λίπος, τους μύες κ.α., τα λεμφώματα και μυελώματα, από κύτταρα του ανοσοποιητικού, οι καρκίνοι εγκεφάλου και μυελού των οστών, από τα αντίστοιχα κύτταρα, και η λευχαιμία, από τα λευκά αιμοσφαίρια[6]. Το τελευταίο είδος καρκίνου δεν δημιουργεί όγκους.

Ο καρκίνος προκαλείται κυρίως λόγω γενετικών αλλαγών στα γονίδια των κυττάρων, που φροντίζουν για τη σωστή και προγραμματισμένη λειτουργία τους. Οι αλλαγές αυτές μπορεί να είναι κληρονομήσιμες[2], να βασίζονται σε λάθη κατά την διαίρεση και ειδικά την διαδικασία της αντιγραφής του γενετικού υλικού (DNA), να οφείλονται σε βλάβες του γενετικού υλικού προκαλούμενες από χημικές ουσίες (τσιγάρο, αλκοόλ κ.α.) ή ακτινοβολία (υπεριώδης ακτινοβολία του ήλιου, ιοντίζουσα ακτινοβολία), ή να προκαλούνται από μολύνσεις από συγκεκριμένους ιούς, βακτήρια ή παράσιτα[3]. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, ακόμη και αν υπάρξουν τέτοιες βλάβες στο DNA, ο οργανισμός είναι σε θέση να τις διορθώσει, χρησιμοποιώντας διαφορετικά είδη μηχανισμών. Αν όμως οι βλάβες είναι

πολυάριθμες, σε μεγάλη πυκνότητα ή αν ο οργανισμός είναι σε προχωρημένη ηλικία, αυτές οι διορθώσεις δεν γίνονται ή δεν γίνονται σωστά. Η ικανότητα αυτή των κυττάρων φθίνει ειδικά με την ηλικία, γεγονός που εξηγεί και την υψηλή πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου σε ανθρώπους μεγαλύτερων ηλικιών[2].

## 1.2. Ανάγκη για (νέες) θεραπείες

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (World Health Organization – WHO) ο καρκίνος αποτελεί την κύρια αιτία θανάτων παγκοσμίως[3]. Λόγω της εξέλιξης των επιστημών και της αναζήτησης θεραπειών που παλαιότερα δεν υπήρχαν, το προσδόκιμο ζωής πλέον έχει αυξηθεί κατά πολύ σε σχέση με το παρελθόν, ειδικά στις αναπτυγμένες χώρες, γεγονός που πρόκειται να αυξήσει σημαντικά τον ανθρώπινο πληθυσμό και να τριπλασιάσει μάλιστα τον αριθμό των ανθρώπων που επιβιώνουν έως την ηλικία των 65 ετών, και που είναι πιο επιρρεπείς στην εμφάνιση κάποιου είδους καρκίνου, μέχρι το 2050[7]. Ήδη, φέτος, το 2022, ο παγκόσμιος πληθυσμός ξεπέρασε τα 8 δισεκατομμύρια[8,9] ανθρώπους, ενώ μέχρι το 2050 ο αριθμός αυτός αναμένεται να αυξηθεί στα 8,9 δισεκατομμύρια[7].



CANCERTOMORROW | IARC - All Rights Reserved 2022 - Data version: 2020

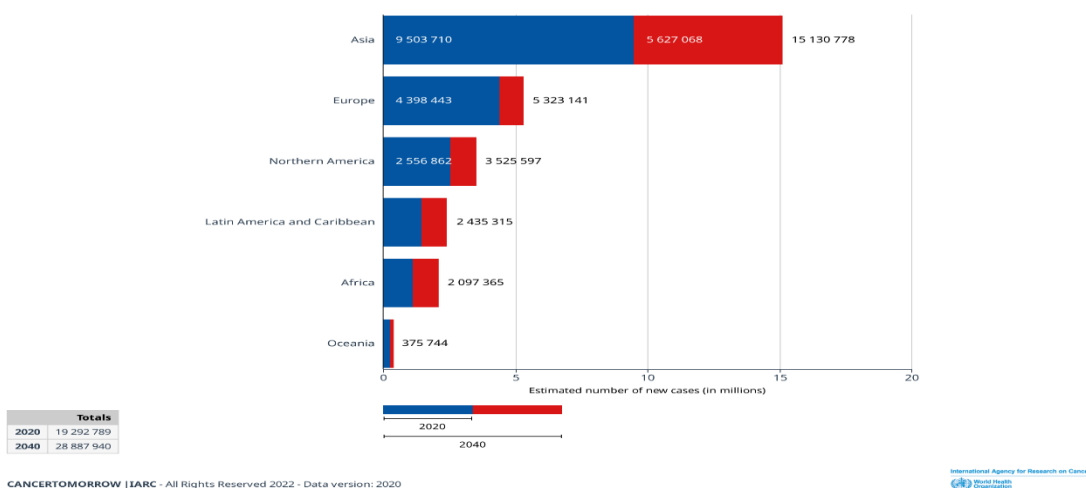
International Agency for Research on Cancer  
World Health Organization

**Εικόνα 2:** Γράφημα από τον Διεθνή Οργανισμό Υγείας που δείχνει τον εκτιμώμενο αριθμό νέων περιπτώσεων καρκίνου από το 2020, έως το 2040. [10]

Όπως εύλογα προκύπτει, μαζί με την αύξηση του πληθυσμού, αναμένεται και η αύξηση του αριθμού των περιπτώσεων καρκίνου. Ενώ, σε αναπτυγμένες χώρες, όπως οι ΗΠΑ, τα ποσοστά θνησιμότητας μειώνονται λόγω της μεγαλύτερης πρόσβασης του πληθυσμού σε κατάλληλες θεραπείες και σε καλύτερη υγειονομική περίθαλψη, ο αριθμός των διαγνώσεων και των θανάτων παγκοσμίως, αναμένεται να υπερδιπλασιαστεί τα επόμενα χρόνια, με το 2030 να προβλέπονται 26 εκατομμύρια διαγνώσεις καρκίνου και 17 εκατομμύρια θάνατοι ετησίως, αφού αναμένεται ότι το 2050, το 61% των παγκόσμιων περιπτώσεων του καρκίνου θα αντιστοιχεί σε χώρες μεσαίας και χαμηλής ανάπτυξης[7].



### Estimated number of new cases from 2020 to 2040, Both sexes, age [0-85+] All cancers



Εικόνα 3: Γράφημα από τον Διεθνή Οργανισμό Υγείας που δείχνει τον εκτιμώμενο αριθμό νέων περιπτώσεων καρκίνου από το 2020 έως το 2040, ανά ήπειρο. [11]

Επομένως, συνολικά, αν και είναι δύσκολο να προβλεφθούν με μεγάλη ακρίβεια οι αντίστοιχοι αριθμοί, λόγω της έλλειψης των κατάλληλων στατιστικών σε ορισμένες χώρες, προβλέπεται, ότι μπορεί μεν τα ποσοστά εμφάνισης του καρκίνου να παραμείνουν περίπου σταθερά, αλλά η συνεχής αύξηση του πληθυσμού[7] θα ασκεί μεγαλύτερη πίεση στα συστήματα υγείας παγκοσμίως, και ειδικά στις λιγότερο αναπτυγμένες χώρες, γεγονός που θα δημιουργήσει πολλά προβλήματα. Έτσι, είναι σημαντικό οι ήδη υπάρχουσες θεραπείες να βελτιώνονται συνεχώς, προκειμένου να είναι περισσότερο αποτελεσματικές, να διαρκούν λιγότερο, να είναι πιο προσιτές οικονομικά στο ευρύ κοινό, ή ακόμη και να βρεθούν εναλλακτικές θεραπείες για την αντιμετώπιση ασθενειών, όπως ο καρκίνος.

### 1.3. Διάφορα είδη θεραπειών

Ανάλογα με το είδος του καρκίνου, το όργανο το οποίο προσβάλλει, το στάδιο στο οποίο βρίσκεται, υπάρχουν ήδη αρκετές διαθέσιμες θεραπείες, με τις τρεις βασικές να είναι: η χειρουργική αφαίρεση των όγκων, η ακτινοθεραπεία (εξωτερική ή εσωτερική), και η συστηματική θεραπεία, που περιλαμβάνει την χημειοθεραπεία, την ορμονοθεραπεία και άλλες στοχευμένες βιολογικές θεραπείες. Γενικός στόχος εκτός από τη θεραπεία του ασθενούς, όταν αυτή είναι εφικτή, είναι και η βελτίωση της ποιότητας ζωής του[3].

Η χειρουργική επέμβαση αποτελεί την πρώτη ιστορικά μορφή αντιμετώπισης των καρκινικών όγκων, κατά την οποία ολόκληρος ο όγκος ή μέρος του αφαιρείται από τον οργανισμό[1]. Η χειρουργική επέμβαση δεν μπορεί να εφαρμοστεί σε όλες τις περιπτώσεις και μπορεί να επιφυλάσσει πολλές σοβαρές επιπλοκές[11], ενώ σε κάποιες περιπτώσεις δεν αφαιρούνται εξ ολοκλήρου όλα τα καρκινικά κύτταρα από τον οργανισμό, με αποτέλεσμα ο όγκος να επανεμφανίζεται[12].

Η χημειοθεραπεία αποτελεί την δεύτερη πιο συχνή μορφή θεραπείας για τον καρκίνο. Σύμφωνα με αυτή, χρησιμοποιούνται ειδικά εγκεκριμένα φάρμακα, τα οποία στοχεύουν στο να σκοτώσουν τα καρκινικά κύτταρα και να τα εμποδίσουν να πολλαπλασιαστούν. Συνήθως χρησιμοποιείται συνδυαστικά με άλλες θεραπείες, όπως η χειρουργική επέμβαση ή η ακτινοθεραπεία. Το κύριο μειονέκτημά της, όμως, είναι ότι μαζί με τα καρκινικά κύτταρα, προκαλεί ζημιές και σε υγιή, ειδικά αυτά του αίματος, του δέρματος και του στομάχου. Το γεγονός αυτό, οδηγεί σε πολλές παρενέργειες, είτε άμεσες, είτε μακροπρόθεσμες και επιβαρύνει επιπλέον τον, πολλές φορές ήδη ταλαιπωρημένο οργανισμό του ασθενή[13].

Τα τελευταία χρόνια, δίνεται προσοχή και σε εναλλακτικές θεραπείες που βασίζονται στην ενεργοποίηση των βιολογικών διεργασιών θεραπείας του οργανισμού, όπως είναι η ανοσοθεραπεία και η θεραπεία με ογκολυτικό ιό (OV therapy), οι οποίες φαίνεται να έχουν θετικές αποκρίσεις σε πολλά είδη καρκίνου και να μην είναι τόσο επίπονες για τον οργανισμό[14], ενώ υπάρχουν αρκετές ακόμα κλινικές δοκιμές σε εξέλιξη[15].

Η ακτινοθεραπεία είναι η δεύτερη πιο αποτελεσματική θεραπεία μετά τη χειρουργική αφαίρεση[16]. Χρησιμοποιεί ιοντίζουσα ακτινοβολία και διαχωρίζεται σε εσωτερική και εξωτερική. Η εσωτερική, περιλαμβάνει την βραχυθεραπεία, κατά την οποία τοποθετείται εσωτερικά στον ασθενή, για σύντομο χρονικό διάστημα, μία ραδιενεργός πηγή, ώστε να ακτινοβολήσει τοπικά την περιοχή ενδιαφέροντος, καθώς και την θεραπεία με ραδιοϊσότοπα, που υπάγεται στην πυρηνική ιατρική, κατά την οποία χορηγείται στον ασθενή συγκεκριμένη ποσότητα ραδιοφαρμάκων[17].

Η εξωτερική ακτινοθεραπεία χρησιμοποιεί επιταχυντές προκειμένου να παράγεται ιοντίζουσα ακτινοβολία, είτε φωτονίων  $\gamma$ , είτε φορτισμένων σωματιδίων[17] (ηλεκτρονίων, πρωτονίων, βαρέων ιόντων) και να κατευθύνεται τοπικά στον ασθενή στην περιοχή θεραπείας του όγκου. Η ιοντίζουσα ακτινοβολία αλληλεπιδρά κυρίως με τα μόρια του νερού, το οποίο βρίσκεται σε ποσοστό περίπου 70% στους μαλακούς ιστούς, με αποτέλεσμα να δημιουργούνται δευτερεύοντα μόρια, ιόντα ή ελεύθερα ηλεκτρόνια. Αυτά, όντας ιδιαίτερα δραστικά [18], προκαλούν κυρίως διπλόκλωνες βλάβες (double-stranded DNA breaks - DSBs) στο DNA των καρκινικών κυττάρων, οδηγώντας τα σε κυτταρικό θάνατο, αφού αυτά δεν είναι σε θέση να διορθώσουν τις βλάβες τους, σε αντίθεση με τα υγιή κύτταρα. Ο κυτταρικός θάνατος συνήθως δεν επέρχεται αμέσως μετά την ακτινοβολήση, αλλά τα καρκινικά κύτταρα μπορούν να διαιρούνται συνέχεια μέχρι τελικά το θάνατό τους, γεγονός που εξηγεί τις πιο μακροπρόθεσμες παρενέργειες[19], ειδικά σε περιπτώσεις που ο οργανισμός είναι ήδη εξουθενωμένος από την χημειοθεραπεία, ενώ μερικές φορές ακόμη και οι υγιείς ιστοί δέχονται σημαντική δόση ακτινοβολίας[16].

Παρόλα αυτά, χάρη στην εξέλιξη της τεχνολογίας έχουν γίνει σημαντικά βήματα στην εξέλιξη της ακτινοθεραπείας, προκειμένου να είναι πιο αποτελεσματική και να περιορίζονται οι παρενέργειές της και η λήψη δόσης των υγιών ιστών, όπως είναι η Στερεοτακτική Ακτινοθεραπεία (Stereotactic Body Radiation Therapy - SBRT), η Ακτινοθεραπεία Διαμορφούμενης Έντασης (Intensity Modulated Radiotherapy - IMRT), η Ογκομετρικά Διαμορφούμενη Τοξοειδής Ακτινοθεραπεία (Volumetric Modulated Arc Therapy - VMAT), ενώ σημαντικό έδαφος έχει αρχίσει να καλύπτει η χρήση σωματιδιακής ακτινοβολίας (πρωτόνια, νετρόνια, κ.α.) για θεραπεία όγκων σε βάθος[20].

Εν τέλει, όπως δίνεται να κατανοηθεί, δεν υπάρχει μέχρι τώρα η ιδανική θεραπεία κατά του καρκίνου, σε οποιαδήποτε μορφή του, ενώ είναι πολύ πιθανό, ακόμα και σύνηθες, στη διάρκεια της ζωής ενός καρκινοπαθούς ασθενούς να δοθούν συνδυαστικά ή διαδοχικά διαφορετικά είδη θεραπειών[17]. Γενικός στόχος είναι η οποιαδήποτε θεραπεία να είναι μεν αποτελεσματική, αλλά να επηρεάζει όσο το δυνατόν λιγότερο τους υγιείς ιστούς του οργανισμού[21] και να μην επιφέρει σοβαρές παρενέργειες, άμεσα ή μακροπρόθεσμα στον ασθενή.

#### 1.4. Θεραπείες με μη ιοντίζουσα ακτινοβολία

Πέρα από τις συνήθεις θεραπείες που αναφέρθηκαν παραπάνω, μια άλλη θεραπεία που χρησιμοποιείται σε συγκεκριμένες περιπτώσεις καρκίνου και χρησιμοποιεί μη ιοντίζουσα ακτινοβολία είναι η Φωτοδυναμική Θεραπεία (Φ.Δ.Θ. – Photodynamic therapy –

P.D.T). Συγκεκριμένα, έχει εγκριθεί κλινικά για κάποια δερματολογικά είδη καρκίνου και οφθαλμολογικές διαταραχές, ενώ είναι ελάχιστα επεμβατική και με πολύ λίγες παρενέργειες [22].

Η Φωτοδυναμική θεραπεία υπάρχει στην θεραπευτική έρευνα κατά του καρκίνου ήδη από το 1978[23]. Στη θεραπεία αυτή, αρχικά, χορηγείται στον ασθενή μια ουσία, ο φωτοευαισθητοποιητής (Photosensitizer – PS), ειδικά διαμορφωμένη ώστε να συγκεντρώνεται στην περιοχή του καρκινικού όγκου και με συγκεκριμένο φάσμα απορρόφησης ακτινοβολίας. Στη συνέχεια, ακτινοβολείται η περιοχή σε μήκος κύματος που αντιστοιχεί στο φάσμα απορρόφησης της ουσίας, προκειμένου να απορροφηθεί το φως από αυτήν, και μέσω διαφόρων χημικών διαδικασιών, να παραχθούν τοπικά ενεργές μορφές οξυγόνου (Reactive Oxygen Species – ROS), καθώς και μονήρες οξυγόνο, από το μοριακό οξυγόνο που υπάρχει τοπικά [24]. Τα μόρια αυτά είναι εξαιρετικά δραστικά, με αποτέλεσμα να αντιδρούν με τα υπόλοιπα μόρια του ιστού και να προκαλούν κυτταρικό θάνατο μέσω διαφόρων διαδικασιών, όπως η απόπτωση, η νέκρωση, η αυτοφαγία κ.α.[23]. Ο μηχανισμός που λαμβάνει δράση κάθε φορά εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, ενώ πολλές φορές δεν μπορεί να προσδιοριστεί με μεγάλη ακρίβεια.

Ένα από τα μειονεκτήματα της Φωτοδυναμικής θεραπείας είναι ότι λόγω της υψηλής απορρόφησης της ακτινοβολίας από τον ιστό, καθώς και της σκέδασής της, δεν ενδείκνυται για θεραπεία όγκων σε μεγαλύτερα βάθη, καθώς το φως δεν δύναται να έχει μεγάλα βάθη διείσδυσης. Γι' αυτό και η χρήση της περιορίζεται σε επιφανειακούς όγκους[24]. Όμως, λόγω της δυνατότητας για ενδοφλέβια χορήγηση του φωτοευαισθητοποιητή και τεχνολογιών όπως οι οπτικές ίνες, αυτό τείνει να αλλάξει.

Παρόλα αυτά, μένουν πολλά ακόμα που πρέπει να ερευνηθούν, όπως η ακριβής δοσομετρία της ακτινοβολίας, τα κατάλληλα μήκη κύματος για τον εκάστοτε όγκο, διαφορετικά είδη φωτοευαισθητοποιητών αλλά και η κατανομή του οξυγόνου σε διάφορα είδη όγκων[23]. Ειδικά για το ζήτημα της κατανομής του οξυγόνου, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, ο κύριος μηχανισμός δράσης της Φωτοδυναμικής Θεραπείας, απαιτεί την ύπαρξη αρκετού οξυγόνου στο όγκο, προκειμένου να παραχθούν τα κατάλληλα παράγωγά του, που θα προκαλέσουν τον κυτταρικό θάνατο των καρκινικών κυττάρων. Επομένως, οποιαδήποτε τοπική αλλαγή της οξυγόνωσης του όγκου μπορεί να επηρεάσει σημαντικά το θεραπευτικό αποτέλεσμα. Στους μεγαλύτερους καρκινικούς όγκους, έχει παρατηρηθεί ότι τα κύτταρα που βρίσκονται στην περιφέρειά τους είναι μεν καλά οξυγονωμένα, αλλά στα εσωτερικά στρώματα του όγκου, υπάρχουν οι λεγόμενες υποξικές περιοχές, στις οποίες το οξυγόνο είναι ελάχιστο. Επομένως, η υποξία ακόμη και κατά μήκος του ίδιου του όγκου είναι ένα σημαντικό ζήτημα, το οποίο πρέπει να ληφθεί σοβαρά υπόψη κατά τη διάρκεια του πλάνου οποιασδήποτε θεραπείας [18].

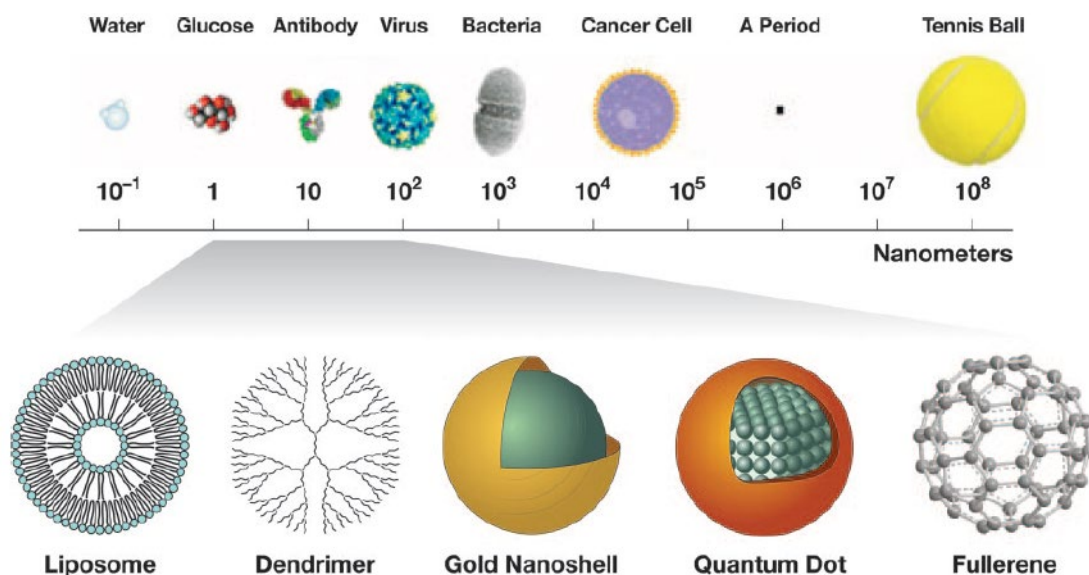
Ένα άλλο είδος θεραπείας το οποίο ήταν μεν γνωστό από το παρελθόν, αλλά τα τελευταία χρόνια επανήλθε στο προσκήνιο για την μάχη κατά του καρκίνου, και που κατά βάση δεν χρησιμοποιεί ιοντίζουσα ακτινοβολία, είναι η λεγόμενη φωτοθερμία, κατά την οποία χρησιμοποιείται μη ιοντίζουσα ακτινοβολία σε συνδυασμό με συγκεκριμένους παράγοντες, όπως τα νανοσωματίδια, προκειμένου να αυξηθεί τοπικά η θερμοκρασία του όγκου.

## Κεφάλαιο 2: Νανοσωματίδια

### 2.1. Γενικά στοιχεία

Η εξέλιξη της επιστήμης έχει οδηγήσει πλέον στην ανάπτυξη ενός νέου κλάδου τεχνολογίας, της Νανοτεχνολογίας, που έχει δώσει την δυνατότητα κατασκευής και ελέγχου διαφόρων δομών στην νανοκλίμακα και στη χρήση τους μάλιστα σε διαφορετικούς τομείς από το φαγητό, για αντιμικροβιακή δράση και την αισθητική, σε διάφορα προϊόντα περιποίησης, έως τη βιομηχανία και την Ιατρική [25]. Σύμφωνα με την αμερικάνικη Εθνική Πρωτοβουλία Νανοτεχνολογίας (National Nanotechnology Initiative – NNI), η Νανοτεχνολογία αφορά σε έρευνα και ανάπτυξη τεχνολογίας σε ατομική, μοριακή ή μακρομοριακή κλίμακα και την ελεγχόμενη δημιουργία δομών και συστημάτων, διάστασης από 1 έως 100 nm ( $1 \text{ nm} = 10^{-9} \text{ m}$ ) [26].

Τα υλικά, σε τέτοιες τάξεις μεγέθους, όπως για παράδειγμα, οι νανοσωλήνες άνθρακα και τα νανοκελύφη χρυσού, παρουσιάζουν διαφορετικές οπτικές, ηλεκτρονικές και μαγνητικές ιδιότητες[27] με τα ίδια υλικά στην μακροκλίμακα, γεγονός που πολλές φορές μπορεί να είναι ιδιαίτερα χρήσιμο σε κάποιες εφαρμογές. Άλλα υλικά που υπάγονται στην Νανοτεχνολογία αποτελούν επίσης τα λιποσώματα, τα δενδριμερή, οι κβαντικές τελείες[26], το γραφένιο, τα υπερμαγνητικά νανοσωματίδια σιδήρου (SPIONs), τα χρυσά νανοσυμπλέγματα, τα πλασμονικά νανοσωματίδια [27], κ.α.



Εικόνα 4: Αναπαράσταση κλίμακας μεγέθους κάποιων κοινών νανοσωματιδίων, συγκριτικά με γνωστές έννοιες. [26]

### 2.2. Σύντομη ιστορική αναδρομή

Η κατασκευή υλικών τα οποία περιείχαν νανοσωματίδια, φαίνεται ότι ήταν γνωστή ήδη από τον Μεσαίωνα [28], χωρίς όμως να κατανοείται πλήρως το γεγονός, ενώ στην ουσία, η έννοια του «νανομέτρου» προτάθηκε για πρώτη φορά από τον νικητή του Νόμπελ Χημείας Richard Zsigmondy το 1925, ο οποίος ήταν και ο πρώτος που προσδιόρισε το μέγεθος κολλοειδών χρυσού μέσω του μικροσκοπίου[25].

«Πατέρας» όμως, της σύγχρονης Νανοτεχνολογίας θεωρείται ο φυσικός Richard Feynman (με Νόμπελ Φυσικής το 1965), έπειτα από μια εργασία που παρουσίασε το 1959

στην Αμερικανική Εταιρεία Φυσικής, σχετικά με τον έλεγχο της ύλης σε επίπεδο ατόμων. Ενώ, σημαντικός πυλώνας στην εξέλιξη της αποτέλεσε και η ανακάλυψη του φλουρενίου το 1980 από τους Kroto, Smalley και Curl[25].

### 2.3. Νανοϋλικά στην ιατρική & τη βιολογία – Νανοϊατρική

Τα νανοϋλικά, χάρη στις ξεχωριστές τους ιδιότητες, όπως το μικρό τους μέγεθος, της τάξεως των βιομορίων και τη πολυλειτουργικότητά τους [26], βρήκαν γρήγορα εφαρμογή στους τομείς της βιολογίας και της ιατρικής, δομώντας, μάλιστα, έναν ολόκληρο καινούριο διεπιστημονικό κλάδο, ο οποίος ασχολείται με τα οφέλη και τους κινδύνους των νανοϋλικών [25], τον κλάδο της Νανοϊατρικής.

Υπάρχει πληθώρα εφαρμογών της Νανοτεχνολογίας στην Ιατρική και τη Βιολογία και παράλληλα μεγάλη ερευνητική δράση σχετικά με νέες τεχνικές, για θέματα όπως η εντοπισμένη χορήγηση φαρμάκων μέσα από νανο-πλατφόρμες στα κατάλληλα σημεία του οργανισμού ενός ασθενή, η καλύτερη επούλωση πληγών έπειτα από χειρουργείο χωρίς την πιθανότητα δημιουργίας φλεγμονών, η ανίχνευση καρκινικών κυττάρων στο αίμα, οι επικαλύψεις ιατρικών συσκευών με αντιβακτηριδιακή δράση[25] ή η κατασκευή «νανοεργαστηρίων» πάνω σε τσιπ, τα οποία μπορούν να παρακολουθούν και να δρουν σε μεμονωμένα κύτταρα[26].

Ένα άλλο είδος νανοϋλικών που βρίσκει σημαντικές εφαρμογές στην Ιατρική είναι τα διάφορα είδη μεταλλικών νανοσωματιδίων. Συγκεκριμένα, σημαντική είναι η συνεισφορά των νανοσωματιδίων στην διάγνωση, αφού μπορούν να κατασκευαστούν με τέτοιο τρόπο, ώστε να δημιουργούν αντίθεση σε περιοχές του σώματος του ασθενή που είναι προς απεικόνιση, ώστε αυτές οι περιοχές να είναι πιο ευδιάκριτες κατά τις συμβατικές τεχνικές απεικόνισης ή ακόμη και να επισημαίνουν στοχευμένα ιστούς στο σώμα με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά [27].

Ακόμη, έχει παρατηρηθεί ότι η χρήση νανοσωματιδίων από υλικά με υψηλό ατομικό αριθμό, όπως είναι ο χρυσός ( $Z = 79$ ), μπορούν να ενισχύουν τη δόση της ιοντίζουσας ακτινοβολίας κατά την ακτινοθεραπεία, όταν αυτά συγκεντρώνονται τοπικά στην περιοχή του όγκου [29]. Πιο συγκεκριμένα, όταν φωτόνια ακτίνων  $X$  με ενέργεια της τάξεως των keV προσπέσουν σε ένα υλικό με υψηλό ατομικό αριθμό, τότε φαινόμενα όπως η σκέδαση Compton και το φωτοηλεκτρικό, κατά τα οποία η ενέργεια του προσπίπτοντος φωτονίου απορροφάται μερικώς ή πλήρως, αντίστοιχα, και παράγονται δευτερογενή ηλεκτρόνια, ενισχύονται. Αυτό συμβαίνει διότι, τα φαινόμενα αυτά παρουσιάζουν υψηλή εξάρτηση από τον ατομικό αριθμό του στοιχείου στο οποίο προσπίπτει το φωτόνιο. Έτσι, όταν αυτό αλληλεπιδρά με στοιχεία όπως ο χρυσός, σε σύγκριση με ελαφρύτερα, όπως είναι το υδρογόνο, το οξυγόνο και ο άνθρακας στους βιολογικούς ιστούς, αυξάνονται οι αντίστοιχες ενεργές διατομές απορρόφησης, παράγονται περισσότερα δευτερεύοντα ηλεκτρόνια και συνεπώς, αυξάνεται η αποτελεσματικότητα της ακτινοθεραπείας [30]

Εκτός από τα δευτερεύοντα ηλεκτρόνια που παράγονται από τις παραπάνω διαδικασίες, σημαντικό ρόλο κατέχουν στην ενίσχυση της αποτελεσματικότητας της ακτινοθεραπείας και ηλεκτρόνια Auger, τα οποία δημιουργούνται κατά την απορρόφηση ενός φωτονίου από ένα ηλεκτρόνιο ενός ατόμου, το οποίο φωτόνιο εκπέμπεται όταν ένα ηλεκτρόνιο μιας υψηλότερης ενεργειακά στάθμης του ίδιου ατόμου, προσπέσει σε κενή θέση μιας χαμηλότερης ενεργειακά στάθμης του. Τα ηλεκτρόνια Auger, καλούμενα και ως ηλεκτρόνια χαμηλής ενέργειας (Low Energy Electrons – LEE), δεν έχουν αρκετή ενέργεια για



να προκαλέσουν δευτερεύοντες ιονισμούς, αλλά μπορούν να προκαλέσουν σημαντικές βλάβες στο DNA, εξασθενώντας τους δεσμούς υδρογόνου [29,31].

#### 2.4. Χορήγηση νανοσωματιδίων και τοξικότητα

Τα νανοσωματίδια, χάρη στο μικρό τους μέγεθος, μπορούν εύκολα να μεταφέρονται μέσω του αίματος σε πολλά σημεία του σώματος ή να διέρχονται ακόμα και μέσα από μεμβράνες. Έτσι, μπορούν είτε ενεργά, με πρόσδεση κατάλληλων συνδετών (ligands), όπως αντισώματα, πεπτίδια ή μόρια γλυκόζης στην επιφάνειά τους, είτε παθητικά, με διαρροή στον καρκινικό ιστό μέσω των διαπερατών καρκινικών αγγείων, να συγκεντρώνονται σε περιοχές όγκων ή και εντός αυτών και να παραμένουν σε αυτούς για κατάλληλα χρονικά διαστήματα, λόγω του περιορισμού ύπαρξης λεμφοκυττάρων και γενικώς κυττάρων του ανοσοποιητικού σε περιοχές του όγκου [27,31]. Λόγω του γεγονότος αυτού, καθώς και των ειδικών οπτικών ιδιοτήτων που παρουσιάζουν ορισμένα νανοσωματίδια, χρησιμοποιούνται συχνά σε περιπτώσεις Φωτοδυναμικής Θεραπείας και Φωτοθερμίας.

Τα νανοσωματίδια μπορούν να χορηγηθούν σε έναν οργανισμό μέσω της εισπνοής, με έγχυση στο αίμα ή με τοπική εναπόθεση χειρουργικά ή μη χειρουργικά, ανάλογα με την θέση του όγκου. Η χορήγηση μέσω του αίματος ενέχει τον κίνδυνο να μην καταλήξουν όλα τα νανοσωματίδια στο επιθυμητό σημείο του όγκου, αλλά να παρασυρθούν σε διαφορετικά σημεία μέσω της ροής των αιμοσφαιρίων. Η χορήγηση μέσω της εισπνοής μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε περιπτώσεις καρκίνου του πνεύμονα, ενώ με αυτό τον τρόπο δεν υπάρχει μεγάλος κίνδυνος για τη διαφυγή τους στην κυκλοφορία του αίματος[29].

Οι φυσικοχημικές ιδιότητες των νανοσωματιδίων, όπως το μέγεθός τους, το υλικό, το σχήμα και η επίστρωσή τους, επηρεάζουν σημαντικά την φαρμακοκινητική τους και την κατανομή τους στους βιολογικούς ιστούς. Μέχρι τώρα δεν έχει διαπιστωθεί ποιο είναι το κατάλληλο μέγεθος των νανοσωματιδίων για τη χορήγησή τους σε ασθενείς [31,32], αφού πολύ μικρά νανοσωματίδια (~ 10 nm) μπορούν να συγκεντρωθούν πολύ κοντά στον πυρήνα των καρκινικών κυττάρων, γεγονός επιθυμητό σε περιπτώσεις θεραπείας, αλλά συνήθως απομακρύνονται πολύ εύκολα μέσω της κυκλοφορίας του αίματος. Αντίθετα, μεγάλα νανοσωματίδια (>100 nm) συγκεντρώνονται κυρίως στο κυτταρόπλασμα και σε μεγάλες συγκεντρώσεις υπάρχει ο κίνδυνος να δημιουργήσουν συσσωματώματα και να αυξήσουν την τοξικότητα στον ασθενή[29], δημιουργώντας προβλήματα στο ήπαρ, στους πνεύμονες και τη σπλήνα [32].

Η τοξικότητα δεν εξαρτάται μόνο από το μέγεθός των νανοσωματιδίων, αλλά και από την επιφάνειά τους, την συγκέντρωσή τους και το φορτίο τους [29,31,33]. Προκειμένου αυτή να μειωθεί σημαντικά και να αυξηθεί η επιφανειακή τους λειτουργικότητα και η στοχευμένη τους δράση, τα νανοσωματίδια συνήθως επικαλύπτονται εξωτερικά με διάφορα πολυμερή, φωσφολιπίδια κ.α. ή με πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG). Η επίστρωση με PEG φαίνεται να αυξάνει την αποτελεσματικότητα, τη σταθερότητα και την βιοσυμβατότητά τους και ταυτόχρονα να αποτρέπει την συσσώρευσή τους και τη δημιουργία συσσωματωμάτων[29]. Ακόμη, φαίνεται να αυξάνει το χρόνο ζωής τους και να ενισχύει τη δυναμική πρόσληψή τους από τα καρκινικά κύτταρα[31].

## Κεφάλαιο 3: Φωτοθερμία

### 3.1. Γενικά Στοιχεία

Η Φωτοθερμία ή αλλιώς Φωτοθερμική Θεραπεία (Photothermal therapy – PPT) είχε τις πρώτες εφαρμογές της ήδη από το 1700 π.Χ., όπου χρησιμοποιούνταν θερμότητα για την θεραπεία όγκων καρκίνου του μαστού, με αναφορές να δείχνουν ότι ήταν γνωστή ακόμη και από τον Ιπποκράτη[24]. Το πρώτο επίσημο σχετικό άρθρο όμως, δημοσιεύτηκε το 1866 από τον Busch, ο οποίος ανέφερε για έναν ασθενή με καρκίνο, του οποίου ο όγκος συρρικνώθηκε έπειτα από υψηλό πυρετό[34]. Σήμερα, η φωτοθερμία αποτελεί και επίσημα, επιλογή θεραπείας σε περιπτώσεις κατά του καρκίνου του μαστού από το Εθνικό Ολοκληρωμένο Δίκτυο του Καρκίνου (National Comprehensive Cancer Network - NCCN) της Αμερικής[24].

Κατά τη Φωτοθερμική Θεραπεία, η ενέργεια του φωτός ή γενικά της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας, δύναται να μετατραπεί, μέσω διαφορετικών μηχανισμών, σε θερμική ενέργεια, προκειμένου να αυξάνεται τοπικά η θερμοκρασία σε έναν καρκινικό ιστό και να θανατώνονται καρκινικά κύτταρα[35]. Για να χρησιμοποιηθεί η υπερθερμία με θεραπευτικό σκοπό και να προκληθεί θανάτωση των κυττάρων σε μικρό χρονικό διάστημα, χρειάζεται η θερμοκρασία να αυξηθεί τοπικά πάνω από τους 37°C, που θεωρείται η φυσιολογική θερμοκρασία σώματος του ανθρώπου και που είναι πολύ σημαντική για την δυναμική και την λειτουργία των βιολογικών συστημάτων, από τα κύτταρα μέχρι τα όργανα[36], σε θερμοκρασίες μεταξύ 42°C και 47°C[34].

### 3.2. Πηγές Θερμότητας

Οι πηγές θερμότητας μπορεί να είναι είτε διάφορες πηγές φωτός, όπως τα λέιζερ (lasers), ή οι λάμπες LED, με φάσμα εκπομπής στο κοντινό υπέρυθρο ή και το ορατό (φωτοθερμία), αλλά και διάφορα μαγνητικά πεδία, μικροκύματα, κύματα ραδιοσυχνοτήτων ή υπερηχητικών κυμάτων, που μπορούν να προκαλέσουν την λεγόμενη υπερθερμία του ιστού[35], σε συνδυασμό με τοπικά συγκεντρωμένους στην περιοχή ενδιαφέροντος παράγοντες φωτοθερμίας.

### 3.3. Παράγοντες φωτοθερμίας

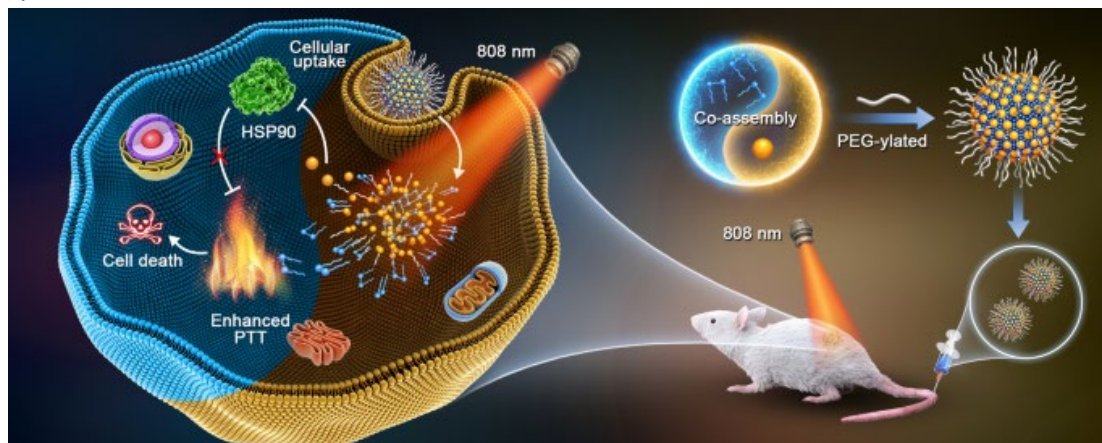
Προκειμένου η φωτοθερμία να είναι περισσότερο επιλεκτική και εντοπισμένη στους καρκινικούς ιστούς, ώστε να μην επηρεάζονται ως επί το πλείστον υγιείς ιστοί, η πηγή που επάγει θερμότητα δεν χρησιμοποιείται άμεσα στον ιστό. Αντίθετα χρησιμοποιούνται συγκεκριμένοι παράγοντες φωτοθερμίας (Photothermal Agents – PTAs). Οι παράγοντες αυτοί, απορροφούν την ενέργεια της ακτινοβολίας της πηγής και την μετατρέπουν σε θερμότητα, προκειμένου να αυξηθεί τοπικά η θερμοκρασία και να δημιουργηθούν οι κατάλληλες συνθήκες για υπερθερμία στα καρκινικά κύτταρα[37].

Οι παράγοντες αυτοί πρέπει να εμφανίζουν μεγάλη απορροφητικότητα στα συγκεκριμένα μήκη κύματος του φάσματος ακτινοβολίας που εκπέμπει η πηγή, να είναι βιοσυμβατοί, διότι θα χορηγηθούν στον ασθενή και άρα δεν πρέπει να είναι τοξικοί για τον οργανισμό ή να προκαλούν ανεπιθύμητες βιοχημικές αντιδράσεις με τα υγιή κύτταρα του οργανισμού και να μπορούν να συγκεντρωθούν τοπικά στην περιοχή του όγκου που χρειάζεται, για ένα εύλογο χρονικό διάστημα θεραπείας και αργότερα να απομακρύνονται με ασφάλεια από τον οργανισμό του ασθενή [37,38].

Μπορούν να κατανεμηθούν σε δύο κύριες κατηγορίες υλικών: τα ανόργανα, όπως είναι διάφορα νανοϋλικά ευγενών μετάλλων (νανοράβδοι χρυσού (Au), νανοσωματίδια αργύρου (Ag) κ.α.), νανοϋλικά με βάση τον άνθρακα (γραφένιο, νανοσωλήνες και

συμπλέγματα άνθρακα), νανοσωματίδια ημιαγωγών (π.χ. CuS) και τα οργανικά, όπως τα μόρια χρωστικών (dye molecules), π.χ. Cyrate, και τα νανοσωματίδια πολυμερούς, π.χ. πολυντοπαμίνη κ.α[37].

Τα ανόργανα υλικά φωτοθερμίας παρουσιάζουν καλύτερη απορροφητικότητα και θερμική σταθερότητα από τα οργανικά, αλλά τα οργανικά είναι περισσότερο βιοσυμβατά. Μέχρι σήμερα όμως, δεν έχει βρεθεί τελικά, ποια είναι η καλύτερη επιλογή παράγοντα φωτοθερμίας. Λόγω της υψηλής απόδοσης στην μετατροπή του φωτός σε θερμότητα, εξαιτίας διαφόρων πλασματικών φαινομένων στην επιφάνειά τους, ο πιο συνήθης παράγοντας υπερθερμίας είναι τα νανοσωματίδια ευγενών μετάλλων και συγκεκριμένα του χρυσού[38].



Εικόνα 5: Γραφική απεικόνιση της δράσης φωτοθερμίας σε μύες in vivo. [39]

### 3.4. Κύριοι μηχανισμοί κυτταρικού θανάτου

Κυτταρικός θάνατος από υπερθερμία προκύπτει όταν η τοπική θερμοκρασία σε έναν ιστό ξεπεράσει τους 42°C [35], ενώ βασίζεται κυρίως σε δύο μηχανισμούς, στην απόπτωση και τη νέκρωση. Η απόπτωση είναι ένας προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος, ο οποίος ρυθμίζεται από συγκεκριμένα γονίδια και πρωτεΐνες, τις καλούμενες κασπάσες [29], και ξεκινάει από την κατάρρευση της κυτταρικής μεμβράνης και την εισροή στο κυτταρόπλασμα ιόντων ασβεστίου, τα οποία καταστρέφουν με τη σειρά τους, μέσω φυσαλίδων τα νημάτια ακτίνης του ενδοπλασματικού δικτύου. Έτσι, τα κύτταρα καταστρέφονται ατομικά χωρίς να παράγονται επιπλέον τοξικές για τα υπόλοιπα κύτταρα χημικές ουσίες[40]. Η απόπτωση έχει παρατηρηθεί ότι προκαλείται σε θερμοκρασίες κοντά στους 44°C[35]. Παρόλα αυτά, τα καρκινικά κύτταρα δύνανται να αδρανοποιήσουν τις πρωτεΐνες που δίνουν το κατάλληλο σήμα για την έναρξη της απόπτωσης, με αποτέλεσμα να μπορούν να αντιστέκονται στα φάρμακα της χημειοθεραπείας ή της ανοσοθεραπείας[40].

Η νέκρωση, δεν αποτελεί προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο, σε αντίθεση με την απόπτωση, αλλά προκαλείται έπειτα από κάποιο τραυματισμό του κυττάρου, με αποτέλεσμα να καταστρέφεται η κυτταρική μεμβράνη του και κάποιες ουσίες να εξέρχονται στο εξωτερικό του, προκαλώντας φλεγμονές, ενεργοποιώντας τους ανοσολογικούς μηχανισμούς του οργανισμού, ενώ, αντίθετα με την απόπτωση, τα καρκινικά κύτταρα δεν μπορούν να αναστείλουν αυτό το είδος του θανάτου. Έτσι, θεραπείες όπως η χημειοθεραπεία μπορεί να ενεργοποιήσει μηχανισμούς θανάτωσης, όπως η νέκρωση. Ενώ αντίθετα η υπερθερμία υπό συνθήκες δύναται να ενεργοποιήσει είτε την απόπτωση, είτε τη νέκρωση[40], με την νέκρωση να προκύπτει συνήθως σε υψηλότερες θερμοκρασίες, κοντά στους 46°C [35].



Ιδανικά, ο προτεινόμενος μηχανισμός για κυτταρικό θάνατο θα ήταν η απόπτωση, διότι αυτή δεν δημιουργεί φλεγμονές στον οργανισμό. Σύμφωνα με μελέτες, ρυθμίζοντας κατάλληλα τις διάφορες παραμέτρους της φωτοθεραπείας, δύναται να ρυθμιστεί ο μηχανισμός κυτταρικού θανάτου και να επιλεγεί η απόπτωση, αντί της νέκρωσης. Έτσι, αντίστοιχα, αν επιλεγεί υψηλή συγκέντρωση νανοσωματιδίων, μεγάλη ισχύς του λέιζερ και μεγάλος χρόνος έκθεσης, τότε ο μηχανισμός που κυριαρχεί είναι η νέκρωση, ενώ αντίθετα χαμηλότερη συγκέντρωση νανοσωματιδίων, χαμηλότερη ισχύς της πηγής φωτός και λιγότερος χρόνος έκθεσης, οδηγεί σε απόπτωση. Αυτό είναι κανείς σε θέση να το διαπιστώσει, είτε με μέτρηση κάποιων παραγόντων μετά την έκθεση, όπως η μιτοχονδριακή βλάβη, η διαπερατότητα της πλασματικής μεμβράνης, η μέτρηση βλαβών DNA κ.α., είτε μέσω τεχνικών όπως η κυτταρομετρία ροής (flow cytometry)[35].

Επιπλέον, σύμφωνα με μελέτες, η φωτοθερμική θεραπεία μπορεί να ενεργοποιήσει και ανοσολογικές διεργασίες του οργανισμού, όπως τα T - λεμφοκύτταρα, προκειμένου να αναστείλει μεταστάσεις που έχουν αρχίσει να δημιουργούνται σε πιο μακρινά σημεία, από το σημείο θεραπείας του σώματος του ασθενή. Συγκεκριμένα, σε πειράματα με ζώα διαπιστώθηκε ότι θεραπεύτηκαν πλήρως όγκοι μέσω φωτοθερμίας, χωρίς δημιουργία κάποιας μετάστασης. Ο ακριβής αυτός μηχανισμός όμως, που βοηθάει στην εξάλειψη των μεταστάσεων σε εφαρμογές φωτοθεραπείας δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητός[35].

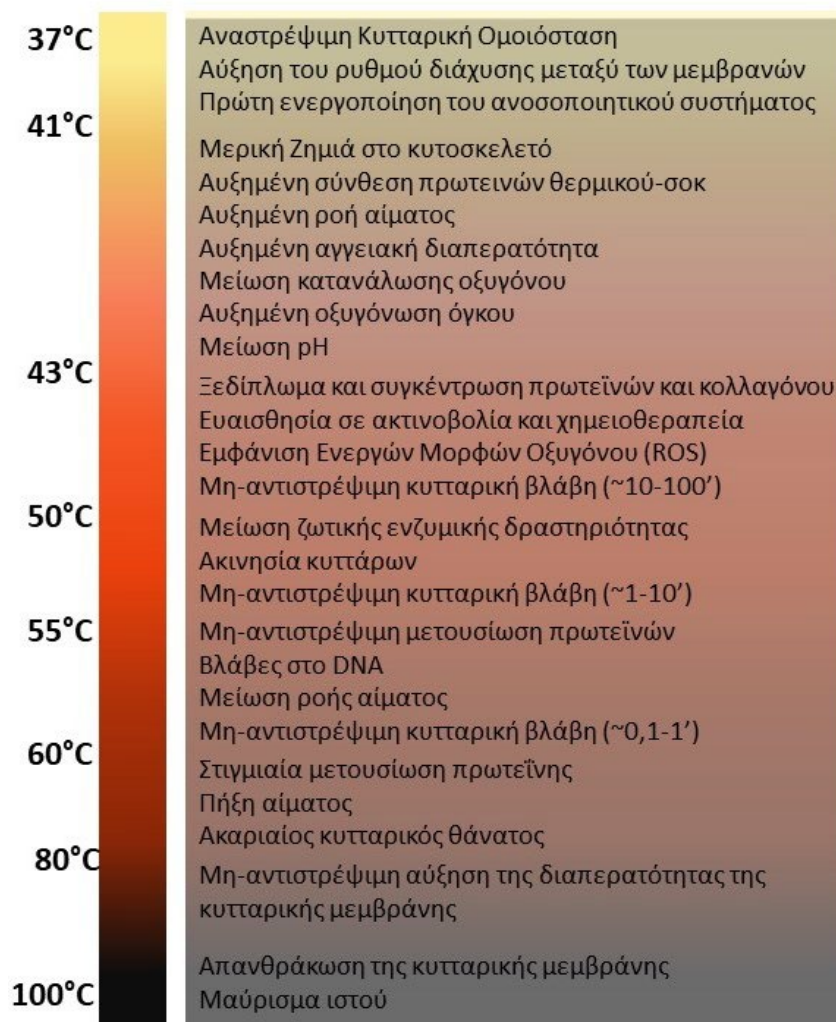
Επίσης, έχει παρατηρηθεί, πως η υπερθερμία δύναται να αναστέλλει τις διαδικασίες επιδιόρθωσης των διπλόκλωνων βλαβών της αλυσίδας του DNA των κυττάρων διαφόρων τύπων καρκίνου, όπως όγκοι κεφαλής και τραχήλου, ουροδόχου κύστης, μαστού και τραχήλου της μήτρας. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, σε περιπτώσεις όπου η υπερθερμία εφαρμόζεται συνεργατικά με ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία, να συμβάλει θετικά στην θανάτωση των καρκινικών κυττάρων και να ενισχύει την δράση των άλλων θεραπειών [32]. Συγκεκριμένα, κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι όταν εφαρμόζεται συνεργατικά με την ακτινοθεραπεία, μπορεί ακόμη και να υπερδιπλασιάσει την αποτελεσματικότητά της σε μερικούς όγκους, χωρίς κάποια επιπλέον αύξηση της τοξικότητας [18].

Εν γένει, η φωτοθερμική θεραπεία είναι μια πολλά υποσχόμενη τεχνική, αφού αποτελεί μια θεραπεία κατά του καρκίνου, η οποία όμως δεν είναι τόσο επεμβατική όσο οι καθιερωμένες θεραπείες, δεν χρησιμοποιεί κατά κύριο λόγο ιοντίζουσα ακτινοβολία και έχει μεγάλη ακρίβεια και επιλεκτικότητα στην περιοχή ενδιαφέροντος[40], ενώ μπορεί εύκολα να εφαρμοστεί συνεργατικά και με άλλες μορφές θεραπείας, για καλύτερα αποτελέσματα με όσο το δυνατόν λιγότερες παρενέργειες[37].

Παρόλα αυτά, υπάρχουν ακόμα κάποια θέματα που χρειάζονται βελτίωση, προκειμένου η φωτοθερμική θεραπεία να έχει μια πιο ευρεία χρήση. Η βελτίωση αυτή αφορά αρχικά στους παράγοντες φωτοθερμίας, αφού πρέπει να βρεθούν οι κατά περίπτωση καλύτεροι παράγοντες για την επαρκή συγκέντρωσή τους στον όγκο - στόχο που πρόκειται να λάβει χώρα η θεραπεία[38], χωρίς να υπάρχει κίνδυνος να συγκεντρωθούν σε κάποια άλλη περιοχή του οργανισμού και άρα να αυξηθεί η θερμοκρασία σε υγιείς ιστούς, γεγονός μη επιθυμητό.

Ένα άλλο ζήτημα, το οποίο θα πρέπει να ληφθεί υπόψη και να βελτιωθεί στο μέλλον, είναι το γεγονός ότι η φωτοθερμία, στην κλασική της μορφή που περιγράφηκε μέχρι τώρα, είναι δύσκολο να εφαρμοστεί σε καρκινικούς όγκους που βρίσκονται σε μεγαλύτερο βάθος[38], διότι το φως απορροφάται και σκεδάζεται πολύ εύκολα από τους ενδιάμεσους ιστούς, όπως ακριβώς συμβαίνει και στην Φωτοδυναμική θεραπεία και αναφέρθηκε

προηγούμενως. Συγκεκριμένα, η εξωτερική ακτινοβολία μπορεί να φτάσει σε όγκους μόνο μερικά χιλιοστά κάτω από την επιφάνεια του δέρματος. Προκειμένου να εφαρμοστεί και σε μεγαλύτερο βάθος, έχουν εξεταστεί διάφορες εναλλακτικές εφαρμογές, όπως εισαγωγή ηλεκτροδίων, αν ο όγκος βρίσκεται κοντά σε κάποια κοιλότητα του οργανισμού, ή η εισαγωγή λεπτών κεραιών που παράγουν μικροκύματα ή κύματα στην περιοχή ραδιοσυχνοτήτων εντός του οργανισμού, έπειτα όμως από ολική αναισθησία του ασθενή[36].



Εικόνα 6: Επιρροή της θερμοκρασίας στα κύτταρα. [34]

## Κεφάλαιο 4: Νανοσωματίδια ως παράγοντες φωτοθερμίας

Κάποια είδη μεταλλικών νανοσωματιδίων, όπως είναι αυτά του χρυσού, μπορούν εύκολα να απορροφούν ακτινοβολία και να την μετατρέπουν σε θερμότητα, μέσω μη ακτινοβολούμενων διαδικασιών, ενώ είναι και βιοσυμβατά, με αποτέλεσμα να χρησιμοποιούνται ήδη σε εφαρμογές φωτοθερμίας με παλμικά ή συνεχή λέιζερ (laser) στο ορατό φάσμα της ακτινοβολίας για συγκεκριμένα είδη καρκίνων του δέρματος[41].

Ακόμη, λόγω φαινομένων που προκύπτουν στην επιφάνειά τους, έχει παρατηρηθεί ότι ανάλογα με το υλικό, το μέγεθός τους ή τη σύστασή τους, μπορεί να αλλάζει εύκολα το φάσμα απορρόφησης τους, ανάλογα με τις ανάγκες της διάταξης και εν γένει της κάθε θεραπείας, αφού για παράδειγμα για όγκους που βρίσκονται κάτω από το δέρμα, σε αντίθεση με τους επιφανειακούς, χρειάζεται να χρησιμοποιηθεί φως σε κοντινό υπέρυθρο, λόγω της μεγαλύτερης διείσδυσης που έχει στους βιολογικούς ιστούς [41]. Έτσι, ανάλογα με την περίπτωση, βρίσκεται ο κατάλληλος τύπος νανοσωματιδίων στο κατάλληλο μέγεθος, έτσι ώστε η απορρόφηση της φωτεινής ακτινοβολίας να είναι μέγιστη στα μήκη κύματος που απαιτεί η διάταξη. Ο τρόπος με τον οποίο τα νανοσωματίδια σκεδάζουν και απορροφούν την ακτινοβολία που προσπίπτει στην επιφάνειά τους, περιγράφεται μέσω της θεωρίας Mie.

### 4.1. Σκέδαση και απορρόφηση φωτός από νανοσωματίδια

Όταν προσπέσει ακτινοβολία πάνω σε κάποιο σωματίδιο, τότε κάποιο μέρος της μπορεί να απορροφηθεί και κάποιο άλλο να σκεδαστεί. Η σκέδαση του φωτός από πολύ μικρά σωματίδια μπορεί να εξηγήσει ποικίλα φαινόμενα στη φύση, από τον σχηματισμό του ουράνιου τόξου, όταν το φως του ήλιου σκεδάζεται στις σφαιρικές σταγόνες της βροχής[42], έως το χρώμα του ουρανού[28] όταν το φως του ήλιου σκεδάζεται στα σωματίδια της ατμόσφαιρας.

Το φαινόμενο αυτό ήταν εν μέρει γνωστό πολλά χρόνια πριν, με τους τεχνίτες τον Μεσαίωνα να το αξιοποιούν για να φτιάξουν παράθυρα από βιτρό για τις εκκλησίες τους ή πολύχρωμα τεχνουργήματα από γυαλί[28], με ένα πολύ ενδιαφέρον παράδειγμα, το οποίο σώζεται έως και σήμερα στο Βρετανικό Μουσείο, να είναι το κύπελλο του Λυκούργου. Το κύπελλο αυτό, φτιαγμένο το 4ο αιώνα μ.Χ., αποτελείται από στρώσεις γυαλιού, στο οποίο έχει βρεθεί, με σύγχρονες αναλύσεις, ότι στην κατασκευή του έχουν χρησιμοποιηθεί νανοσωματίδια χρυσού ( $31.2 \pm 1.5 \%$  [44]), αργύρου ( $66.2 \pm 2.5 \%$  [44]) και χαλκού ( $2.6 \pm 0.3 \%$  [44]) μεγέθους από 50 έως 100 nm.

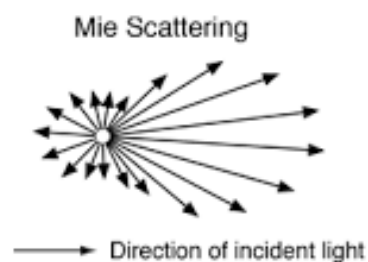


*Εικόνα 7: Φωτογραφία με το κύπελλο του Λυκούργου στα διαφορετικά χρώματα που εμφανίζεται να έχει, ανάλογα με το φως που προσπίπτει σε αυτό. [43]*

Η χρήση αυτών των νανοσωματιδίων μέσα στο γυαλί έχει ως αποτέλεσμα να δημιουργείται ένα περίεργο οπτικό φαινόμενο. Κάτω από κανονικό φωτισμό, το κύπελλο φαίνεται πράσινο, ενώ αν φωτίσει κανείς το κύπελλο εσωτερικά, τότε αυτό φαίνεται κόκκινο και διαφανές.[4] Η διχρωμία αυτή, ανάλογα με το φως και τη γωνία με την οποία προσπίπτει πάνω στο γυαλί, μπορεί να εξηγηθεί μελετώντας το φαινόμενο της σκέδασης του φωτός από νανοσωματίδια.

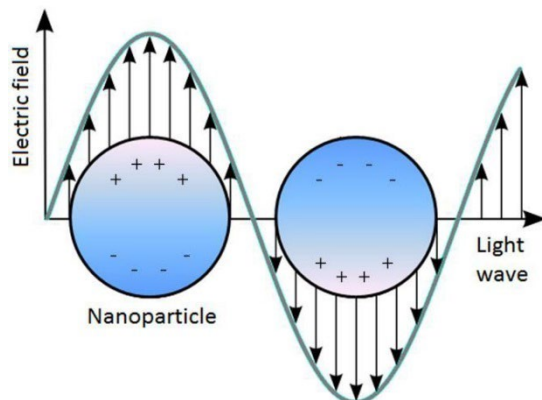
## 4.2. Θεωρία Mie

Η σκέδαση της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας από νανοσωματίδια περιγράφεται επιτυχώς μέσω της θεωρίας Mie. Το όνομα της προέρχεται από τον φυσικό Gustav Mie, ο οποίος θέλησε να περιγράψει την σκέδαση του φωτός από διηλεκτρικά απορροφητικά σφαιρικά σωματίδια το 1908. Στην εργασία του προσπάθησε να εξηγήσει συγκεκριμένα, την ύπαρξη διαφορετικών χρωμάτων κολλοειδών διαλυμάτων χρυσού. Πιο αναλυτικά, χρησιμοποίησε τις από εκείνη την εποχή γνωστές, εξισώσεις του Maxwell για τον ηλεκτρομαγνητισμό, προκειμένου να περιγράψει και να υπολογίσει το πως σκεδάζεται το φως από πολύ μικρά σφαιρικά σωματίδια χρυσού και έτσι να εξηγήσει το φαινόμενο που είχε παρατηρηθεί εκείνη την εποχή, ότι τα κολλοειδή διαλύματα χρυσού μπορούν να αλλάζουν χρώμα, ανάλογα με τη διάμετρο των σωματιδίων χρυσού που περιέχονται σε αυτά. Αργότερα, διαπιστώθηκε πως αυτό συμβαίνει λόγω του φαινομένου του συντονισμού των επιφανειακών πλασμονίων (Surface Plasmon Resonance – SPR)[42]. Ένα ακόμη μεγάλο κατόρθωμα του Mie εκείνη την εποχή ήταν να υπολογίσει για πρώτη φορά το φάσμα των νανοσωματιδίων χρυσού για διαφορετικές διαστάσεις, γεγονός σημαντικό, αφού εκείνη την εποχή δεν υπήρχαν τα υπολογιστικά συστήματα που διατίθενται σήμερα, αλλά ούτε και το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο[46].



Εικόνα 8: Αναπαράσταση της σκέδασης Mie σε σφαιρικό σωματίδιο. [45]

Σύμφωνα με το φαινόμενο του συντονισμού των επιφανειακών πλασμονίων, το φως, που αποτελεί ουσιαστικά ηλεκτρομαγνητικό κύμα, όταν προσπέσει σε διηλεκτρικά σωματίδια, προκαλεί συλλογικές μεταβάσεις των ηλεκτρονίων μεταξύ κατειλημμένων και μη κατειλημμένων ηλεκτρονικών ενεργειακών σταθμών, δημιουργώντας έτσι μία μορφή ταλάντωσης με το προσπίπτον ηλεκτρομαγνητικό πεδίο. Επιπλέον στα μέταλλα, τα ελεύθερα ηλεκτρόνια που υπάρχουν στο υλικό ταλαντεύονται συλλογικά, παράγοντας τα λεγόμενα εντοπισμένα επιφανειακά πλασμόνια (Localized Surface Plasmons – LSPs)[46]. Πιο συγκεκριμένα, το προσπίπτον φως προκαλεί την πόλωση του σώματος, μετατοπίζοντας τα ηλεκτρόνια των μετάλλων μακριά από τις δημιουργούμενες θετικές οπές τους και θέτοντας το ηλεκτρονιακό νέφος σε ταλάντωση, με την δύναμη μεταξύ των φορτίων να αποτελεί τη δύναμη επαναφοράς. Όταν η συχνότητα του προσπίπτοντος ηλεκτρομαγνητικού κύματος συντονίζεται με τη συχνότητα ταλάντωσης του νέφους ηλεκτρονίων, τότε η απορρόφηση και η σκέδαση του φωτός ενισχύεται[44].



Εικόνα 9: Εικονική αναπαράσταση εντοπισμένων επιφανειακών πλασμονίων σε ένα νανοσωματίδιο. [47]

Σύμφωνα με τη θεωρία του Mie, η αλληλεπίδραση που θα έχει το ηλεκτρομαγνητικό κύμα με ένα σωματίδιο με μορφή ομοιογενούς σφαίρας, εξαρτάται από το μέγεθός της ή αλλιώς τη διάμετρό της, το σύνθετο δείκτη διάθλασης του μέσου στο οποίο βρίσκεται, καθώς φυσικά και του υλικού από το οποίο είναι δομημένη[42]. Αυτές οι παράμετροι θα καθορίσουν ποιο μέρος της προσπίπτουσας ακτινοβολίας θα απορροφηθεί ή θα σκεδαστεί, και άρα τελικά, όταν αναφερόμαστε σε παραπάνω από ένα σωματίδια, ποιο χρώμα θα αποκτήσει το

δείγμα, αφού όπως είναι γνωστό από τη Φυσική, το χρώμα ενός υλικού ή ενός διαλύματος δεν αποτελεί μια μετρήσιμη ποσότητα, αλλά μια αίσθηση που προκαλείται από το μήκος κύματος και την ένταση της σκεδαζόμενης σε αυτό ακτινοβολίας[46].

Επομένως, ο Mie απέδειξε πως η αποδοτικότητα της εξασθένησης (extinction efficiency), της σκέδασης (scattering efficiency) και της οπισθοσκέδασης (backscattering efficiency) της προσπίπτουσας ακτινοβολίας για ένα σφαιρικό νανοσωματίδιο, όπου στη γενική περίπτωση, μπορεί να θεωρηθεί ως ένα νανοκέλυφος (nanoshell), ή αλλιώς το αδιάστατο μέγεθος που εκφράζει την ενεργό διατομή ή αλλιώς την πιθανότητα, αντίστοιχα της εξασθένησης, της σκέδασης και της οπισθοσκέδασης, προς την γεωμετρική διατομή του νανοσωματιδίου δίνονται από τις σχέσεις: [48-51],

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

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

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

ενώ η αποδοτικότητα απορρόφησης, η οποία θα αποτελέσει και μελέτη της παρούσας εργασίας, προκύπτει από τη σχέση:

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

, όπου:

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

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

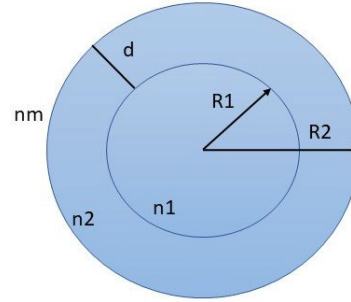
και

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

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



Στις παραπάνω σχέσεις,  $m_1 = \frac{n_1}{n_m}$ ,  $m_2 = \frac{n_2}{n_m}$ ,  $x_1 = \frac{2\pi R_1 n_m}{\lambda}$ ,  $x_2 = \frac{2\pi R_2 n_m}{\lambda}$  και  $\psi_n(\rho) = \rho j_n(\rho)$ ,  $\chi_n(\rho) = -\rho y_n(\rho)$ ,  $\xi_n(\rho) = \rho h_n^{(1)}(\rho)$ , όπου  $n_1$ ,  $n_2$ ,  $n_m$ : οι σύνθετοι δείκτες διάθλασης αντίστοιχα του υλικού της εσωτερικής επίστρωσης του νανοκελύφους, της εξωτερικής και του περιβάλλοντος μέσου,  $R_1$  και  $R_2$ , αντίστοιχα οι ακτίνες της εσωτερικής και εξωτερικής επίστρωσης,  $\lambda$ : το μήκος κύματος της προσπίπτουσας ακτινοβολίας στο κενό, ενώ οι  $j_n$ ,  $y_n$ ,  $h_n^{(1)}$  οι σφαιρικές συναρτήσεις Bessel πρώτου, δεύτερου και τρίτου είδους, αντίστοιχα. Οι συναρτήσεις Bessel τρίτου είδους ονομάζονται και συναρτήσεις Hankel.[52]



Εικόνα 10: Αναπαράσταση ενός Νανοκελύφους (Nanoshell)

Στην ειδική περίπτωση που το νανοσωματίδιο αποτελείται από ένα μόνο υλικό, δηλαδή είναι μία νανόσφαιρα, οι παραπάνω σχέσεις μπορούν να απλοποιηθούν θεωρώντας  $A_n = B_n = 0$ .

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, η κάθε αποδοτικότητα, όπως υπολογίζεται από τις παραπάνω σχέσεις της θεωρίας Mie, αφορά την αντίστοιχη ενεργό διατομή, που είναι μέτρο της πιθανότητας να συμβεί το εκάστοτε γεγονός[53], προς την γεωμετρική διατομή του νανοσωματιδίου. Η γεωμετρική διατομή συγκεκριμένα είναι η προβολή του νανοσωματιδίου σε επίπεδο κάθετο στη διεύθυνση πρόσπτωσης και, στην περίπτωση της σφαίρας, ισούται με  $G = \pi R^2$ , όπου  $R$ : η ακτίνα της[54].

Έτσι,

$$Q_{abs} = \frac{\sigma_{abs}}{\pi R^2} \quad Q_{scat} = \frac{\sigma_{scat}}{\pi R^2} \quad Q_{ext} = \frac{\sigma_{ext}}{\pi R^2}$$

, όπου  $\sigma_{abs}$ ,  $\sigma_{scat}$ ,  $\sigma_{ext}$  αντίστοιχα οι ενεργές διατομές απορρόφησης, σκέδασης και εξασθένησης. Στην συγκεκριμένη διπλωματική εργασία προτιμήθηκε να χρησιμοποιηθούν οι αποδοτικότητες και όχι απλώς οι αντίστοιχες ενεργές διατομές, προκειμένου να λαμβάνεται υπόψη καλύτερα η συνεισφορά του σχήματος και του μεγέθους των νανοσωματιδίων στην σκέδαση και την απορρόφησή τους[54].

Οι γραφικές παραστάσεις των αντίστοιχων αποδοτικότητων συναρτήσει του μήκους κύματος του προσπίπτοντος φωτός αποτελούν τα λεγόμενα φάσματα απορρόφησης, σκέδασης και εξασθένησης αντίστοιχα. Σε αυτά τα φάσματα, παρατηρείται το φαινόμενο της ερυθρής μετατόπισης. Όπου, όσο αυξάνεται το μέγεθος των νανοσωματιδίων, το μέγιστο της απορρόφησης και της σκέδασης, και άρα του συντονισμού των διπόλων, μετατοπίζεται σε μεγαλύτερα μήκη κύματος, προς το ερυθρό. Αυτό οφείλεται στην εξασθένηση της δύναμης επαναφοράς, αφού αυξανόμενου του μεγέθους των νανοσωματιδίων η απόσταση μεταξύ των φορτίων αυξάνεται και έτσι ελαττώνεται η αλληλεπίδρασή τους[28].

#### 4.3. Διηλεκτρική σταθερά

Η πόλωση ενός υλικού από το προσπίπτον κύμα καθορίζεται από τη διηλεκτρική του σταθερά[28]. Τα μεγάλα σε μέγεθος μεταλλικά νανοσωματίδια, θεωρείται πως διαθέτουν την ίδια διηλεκτρική σταθερά με την μακροσκοπική διηλεκτρική σταθερά του μετάλλου από τα οποία είναι δομημένα. Επομένως η αλληλεπίδρασή τους αυτή με το φως μπορεί να περιγραφεί πλήρως από την κλασική ηλεκτροδυναμική θεωρία, χωρίς να ληφθούν υπόψη περαιτέρω κβαντικά φαινόμενα. Έτσι, οι συλλογικές ταλαντώσεις της «κλασικής» πυκνότητας

ηλεκτρονίων δίνουν ένα ομαλό φάσμα απορρόφησης, όπως αυτό περιγράφεται από την επίλυση των εξισώσεων της θεωρίας Mie[55].

#### 4.3.1. Διόρθωση Drude

Όταν όμως, το μέγεθος των μεταλλικών νανοσωματιδίων είναι πολύ μικρό, έτσι ώστε, όταν το φως αλληλεπιδράσει με αυτά, η μέση ελεύθερη διαδρομή των ηλεκτρονίων στην επιφάνεια των νανοσωματιδίων να είναι συγκρίσιμη ή και μεγαλύτερη από το μέγεθός τους, τότε η διηλεκτρική σταθερά τους διαφέρει από την τιμή που έχει το υλικό στην μακροσκοπική κλίμακα ( $\epsilon_{bulk}(\omega)$ )[51]. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι όταν το νανοσωματίδιο είναι πολύ μικρό, τα κβαντικά φαινόμενα δεν μπορούν πλέον να αγνοηθούν. Στην πραγματικότητα, τότε μπορεί να θεωρηθεί ότι τα νανοσωματίδια αποτελούνται από μερικά μόνο άτομα, τα οποία δύνανται να περιγραφούν ως κβαντικά συστήματα πολλών σωμάτων, με διακριτή ηλεκτρονιακή δομή, και άρα δεν υπακούν στην κλασική περιγραφή. Όσο το μέγεθος τους αυξάνεται, οι διακριτές αυτές ηλεκτρονιακές στάθμες πλησιάζουν περισσότερο και όλες μαζί δομούν εν τέλει τις ενεργειακές ζώνες των μετάλλων[55], όπως είναι γνωστό από τη Φυσική Συμπυκνωμένης Ύλης. Προκειμένου το φαινόμενο που συμβαίνει για μικρά νανοσωματίδια να ληφθεί υπόψη, κρίνεται απαραίτητο για τα μεταλλικά νανοσωματίδια να γίνεται η λεγόμενη διόρθωση Drude στην διηλεκτρική σταθερά τους.

Συγκεκριμένα, για μέταλλα σε μακροσκοπική κλίμακα η διηλεκτρική σταθερά τους εξαρτάται από τη γωνιακή συχνότητα της προσπίπτουσας ακτινοβολίας και είναι άθροισμα της διηλεκτρικής σταθεράς από τα δέσμια ( $\epsilon_{bound}(\omega)$ ) και τα ελεύθερα ηλεκτρόνια ( $\epsilon_{free}(\omega)$ ), που αντιστοιχούν σε μεταπτώσεις εντός της ζώνης αγωγιμότητας, λόγω της ύπαρξης των ηλεκτρονίων αγωγιμότητας που προέκυψαν από τη δημιουργία ηλεκτρονίων-οπών[28] και μεταξύ των ενεργειακών ζωνών αντίστοιχα:  $\epsilon_{bulk}(\omega) = \epsilon_{bound}(\omega) + \epsilon_{free}(\omega)$ . Οι διεργασίες αυτές καθώς και άλλες μορφές διάχυσης επηρεάζουν τη δημιουργία και την κίνηση των πλασμονίων επιφανείας[28]. Σύμφωνα με το μοντέλο του Drude η διηλεκτρική σταθερά που αφορά στα ελεύθερα ηλεκτρόνια ορίζεται ως εξής:[56]

$$\epsilon_{free}(\omega) = 1 - \frac{\omega_p^2}{\omega^2 + i\omega\gamma_{bulk}}$$

,με  $\omega_p$ : η συχνότητα πλάσματος,  $\gamma_{bulk} = \frac{v_f}{l_\infty}$  η μέση συχνότητα κρούσεων,  $v_f$ : η ταχύτητα Fermi και  $l_\infty$ : η μέση ελεύθερη διαδρομή των ελεύθερων ηλεκτρονίων.

Για πολύ μικρά μεγέθη νανοσωματιδίων, όπου τα κβαντικά φαινόμενα γίνονται σημαντικά, η μαζική συχνότητα σύγκρουσης παίρνει την μορφή  $\gamma = \gamma_{bulk} + \frac{Av_f}{L_{eff}}$ , με A μία αδιάστατη σταθερά κοντά στο 1 και  $L_{eff}$  η νέα μέση ελεύθερη διαδρομή των ελεύθερων ηλεκτρονίων, εξαρτώμενη πλέον από τις διαστάσεις των νανοσωματιδίων. Αντικαθιστώντας τη σχέση αυτή στην παραπάνω σχέση της διηλεκτρικής σταθεράς, προκύπτει η διορθωμένη κατά Drude διηλεκτρική σταθερά:

$$\epsilon(\omega, L_{eff}) = \epsilon_{bulk}(\omega) + \frac{\omega_p^2}{\omega^2 + \frac{i\omega v_f}{l_\infty}} - \frac{\omega_p^2}{\omega^2 + i\omega \left( \frac{v_f}{l_\infty} + \frac{Av_f}{L_{eff}} \right)}$$

Για τον χρυσό είναι  $\omega_p = 1.37 \cdot 10^{16}$  rad/s,  $v_f = 1.4 \cdot 10^6$  m/s,  $l_\infty = 4.2 \cdot 10^{-8}$  m, A=1 και  $L_{eff}$ : το πάχος του φλοιού του νανοσωματιδίου[56], ενώ για τον άργυρο είναι  $\omega_{ps} = 1.367 \cdot 10^{16}$  rad/s[57],  $v_{fs} = 1.39 \cdot 10^6$  m/s [58]  $l_\infty = 5.2 \cdot 10^{-8}$  m[59], A = 1.

## Κεφάλαιο 5: Θεραπείες Τεχνικές

Σε μια προσπάθεια για βελτίωση των τεχνικών θεραπείας που ήδη υπάρχουν, καθώς και στην αναζήτηση νέων, γεννήθηκε ένας νέος διεπιστημονικός κλάδος, που συνδυάζει τεχνικές θεραπείας (θερα-) και τεχνικές διάγνωσης (-νωση), για να φτιάξει τις λεγόμενες Θεραπείες Τεχνικές. Στόχος, είναι να αναπτυχθούν νανοφορείς και γενικά συσκευές βασιζόμενες στην Νανοτεχνολογία, οι οποίες θα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για ένα συνδυασμό κλινικών λειτουργιών, για τη διάγνωση και θεραπεία των ασθενών. Τέτοιες νανοσυσκευές θα μπορούν ιδανικά να έχουν την ικανότητα να ανιχνεύσουν και να εντοπίσουν τον καρκίνο σε αρχικά στάδια αλλά και να χρησιμοποιηθούν για να τον αντιμετωπίσουν, είτε με μεταφορά στο σημείο εκείνο ειδικών φαρμάκων, είτε με εναλλακτικούς τρόπους[60].

Οι Θεραπείες τεχνικές θέτουν τη βάση για τη λεγόμενη εξατομικευμένη ιατρική[61], δηλαδή την ιατρική διάγνωση και θεραπεία σχεδιασμένη ειδικά για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά, για να είναι πιο αποτελεσματική και με λιγότερες παρενέργειες. Η εξατομικευμένη ιατρική απασχολεί τα τελευταία χρόνια επιστήμονες από όλο τον κόσμο και από διαφορετικούς επιστημονικούς και τεχνολογικούς κλάδους, προκειμένου να αποφεύγονται περιττές και δαπανηρές θεραπείες[61], που επιβαρύνουν τόσο τους ασθενείς, όσο και το σύστημα υγείας μιας χώρας.

Ένας από τους κλάδους της Ιατρικής που έχει προσπαθήσει να εφαρμόσει από νωρίς την ιδέα για Θεραπείες τεχνικές είναι αυτός της Πυρηνικής Ιατρικής[61]. Κατ' αυτήν, γίνεται διεπιστημονική προσπάθεια να μπορεί να χρησιμοποιηθεί το ίδιο ή παρόμοιο ραδιοφάρμακο, το οποίο είναι ραδιοεπισημασμένο διαφορετικά ή δίνεται σε διαφορετικές δόσεις[61] για στόχευση των όγκων με σκοπό και τη διάγνωση και τη θεραπεία, πολλές φορές και ταυτόχρονα, προκειμένου να λαμβάνεται επιτόπου εικόνα για το αν η εκάστοτε θεραπεία ωφελεί τον ασθενή και εν γένει για την κατεύθυνση της πορείας της θεραπείας[61]. Ειδικά για ασθενείς σε προχωρημένη ηλικία, τα κοινά φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη χημειοθεραπεία μπορεί να μην είναι καν συμβατά ή ακόμα και να υπάρχει κίνδυνος να επιδεινώσουν την κατάστασή τους. Επομένως, μια τέτοια προσέγγιση για στοχευμένη απεικόνιση της περιοχής του καρκίνου και θεραπείας του μπορεί να βελτιώσει τα θεραπευτικά αποτελέσματα, μειώνοντας τις παρενέργειες[61] και εξοικονομώντας σημαντικούς πόρους.

Για παράδειγμα, το Ιώδιο-131 και το Λουτέσιο-177 είναι εκπομποί γάμμα και βήτα ακτινοβολίας και μπορούν να χρησιμοποιηθούν θεωρητικά και για θεραπεία και για διάγνωση. Ενώ διαφορετικά ισότοπα του ίδιου στοιχείου, που μπορούν αντίστοιχα να χρησιμοποιηθούν θεραπευτικά, είναι το Ιώδιο-123 (εκπομπός-γ) και το Ιώδιο-131 (εκπομπός-γ και β) [61]. Εν γένει, οι περισσότερες έως τώρα θεραπευτικές πυρηνικές τεχνικές έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικές, χωρίς να έχουν δείξει υψηλά στοιχεία τοξικότητας στους ασθενείς[61-64].

Ιστορικά, η πρώτη θεραπευτική εφαρμογή ενός ραδιοφαρμάκου που χρησιμοποιούνταν και για διάγνωση[65], ήταν αυτή του ραδιοϊωδίου-301 (I-301), το 1941 από τον δρ. Saul Hertz, ο οποίος είχε την ιδέα να χρησιμοποιήσει ραδιενεργό ιώδιο σε ασθενείς με παθήσεις του θυρεοειδούς για θεραπεία[61]. Τα ισότοπα του ιωδίου είναι κατάλληλα για το συγκεκριμένο όργανο, διότι συγκεντρώνονται εκεί πολύ εύκολα[66]. Αργότερα, το εγχείρημα συνεχίστηκε από τους Seidlin et. al. που χρησιμοποίησαν το 1946 ραδιοϊώδιο-131 (I-131) σε ασθενείς με καρκίνο του θυροειδή, το οποίο χρησιμοποιείται



ακόμα και σήμερα για αντίστοιχες θεραπείες, αφού αποτελεί μεν φθινό προϊόν ενός πυρηνικού αντιδραστήρα και παράλληλα είναι εκπομπός και β και γ ακτινοβολίας και άρα η δράση του μπορεί να εποπτευθεί εύκολα μέσω γάμμα κάμερας ή διάταξης Υπολογιστικής Τομογραφίας Εκπομπής Απλού-Φωτονίου (Single-Photon Emission Computerized Tomography - SPECT)[61].

Σήμερα, διάφορες θεραπείες τεχνικές που εφαρμόζονται έχουν να κάνουν κυρίως με θεραπείες νευροενδοκρινών όγκων (Neuroendocrine Tumors – NETs) και ειδικά του καρκίνου του προστάτη σε προχωρημένο στάδιο με ραδιονουκλίδια, όπως το ραδιοεπισημασμένο μόριο ανάλογο της σωματοστασίνης,  $^{177}\text{Lu}$  – DOTATATE, το οποίο έχει ήδη εγκριθεί για χρήση σε Αμερική και Ευρώπη, ενώ υπάρχουν κι άλλα τα οποία βρίσκονται σε διάφορες φάσεις κλινικών δοκιμών.[67]

### 5.1 Ο ρόλος της Νανοτεχνολογίας στις Θεραπείες Τεχνικές

Στον αγώνα για την ανάπτυξη θεραπείων τεχνικών κατά του καρκίνου, σημαντικό ρόλο έχει διαδραματίσει εν γένει η Νανοτεχνολογία, με τα διάφορα είδη νανοφορέων και νανοσωματιδίων. Η ποικιλία υλικών, σχημάτων και τύπων νανοφορέων που έχουν αναπτυχθεί και αναπτύσσονται μπορούν να χρησιμοποιηθούν για σκοπούς, όπως την ενθυλάκωση διαφόρων χημικών ουσιών και την καλύτερη και πιο στοχευμένη χορήγηση φαρμάκων στα σημεία καρκινικών όγκων, χάρη σε τεχνικές μοριακής ανίχνευσης, προσφέροντας ταυτόχρονα μοναδικές ιδιότητες για μια πιο εύκολη απεικόνιση και οπτικοποίηση της θέσης τους στο σώμα του ασθενή.[60]

Η πρώτη προσέγγιση για θεραπείες εφαρμογές χρησιμοποιώντας νανοσωματίδια θα ήταν να χρησιμοποιούνται αυτά για μεταφορά ραδιοφαρμάκων που εκπέμπουν γ-ακτινοβολία, προκειμένου να γίνει η συγκέντρωσή τους στον όγκο και η απεικόνιση της περιοχής με τις συμβατικές τεχνικές απεικόνισης της πυρηνικής ιατρικής (SPECT) και αργότερα η εκ νέου χορήγηση των ίδιων νανοσωματιδίων, αλλά αυτή τη φορά με ραδιοφάρμακα που εκπέμπουν β-ακτινοβολία, για μια πιο στοχευμένη ακτινοβολία του όγκου, εσωτερικά του σώματος του ασθενή. [60]

Η δεύτερη προσέγγιση περιλαμβάνει επίσης τη μεταφορά μέσω των νανοσωματιδίων διαγνωστικού παράγοντα για απεικόνιση και συγκέντρωσή τους στην περιοχή του όγκου, όπου αργότερα, αντί για εκ νέου χορήγηση κι άλλων νανοσωματιδίων, των οποίων η μεγάλη συγκέντρωση πιθανώς να δημιουργήσει άλλα προβλήματα υγείας στον ασθενή, γίνεται η ενεργοποίηση των νανοσωματιδίων εξωτερικά, προκειμένου να δράσουν φωτοθερμικά εντός του όγκου.[60] Έτσι, και υπάρχει απεικόνιση της περιοχής και εκτελείται κάποιο είδος θεραπείας, χρησιμοποιώντας τους ίδιους φορείς εξοικονομώντας πόρους και χωρίς να επιβαρύνεται επιπλέον ο ασθενής.

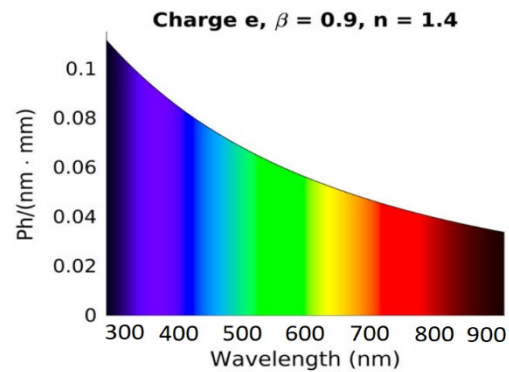
Προκειμένου όμως, να αποφευχθεί να χρησιμοποιείται ιονίζουσα ακτινοβολία σε πολλές φορές ήδη ταλαιπωρημένους από τη χημειοθεραπεία οργανισμούς και για αντιμετώπιση του περιορισμού του γεγονότος, ότι η ακτινοβολία των λέιζερ, που χρησιμοποιείται κυρίως σε περιπτώσεις φωτοθερμίας, δεν διέρχεται σε βαθύτερα στρώματα του ιστού, αλλά είναι μόνο για επιφανειακούς όγκους, υπάρχει η ιδέα για χρήση ενός είδους μη-ιονίζουσας ακτινοβολίας, που παράγεται εντός του ιστού από κάποια ραδιοφάρμακα[68], της ακτινοβολίας Cerenkov. Η ακτινοβολία αυτή μπορεί να ενεργοποιήσει εσωτερικά τα νανοσωματίδια, προκειμένου να λαμβάνει χώρα φωτοθερμική ή φωτοδυναμική θεραπεία, συνδυαστικά με την απεικόνιση του σημείου[69-72].

## Κεφάλαιο 6: Ακτινοβολία Cerenkov

Η ακτινοβολία Cerenkov αποτελεί είδος ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας που εκπέμπεται όταν ένα φορτισμένο σωματίδιο κινείται μέσα σε ένα διηλεκτρικό μέσο, με ταχύτητα μεγαλύτερη από την φασική ταχύτητα του φωτός στο μέσο αυτό. Η εκπομπή αυτή οφείλεται στο ότι κατά τη διέλευση του σωματιδίου στο μέσο, εφόσον αυτό είναι φορτισμένο, προκαλείται πόλωση των μορίων του μέσου κατά μήκος της τροχιάς του, με αποτέλεσμα, κατά την αποπόλωσή τους, να εκπέμπεται ακτινοβολία κυρίως χρώματος μπλε[68,73], σε ένα φάσμα μηκών κύματος περίπου από τα 300-900 nm, όπως φαίνεται και στην εικόνα 11.

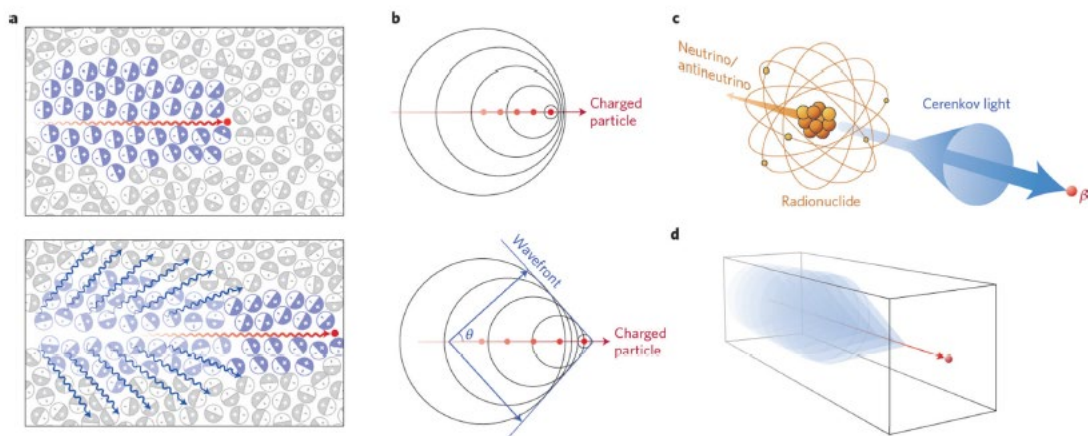
Η πρώτη παρατήρηση της ακτινοβολίας Cerenkov φημολογείται ότι έγινε από την φυσικό M. Curie το 1910, ενώ πειράματα πάνω σε αυτήν έγιναν μετά τη δεκαετία του 1930 που οδήγησαν πολύ αργότερα και στην απονομή βραβείου Νομπέλ στους τρεις βασικούς ερευνητές της: τον P. Cerenkov, I. Frank και I. Tamm, το 1958[68].

Η χωρική κατανομή της εκπεμπόμενης ακτινοβολίας Cerenkov σε ένα μέσο είναι κωνικού σχήματος γύρω από την τροχιά του σωματιδίου. Εκπέμπεται σε γωνία  $\theta$ , για την οποία ισχύει η σχέση:  $\cos\theta = \frac{1}{\beta n}$ , όπου φαίνεται να έχει σημαντική εξάρτηση από την σχετική ταχύτητα του σωματιδίου στο μέσο αυτό:  $\beta = \frac{v}{c}$ , με  $v$  να είναι η ταχύτητα του σωματιδίου,  $c$  η ταχύτητα του φωτός στο κενό και  $n$  ο δείκτης διάθλασης του μέσου στο οποίο κινείται το σωματίδιο[68]. Καθώς το σωματίδιο αυτό κινείται μέσα στο μέσο, λόγω διαφόρων αλληλεπιδράσεων με τα άτομα του, χάνει σταδιακά ενέργεια, με αποτέλεσμα η ταχύτητά του συνεχώς να μικραίνει και άρα και η γωνία της ακτινοβολίας Cerenkov να μικραίνει κι αυτή με το χρόνο. Το φάσμα εκπομπής της ακτινοβολίας Cerenkov ξεκινάει από μια μέγιστη τιμή κοντά στο υπεριώδες και το μπλε και φθίνει αντιστρόφως ανάλογα με το τετράγωνο του μήκους κύματος, σύμφωνα με την Εξίσωση Frank Tamm[68].



Εικόνα 11: Φάσμα και ένταση της ακτινοβολίας Cerenkov σε ένα υλικό με τα παραπάνω χαρακτηριστικά. [68]

Όπως μπορεί να διαπιστωθεί εύκολα, οι μεταβλητές  $\beta$  και  $\cos\theta$  μπορούν να πάρουν τιμές από 0 έως 1 και άρα το κατώφλι για την παραγωγή ακτινοβολίας Cerenkov σε ένα μέσο επιτυγχάνεται όταν η μεταβλητή  $\beta$  λάβει την ελάχιστη τιμή της:  $\beta_{\min} = \frac{1}{n}$  για γωνία  $\theta = 0^\circ$ . Από την ειδική θεωρία της σχετικότητας μπορεί να προσδιοριστεί άρα, και η ελάχιστη κινητική ενέργεια που θα πρέπει να έχει το κινούμενο στο μέσο φορτισμένο σωματίδιο, ώστε να παραχθεί το συγκεκριμένο είδος της ακτινοβολίας, η οποία είναι:  $T_{\min} = m_0c^2[\gamma(\beta_{\min}) - 1]$ , όπου  $m_0c^2$  είναι η μάζα ηρεμίας του σωματιδίου και  $\gamma = \sqrt{\frac{1}{1-\beta^2}}$ . [68]



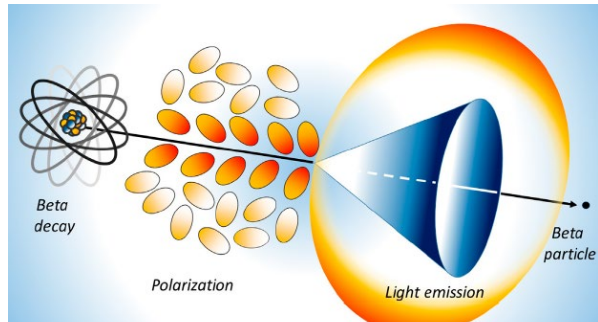
**Εικόνα 12:** Η διαδικασία δημιουργίας της ακτινοβολίας Cerenkov σε ένα διηλεκτρικό μέσο. **α.** Απεικόνιση της πόλωσης των μορίων του μέσου, καθώς το φορτισμένο σωματίδιο διέρχεται μέσα από αυτό (πάνω) και η αποπόλωσή τους και η εκπομπή της ακτινοβολίας αφού αυτό διέλθει (κάτω). **β.** Παραγωγή κώνου της ακτινοβολίας Cerenkov καθώς ο σωματίδιο διέρχεται στο μέσο. **γ.** Παραγωγή ακτινοβολίας Cerenkov από κάποιο ραδιονουκλίδιο. **δ.** Σε υλικά με αρνητικό δείκτη διάθλασης ο κώνος της ακτινοβολίας Cerenkov αντιστρέφεται, σε αντίθεση με ένα συμβατικό υλικό. [72]

Παραδείγματος χάρη, θεωρώντας ως μέσο διάδοσης του φορτισμένου σωματιδίου το νερό, με μέσο δείκτη διάθλασης  $n \approx 1.33$  στο ορατό φάσμα του φωτός, είτε τον μαλακό βιολογικό ιστό με δείκτη διάθλασης  $n \approx 1.4$ , αρκετά κοντινό σε τιμή με το νερό και άρα πολλές φορές μπορεί να χρησιμοποιηθεί το νερό προκειμένου να προσομοιαστούν και να μελετηθούν διάφορα φαινόμενα διάδοσης ακτινοβολίας σε έναν ιστό, μπορεί εύκολα να υπολογιστεί, χρησιμοποιώντας την παραπάνω σχέση, ότι η ελάχιστη κινητική ενέργεια που θα πρέπει να έχει ένα φορτισμένο σωματίδιο, κινούμενο σε ένα διηλεκτρικό μέσο, προκειμένου να παράξει ακτινοβολία Cerenkov, είναι 264 και 219 keV αντίστοιχα[68]. Όσο αυξάνεται η τιμή του δείκτη διάθλασης του μέσου, το κατώφλι της κινητικής ενέργειας του σωματιδίου αυξάνεται, λόγω της παραπάνω σχέσης.

Ο δείκτης διάθλασης ενός μέσου δεν έχει σταθερή τιμή για όλα τα μήκη κύματος, αλλά αντίθετα παρατηρείται η λεγόμενη διασπορά του. Επομένως, λόγω αυτής της διασποράς, για διαφορετικά μήκη κύματος παρατηρείται και διαφορετικό κατώφλι της κινητικής ενέργειας του σωματιδίου για την παραγωγή της ακτινοβολίας Cerenkov. Η αλλαγή αυτή στο ενεργειακό κατώφλι δεν είναι πολύ μεγάλη, για παράδειγμα στο νερό είναι μικρότερη του 3% για το ορατό εύρος του φάσματος ( $\lambda = 400 - 700 \text{ nm}$ ). Παρόλα αυτά, λόγω της διασποράς του δείκτη διάθλασης του μέσου, της συνεχούς απώλειας ενέργειας του σωματιδίου, λόγω αλληλεπιδράσεων με την ύλη και την συνεχή σκέδασή του προς διάφορες κατευθύνσεις, παρατηρείται ότι η παραγόμενη ακτινοβολία εξαπλώνεται προς διάφορες κατευθύνσεις περί τη γωνία  $\theta$  και ότι η εξάπλωσή της έχει πεπερασμένη διάρκεια[68].

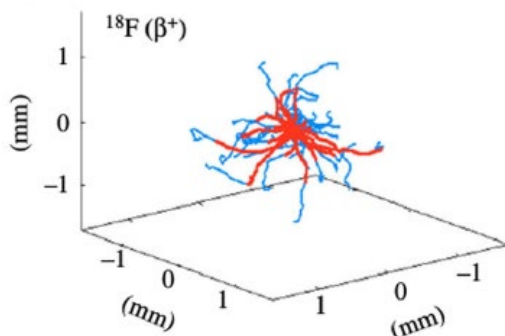
Ραδιονουκλίδια που χρησιμοποιούνται ευρέως στην πυρηνική ιατρική για διαγνωστικούς σκοπούς, όπως το ραδιοεπισημασμένο μόριο 2'-δεοξυ-2'-(18F)φθορο-δεοξυ-γλυκόζης (2'-deoxy-2'-(18F) fluoro-deoxy-glucose - FDG), που χρησιμοποιείται στην Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων (Positron Emission Tomography – PET), έχει παρατηρηθεί ότι είναι ικανές πηγές ακτινοβολίας Cerenkov στους ιστούς, λόγω της υψηλής  $\beta$  – αποδιέγερσης τους σε ποζιτρόνια, με μέση ενέργεια 250keV και ταχύτητα 0,895c [73], ικανή για να την παράξουν και λόγω μικρού χρόνου ημιζωής. Συγκεκριμένα, το  $^{18}\text{F}$ -FDG είναι ικανός ανιχνευτής για την μέτρηση του μεταβολισμού της γλυκόζης για ογκολογικούς

σκοπούς[74], αφού οι όγκοι συνήθως παρουσιάζουν υψηλό μεταβολισμό γλυκόζης και άρα εύκολα το FDG μπορεί να συσσωρευτεί τοπικά σε αυτούς[73], ενώ άλλα ραδιοφάρμακα που είναι ικανά να παράξουν ακτινοβολία Cerenkov στους ιστούς είναι το ραδιοϊώδιο-131 ( $^{131}\text{I}$ ) και το ύτριο - 90 ( $^{90}\text{Y}$ ) [74].



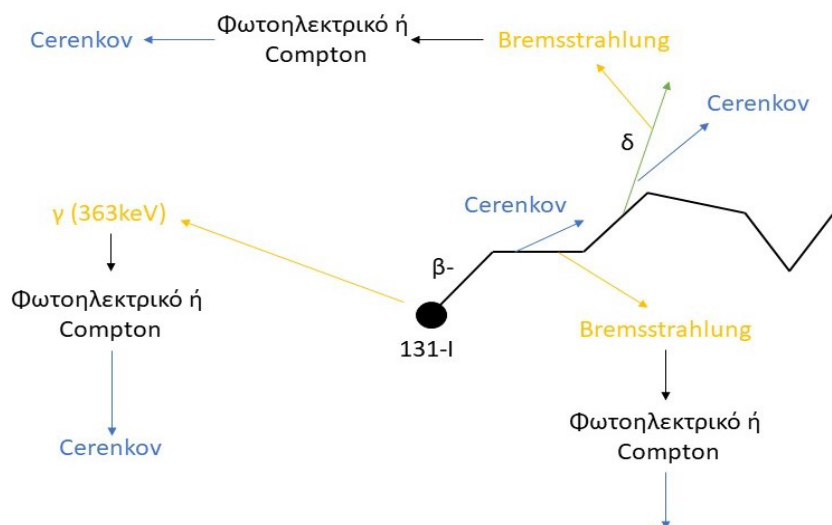
**Εικόνα 13:** Παραγωγή ακτινοβολίας Cerenkov στον ιστό από ένα ραδιοφάρμακο, που είναι β- εκπομπός. [71]

Η παραγωγή της ακτινοβολίας Cerenkov



**Εικόνα 14:** Προσομοίωση παραγωγής φωτονίων Cerenkov (μπλε) σε ιστό, θεωρώντας ότι παράγονται μόνο από τα πρωταρχικά β σωματίδια (κόκκινο) ενός μορίου 18-F. [68]

στους ιστούς είναι μια τρομερά πολύπλοκη διαδικασία που προκύπτει από πολλές διαφορετικές αλληλεπιδράσεις, όπως φαίνεται και στην εικόνα 15. Η ακτινοβολία αυτή μπορεί να παραχθεί από τα πρωταρχικά σωματίδια β που παράγονται κατά την β-αποδιέγερση των ραδιονουκλιδίων, ή από δευτερεύοντα ηλεκτρόνια, που έχουν όμως ενέργεια πάνω από το κατώφλι παραγωγής ακτινοβολίας Cerenkov του ιστού. Αυτά τα δευτερεύοντα ηλεκτρόνια μπορεί να είναι ακτίνες δ παραγόμενες από τα πρωταρχικά ηλεκτρόνια, φωτοηλεκτρόνια από σκέδαση Compton με άτομα του ιστού ή από ακτινοβολία Bremsstrahlung. Παρόλα αυτά, από προσομοιώσεις που γίνανε φαίνεται πως η κύρια πηγή παραγωγής της ακτινοβολίας Cerenkov είναι τα πρωταρχικά β-σωματίδια που παράγονται μόνο μερικά χιλιοστά (εικόνα 14) γύρω από το αρχικό μόριο του ραδιονουκλιδίου[68]. Καθώς τα β-σωματίδια αυτά κινούνται στον ιστό, αλληλεπιδρούν με τα άτομα και χάνουν ενέργεια, με αποτέλεσμα από ένα σημείο και μετά η ενέργειά τους να είναι κάτω από το κατώφλι παραγωγής ακτινοβολίας Cerenkov[73].



**Εικόνα 15:** Η διαδικασία παραγωγής ακτινοβολίας Cerenkov στους ιστούς, από ένα ένα ραδιονουκλίδιο ( $^{131}\text{I}$ ). [68]

Η παραγόμενη αυτή ακτινοβολία στον ιστό είναι ιδιαίτερα ασθενής[74], ενώ σκεδάζεται και απορροφάται εύκολα και σε μεγάλο βαθμό, αφού η έντασή της είναι μέγιστη στο υπεριώδες και μπλε μέρος του φάσματος και όχι στο υπέρυθρο, το οποίο αποτελεί και το λεγόμενο οπτικό παράθυρο των ιστών, όπου η σκέδαση και η απορρόφηση του φωτός σε αυτά τα μήκη κύματος είναι ελάχιστη. Παρόλα αυτά, χάρη σε εξελιγμένα τεχνικά μέσα όπως κάμερες υψηλής ευαισθησίας (Charge Coupled Devices – CCDs) μπορεί ακόμα και να ανιχνευθεί και να χρησιμοποιηθεί και για διαγνωστικούς σκοπούς (Cerenkov Luminescence Imaging – CLI)[68].

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, εκτός από χρήση της ακτινοβολίας Cerenkov για διαγνωστικούς σκοπούς, προτάθηκε το 2011 από τους Chongzho Ran et.al.[69] ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ως εσωτερική πηγή φωτός για φωτοενεργοποίηση διαφόρων φωτοευαίσθητοποιητών ουσιών για θεραπευτικούς σκοπούς, όπως διαφόρων ειδών νανοσωματίδια, κβαντικές τελείες και φλουοροφόρα (fluorophores)[69]. Στην παρούσα διπλωματική εργασία εξετάζεται κυρίως η πιθανότητα για χρήση της ακτινοβολίας Cerenkov για φωτοενεργοποίηση νανοσωματιδίων για φωτοθερμική θεραπεία, δηλαδή τοπική απορρόφηση του φωτός και αύξηση της θερμοκρασίας του όγκου, προκειμένου να θανατωθούν τα καρκινικά κύτταρα με μηχανισμούς που περιγράφηκαν στο αντίστοιχο κεφάλαιο της φωτοθερμίας.

## 6.1. Εξίσωση Frank Tamm

Σύμφωνα με την εξίσωση Frank – Tamm, η ενέργεια της ακτινοβολίας Cerenkov που εκπέμπει ένα β – σωματίδιο κινούμενο σε ένα μέσο, με ταχύτητα μεγαλύτερη από την φασική ταχύτητα του φωτός μέσα σε αυτό, ανά μονάδα μήκους διαδρομής και ανά γωνιακή συχνότητα ακτινοβολίας,  $\omega$ , είναι:

$$\frac{d^2E}{dl d\omega} = \frac{q^2}{4\pi} \mu(\omega) \omega \left(1 - \frac{1}{b^2 n^2(\omega)}\right)$$

,όπου  $q = 2e(\omega)hc\alpha$  το φορτίο του σωματιδίου που παράγει την ακτινοβολία Cerenkov,  $\mu(\omega) = \frac{1}{\varepsilon(\omega)c^2}$  η μαγνητική διαπερατότητα του μέσου συναρτήσει της γωνιακής συχνότητας  $\omega$  της εκπεμπόμενης ακτινοβολίας,  $\varepsilon(\omega)$  η διηλεκτρική διαπερατότητά του,  $b = \frac{v}{c}$ , με  $v$ : η ταχύτητα του σωματιδίου  $\beta$  στο μέσο,  $c = 3 \cdot 10^8$  m/s : η ταχύτητα του φωτός στο κενό και τέλος  $n$ : ο δείκτης διάθλασης του μέσου[75].

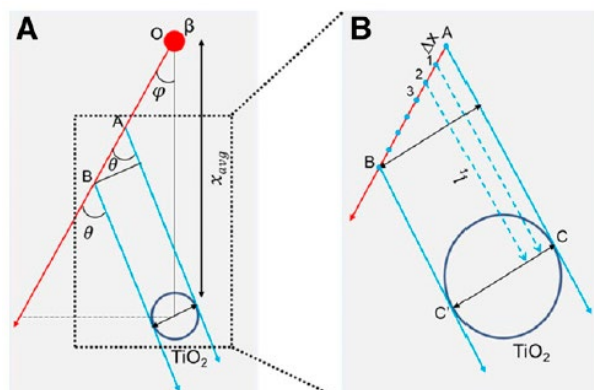
Αντικαθιστώντας τη συχνότητα  $\omega$  από τη γνωστή σχέση  $\omega = \frac{2\pi c}{\lambda}$ , με  $\lambda$  το μήκος κύματος της παραγόμενης ακτινοβολίας, και άρα  $d\omega = -\frac{2\pi c}{\lambda^2} d\lambda$ , προκειμένου η παραπάνω σχέση να εκφραστεί ως προς μήκος κύματος ακτινοβολίας και όχι ως προς συχνότητα  $\omega$ , και διαιρώντας με την ενέργεια του ενός φωτονίου  $E_{ph} = \frac{hc}{\lambda}$ , όπου  $h = 6,626 \cdot 10^{-34}$  η σταθερά του Planck, προκύπτει η σχέση που δίνει τον αριθμό των φωτονίων της ακτινοβολίας Cerenkov που παράγονται ανά δευτερόλεπτο, ανά μονάδα μήκους διαδρομής του σωματιδίου και ανά μονάδα μήκους κύματος της ακτινοβολίας, συναρτήσει του μήκους κύματος, να είναι:

$$\frac{d^2 N_{ph}}{dl d\lambda} = 2\pi^3 \alpha \left(1 - \frac{1}{b^2 n^2}\right) \frac{1}{\lambda^2}$$

, με  $\alpha = \frac{1}{137}$ : η λεγόμενη σταθερά λεπτής υφής.



Επιπλέον, σύμφωνα με τους Shalinee Kavadiya et. al.[76], αν θεωρηθεί ένα σωματίδιο



**Εικόνα 16:** Αναπαράσταση του θεωρητικού μοντέλου κατά το οποίο ένα σωματίδιο με συγκεκριμένη ευθεία τροχιά μέσα σε ένα βιολογικό μέσο (κόκκινο) εκπέμπει φωτόνια (γαλάζιο) με τέτοιο τρόπο, ώστε μόνο όσα εκπέμπονται στο διάστημα AB της τροχιάς του να μπορούν να απορροφηθούν από ένα νανοσωματίδιο (σκούρο μπλε) στη γειτονιά του σωματιδίου β. [76]

β, το οποίο κινείται σε ένα μέσο σε τυχαία γωνία φ σε σχέση με ένα σφαιρικό νανοσωματίδιο, με ταχύτητα συνεχώς μεγαλύτερη από τη φασική ταχύτητα του φωτός μέσα στο μέσο αυτό, ώστε να παράγει ακτινοβολία Cerenkov σε όλο το μήκος της διαδρομής του, τότε λόγω γεωμετρίας της διάταξης, ο αριθμός των φωτονίων που θα εκπέμψει το σωματίδιο β, και που εν τέλει θα απορροφούνται από το νανοσωματίδιο δεν ισούται με τον συνολικό εκπεμπόμενο αριθμό φωτονίων Cerenkov του σωματιδίου, που υπολογίζεται από τη σχέση Frank – Tamm, και αντιστοιχούν σε όλο το μήκος

διαδρομής του.

Αντίθετα, το νανοσωματίδιο θα απορροφήσει τα φωτόνια που εκπέμπονται από το σωματίδιο β, μόνο κατά μήκος του τμήματος  $l_{AB} = \frac{d_p(\lambda)}{\sin\theta}$  της συνολικής διαδρομής του, όπου  $d_p$  η διάμετρος του σωματιδίου. Η γωνία θ είναι η γνωστή γωνία στην οποία εκπέμπονται τα φωτόνια Cerenkov από το κινούμενο σωματίδιο, και ισούται με  $\theta = \arccos\left(\frac{1}{b \cdot n}\right)$ , ενώ προκειμένου να ληφθεί υπόψη το γεγονός ότι η ικανότητα του νανοσωματιδίου να απορροφάει φωτόνια εξαρτάται ρητά από το μήκος κύματος των φωτονίων που προσπίπτουν σε αυτό, σύμφωνα με τη θεωρία Mie, θεωρήθηκε η διάμετρος  $d_p$  του νανοσωματιδίου στην παραπάνω εξίσωση, να ισούται με το γινόμενο της πραγματικής διαμέτρου του επί την τετραγωνική ρίζα της αποδοτικότητας απορρόφησης του εκάστοτε νανοσωματιδίου:  $d_p = \sqrt{Q_{abs}} \cdot d$ . Χρησιμοποιήθηκε η ρίζα της αποδοτικότητας απορρόφησης, διότι η αποδοτικότητα εκφράζει τον λόγο της ενεργού διατομής απορρόφησης, προς την γεωμετρική διατομή του νανοσωματιδίου και κατ'επέκταση αποτελεί λόγο εμβαδών.

Έτσι, λύνοντας ως προς  $N_{ph}$  στο εύρος μηκών κύματος από 300 έως 900 nm της ακτινοβολίας Cerenkov, για μήκος διαδρομής που αντιστοιχεί στο  $l_{AB}$  στο οποίο θα εκπεμφθούν τα φωτόνια που θα απορροφηθούν τελικά από το νανοσωματίδιο, πολλαπλασιάζοντας αργότερα επί την ενέργεια του ενός φωτονίου συγκεκριμένου μήκους κύματος και αθροίζοντας, εν τέλει, συνολικά για όλα τα μήκη κύματος του φάσματος, δύναται τελικά να υπολογιστεί η συνολική ενέργεια της ακτινοβολίας Cerenkov που εκπέμπεται από ένα β – σωματίδιο και απορροφάται τελικά, από ένα σφαιρικό νανοσωματίδιο συγκεκριμένης διαμέτρου.

Προκειμένου όμως να βρεθεί η ενέργεια αυτή για το κάθε νανοσωματίδιο, χρειάζεται, όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, να ληφθεί υπόψη και η διαφορετική απορρόφηση ( $Q_{abs}$ ) που έχει αυτό για τα διαφορετικά μήκη κύματος της ακτινοβολίας που μελετάται. Άρα δηλαδή αρχικά, να βρεθούν οι συντελεστές απορρόφησης συναρτήσεων των μηκών κύματος της ακτινοβολίας Cerenkov, ή αλλιώς ο προσδιορισμός των φασμάτων απορρόφησης, για νανοσωματίδια διαφορετικών διαστάσεων.

## Κεφάλαιο 7: Υπολογιστικός προσδιορισμός φάσματος απορρόφησης ακτινοβολίας για νανόσφαιρες διαφορετικών διαστάσεων και υλικών

Έτσι, για το μέρος της υπολογιστικής μελέτης της παρούσας εργασίας, έγινε αρχικά ο υπολογισμός των φασμάτων απορρόφησης διαφόρων σφαιρικών νανοσωματιδίων (νανοσφαιρών) από διαφορετικά υλικά και για διαφορετικά μεγέθη, συγκεκριμένα για διαμέτρους από 10 έως 140 nm. Το φάσμα απορρόφησης της κάθε νανόσφαιρας, χρησιμοποιήθηκε αργότερα στο δεύτερο μέρος της υπολογιστικής μελέτης, στο οποίο υπολογίστηκε το ποσό της ενέργειας, που αντιστοιχεί σε ακτινοβολία Cerenkov, την οποία εκπέμπει ένα β-σωματίδιο μέσα σε έναν ιστό, προερχόμενο από ραδιοϊχνηθέτη  $^{18}\text{F-FDG}$ , και δύναται να απορροφηθεί εν τέλει από μία νανόσφαιρα.

Όπως περιγράφηκε και πιο αναλυτικά στη θεωρία, στο θεωρητικό ιδανικό μοντέλο για θεραπeutική εφαρμογή φωτοθερμίας, ο ραδιοϊχνηθέτης είναι συγκεντρωμένος πολύ κοντά, έως και εντός ενός καρκινικού όγκου στο σώμα ενός ασθενή. Τα παραγόμενα από τον ραδιοϊχνηθέτη β-σωματίδια σύμφωνα με τη βιβλιογραφία έχουν την απαραίτητη ενέργεια, καθώς κινούνται μέσα στον βιολογικό ιστό, να εκπέμπουν και ακτινοβολία Cerenkov. Μέρος από αυτή την ακτινοβολία απορροφάται τελικά από νανοσωματίδια τα οποία έχουν εναποτεθεί με επιτυχία στον καρκινικό όγκο-στόχο, προκειμένου εν τέλει να αυξηθεί τοπικά η θερμοκρασία στον καρκινικό ιστό και να προκληθούν φωτοθερμικά φαινόμενα τοπικά, χωρίς να επηρεαστούν οι γύρω υγιείς ιστοί. Η ποσότητα αυτής της ενέργειας που μπορεί να απορροφήσει μία νανόσφαιρα υπολογίστηκε στο δεύτερο μέρος της υπολογιστικής μελέτης.

Η υπολογιστική μελέτη του πρώτου μέρους, σχετικά με τα φάσματα απορρόφησης, έγινε χρησιμοποιώντας το Wolfram Mathematica και τη θεωρία Mie, η οποία παρουσιάστηκε εκτενώς στη θεωρία.

---

### 7.1 Wolfram - Mathematica

Το Wolfram Mathematica αποτελεί ένα μαθηματικό υπολογιστικό πρόγραμμα που χρησιμοποιείται σε πολλά και διαφορετικά επιστημονικά πεδία με σπουδαίες υπολογιστικές δυνατότητες. Σχεδιάστηκε από τον Stephen Wolfram και αναπτύχθηκε από την εταιρεία Wolfram Research of Champaign, Illinois[77]. Χρησιμοποιεί την γλώσσα προγραμματισμού Wolfram προς τιμή του σχεδιαστή του και η πρώτη έκδοση δημοσιεύτηκε τον Ιούνιο του 1988[78].

---

Επομένως, με τη χρήση του προγράμματος αυτού, έγινε η επίλυση των εξισώσεων της θεωρίας Mie. Συγκεκριμένα, αρχικά εισήχθησαν από μία βάση δεδομένων οι δείκτες διάθλασης του κάθε ενός προς μελέτη υλικού, καθώς και οι τιμές των διηλεκτρικών σταθερών τους. Στην συνέχεια, αφού εισήχθησαν οι εξισώσεις των αριθμητικών σειρών καθώς και όλες οι μαθηματικές σχέσεις της θεωρίας Mie, υπολογίστηκαν οι αποδοτικότητες εξασθένισης ( $Q_{ext}$ ), σκέδασης ( $Q_{sc}$ ) και απορρόφησης ( $Q_{abs}$ ) των νανοσφαιρών, για διάφορες τιμές διαμέτρων τους, σε φάσμα μηκών κύματος  $\lambda = 300 - 900$  nm. Οι τιμές αυτές των μηκών κύματος αντιστοιχούν στο φάσμα απορρόφησης της ακτινοβολίας Cerenkov, που μελετάται στην παρούσα εργασία.

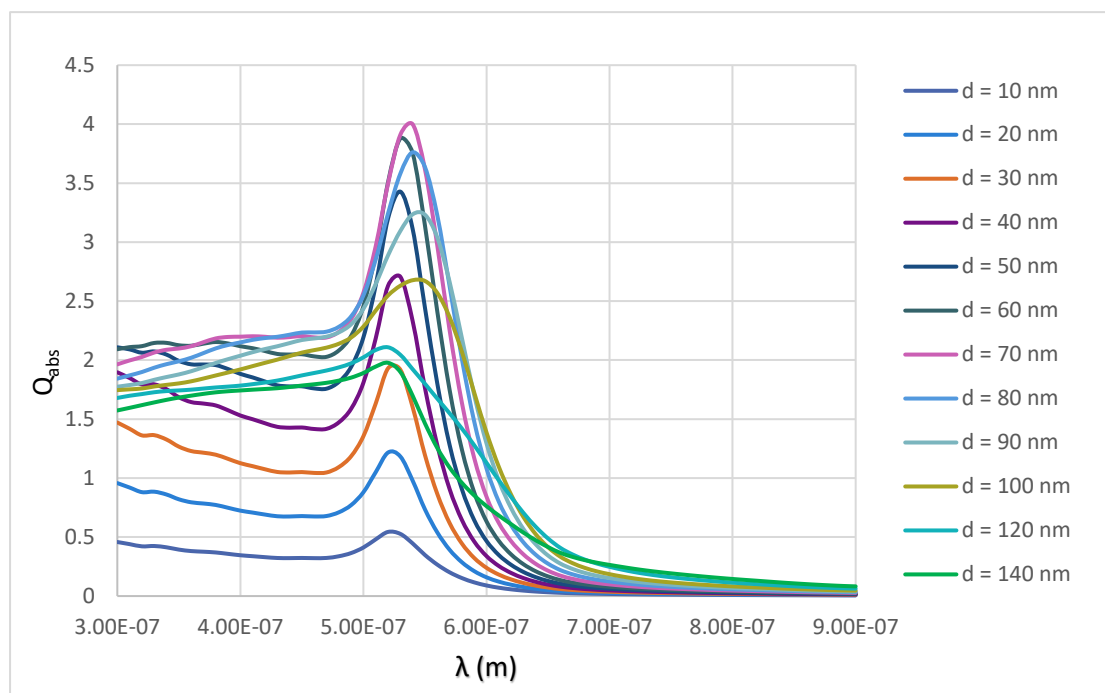
Κάθε φορά τα αποτελέσματα καταγράφονται σε ειδικά αρχεία .dat και αργότερα τα δεδομένα αυτά χρησιμοποιήθηκαν για την δημιουργία των γραφικών παραστάσεων που δίνονται στη συνέχεια.

Ο κώδικας που χρησιμοποιήθηκε στο υπολογιστικό πρόγραμμα Mathematica δίνεται αναλυτικά στο Παράρτημα 1., στο τέλος της παρούσας εργασίας.

Στον υπολογισμό, θεωρήθηκε ότι το περιβάλλον υλικό του σωματιδίου είναι το νερό, αφού διαθέτει τιμές δεικτών διάθλασης και ιδιότητες πολύ κοντινές με έναν βιολογικό ιστό και άρα μπορεί να χρησιμοποιηθεί, χωρίς μεγάλες αποκλίσεις στα αποτελέσματα, σε υπολογιστικές προσομοιώσεις βιολογικών ιστών. Οι τιμές των δεικτών διάθλασης και των διηλεκτρικών σταθερών που χρησιμοποιήθηκαν λήφθηκαν από αξιόπιστη βάση δεδομένων [79], η οποία διαθέτει τιμές από διαφορετικές βιβλιογραφικές πειραματικές πηγές. Η επιλογή των τιμών και της βιβλιογραφικής πηγής έγινε ώστε οι τιμές να αντιστοιχούν στο προς μελέτη φάσμα ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας (από το βαθύ υπεριώδες έως το κοντινό υπέρυθρο) και σε θερμοκρασίες υλικών κοντινές όσο το δυνατόν με την θερμοκρασία των βιολογικών ιστών (επιλέχθηκε η θερμοκρασία  $\approx 25^{\circ}\text{C}$ , αφού οι υπόλοιπες βιβλιογραφικές πηγές δίνανε τιμές για χαμηλότερες θερμοκρασίες). Συγκεκριμένα, για το νερό χρησιμοποιήθηκαν οι τιμές από τους M. Hale et.al [80], για τον χρυσό και για τον άργυρο από τους Johnson and Christy [81], για διοξείδιο του πυριτίου από τον Malitson [82] και τέλος για το διοξείδιο του τιτανίου από τον DeVore[83].

## 7.2. Νανόςφαιρες Χρυσού (Au)

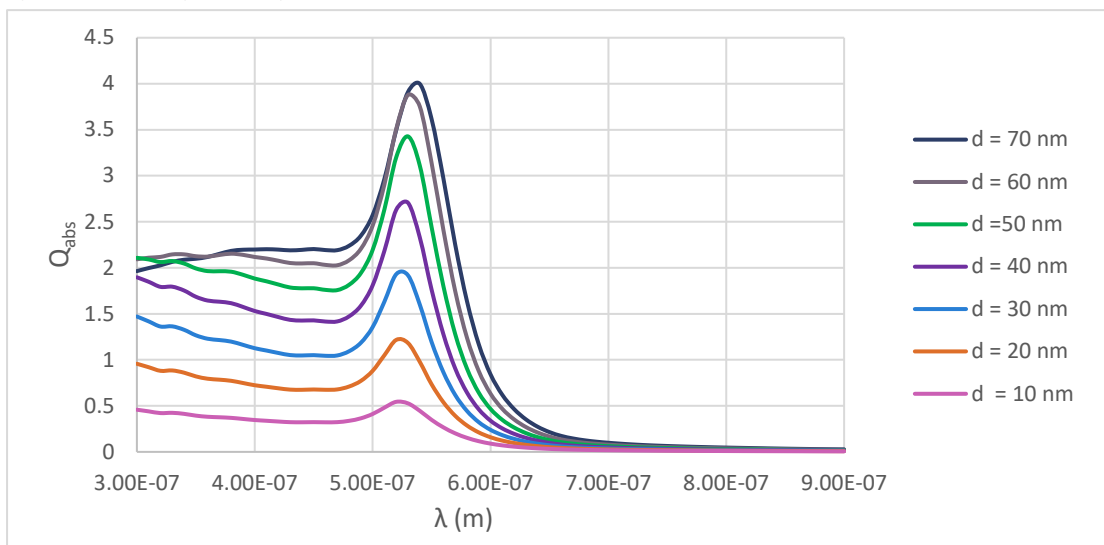
Αρχικά, έγινε υπολογιστική μελέτη για νανόςφαιρες χρυσού με διαμέτρους από 10 έως 140 nm, και προέκυψαν τα ακόλουθα φάσματα απορρόφησης (γραφικές παραστάσεις αποδοτικότητας απορρόφησης  $Q_{\text{abs}}$  συναρτήσεως του μήκους κύματος της προσπίπτουσας ακτινοβολίας) της εικόνας 17.



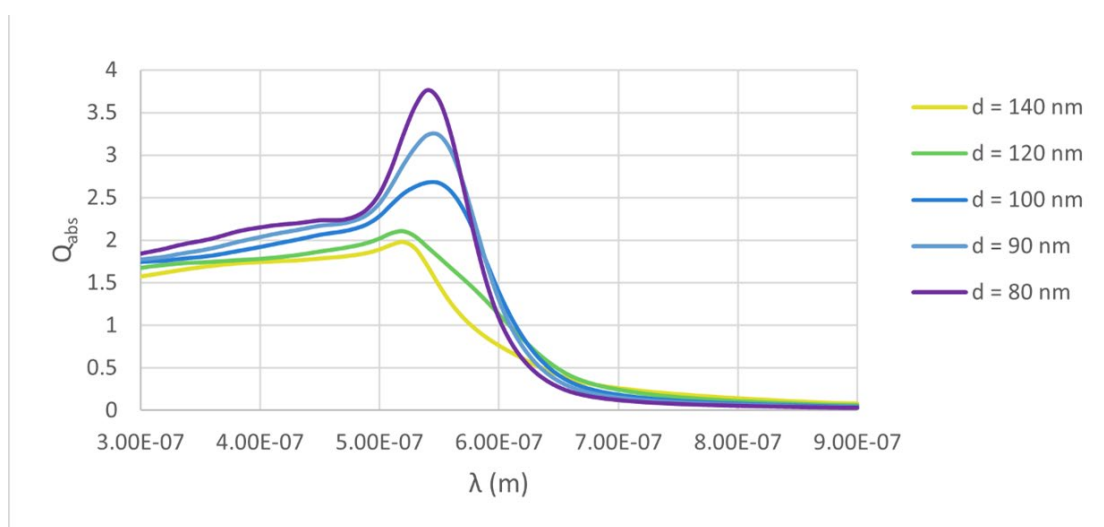
Εικόνα 17: Φάσματα απορρόφησης για διαμέτρους νανόςφαιρών χρυσού από 10 έως 140 nm



Προκειμένου να είναι περισσότερο ευδιάκριτα τα φάσματα, για τη εξαγωγή των συμπερασμάτων, το παραπάνω φάσμα χωρίστηκε σε δύο επί μέρους φάσματα, που φαίνονται στις εικόνες 18 και 19.



*Εικόνα 18: Φάσματα απορρόφησης για διαμέτρους νανοσφαιρών χρυσού από 10 έως 70 nm.*



*Εικόνα 19: Φάσματα απορρόφησης για διαμέτρους νανοσφαιρών χρυσού από 80 έως 140 nm*

### 7.2.1. Σχολιασμός των αποτελεσμάτων

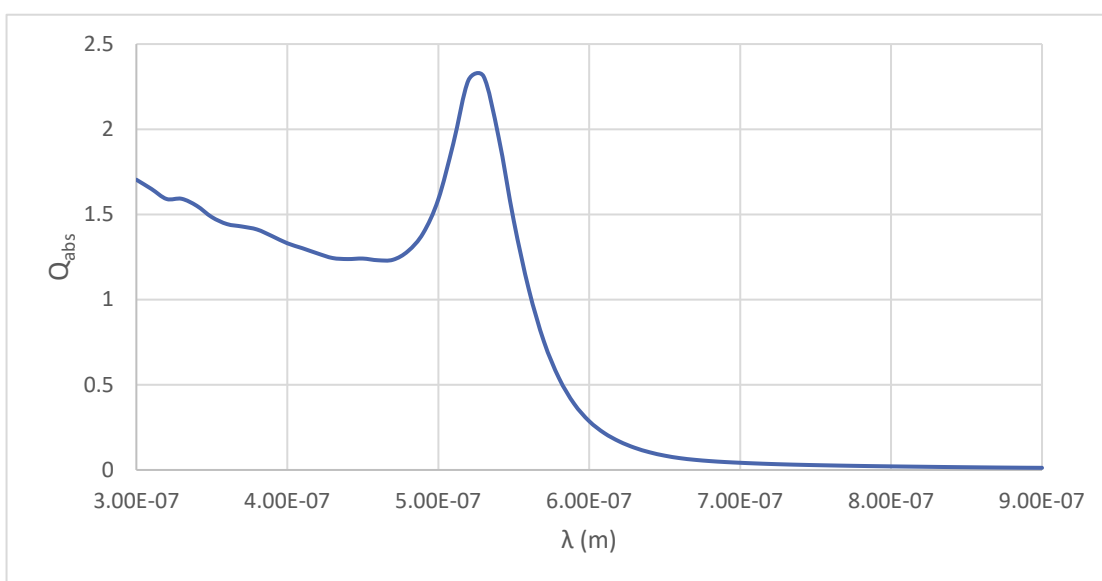
Όπως διακρίνεται εύκολα στις εικόνες 18 και 19, η αποδοτικότητα των νανοσωματιδίων αυξάνεται, όσο η διάμετρος τους αυξάνει από τα 10 έως τα 70 nm. Επιπλέον, παρατηρείται ελαφριά μετατόπιση της κορυφής μεγίστου απορρόφησης προς το ερυθρό, αυξανομένης της διαμέτρου. Το γεγονός αυτό είναι αρκετά σημαντικό σε εφαρμογές φωτοθερμίας με λέιζερ, στην οποία αποζητάται η μέγιστη απορρόφηση να συμβαίνει σε μήκος κύματος που να αντιστοιχεί περισσότερο στο ερυθρό μέρος της φωτεινής ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας, προκειμένου το λέιζερ που χρησιμοποιείται ως πηγή φωτός για τα σωματίδια να μην απορροφάται έντονα από τους ιστούς.

Επιπλέον, διαπιστώνεται ότι, όσο η διάμετρος του νανοσωματιδίου αυξάνεται από  $d = 80$  nm έως και 140 nm, η αποδοτικότητα απορρόφησης της ελαττώνεται, ενώ ταυτόχρονα φαίνεται η καμπύλη μεγίστου να εξομαλύνεται και να μετακινείται περισσότερο προς τα μικρότερα μήκη κύματος.

### 7.2.2. Σύγκριση του φάσματος απορρόφησης των νανοσωματιδίων με τη βιβλιογραφία

Προκειμένου να διαπιστωθεί αν το φάσμα που προέκυψε από την υπολογιστική μελέτη συνάδει με τα πειραματικά δεδομένα, και άρα αν ο υπολογισμός μέσω του Wolfram Mathematica ήταν σωστός, κρίθηκε καλό να συγκριθούν τα αποτελέσματα με τη βιβλιογραφία.

Συγκεκριμένα, με υπολογισμό του φάσματος απορρόφησης για νανόσφαιρα διαμέτρου  $d = 35$  nm, προέκυψε η παρακάτω γραφική παράσταση της εικόνας 20.

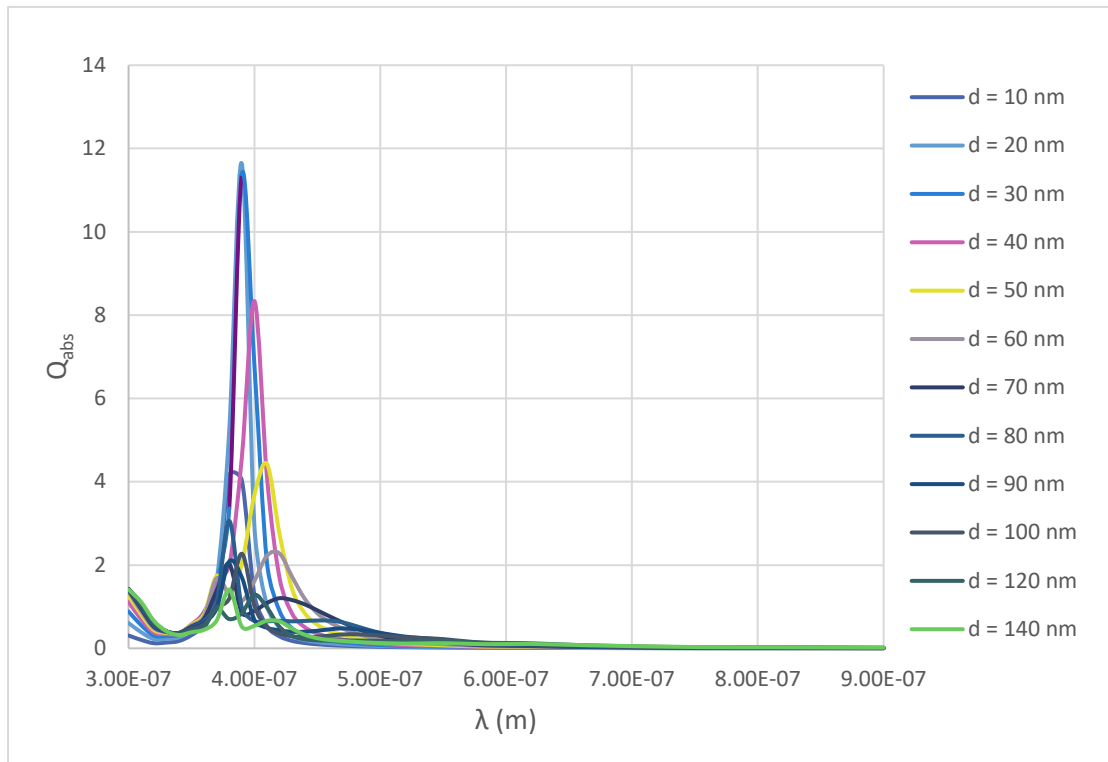


*Εικόνα 20: Φάσμα απορρόφησης νανόσφαιρας χρυσού με διάμετρο 35 nm.*

Όπως φαίνεται από την εικόνα 20, παρατηρείται μέγιστη απορρόφηση για νανόσφαιρα διαμέτρου  $d = 35$  nm σε μήκος κύματος περίπου στα  $530 \pm 2$  nm. Σύμφωνα με τους Ivan H. El-Sayed et. al[84], παρατηρήθηκε πειραματικά ότι τα νανοσωματίδια διαμέτρου 35 nm παρουσιάζουν μέγιστο απορρόφησης στα 529 nm. Η τιμή που μετρήθηκε από τους ως άνω ερευνητές είναι εντός της περιοχής σφάλματος της τιμής που προσδιορίστηκε γραφικά από τα δεδομένα της υπολογιστικής μελέτης της παρούσας εργασίας. Επομένως, θεωρείται ότι οι υπολογισμοί μέσω του Mathematica υπήρξαν σωστοί και επιβεβαιώνονται από τη βιβλιογραφία.

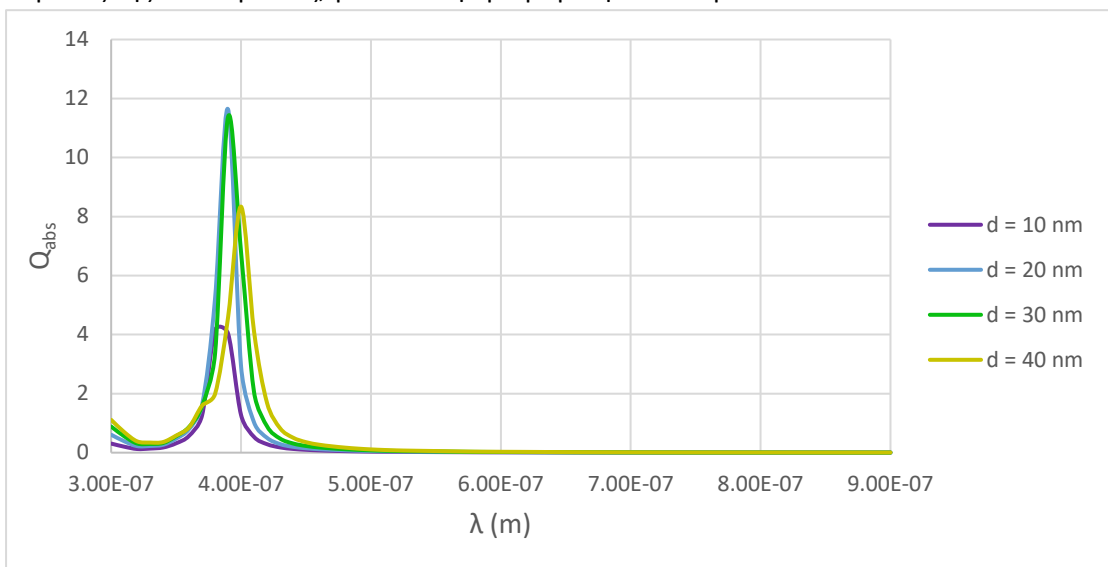
### 7.3. Νανόςφαιρες Αργύρου (Ag)

Στη συνέχεια, ακολουθήσαμε παρόμοια διαδικασία, αλλάζοντας κατάλληλα τον κώδικα και τους δείκτες διάθλασης, προκειμένου να βρεθούν τα φάσματα απορρόφησης νανοσφαιρών από άργυρο/ασήμι, για διαμέτρους από 10 έως 140 nm και για μήκη κύματος από 300 – 900 nm, που αντιστοιχούν σε ακτινοβολία Cerenkov. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν δίνονται στο γράφημα της εικόνας 21.

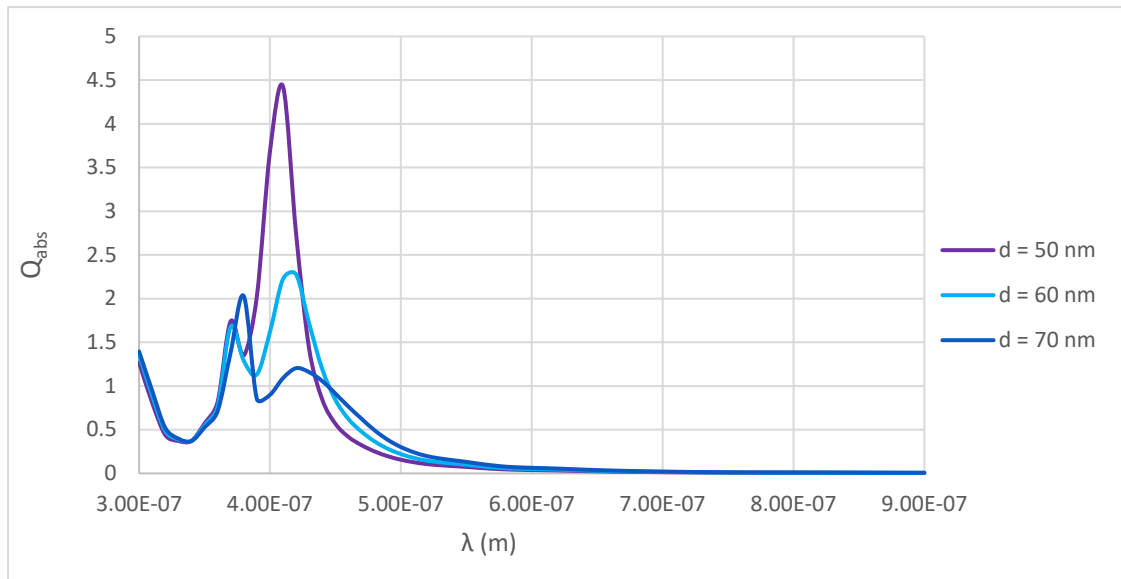


Εικόνα 21: Φάσματα απορρόφησης για διαμέτρους νανοσφαιρών Αργύρου από 10 έως 140 nm.

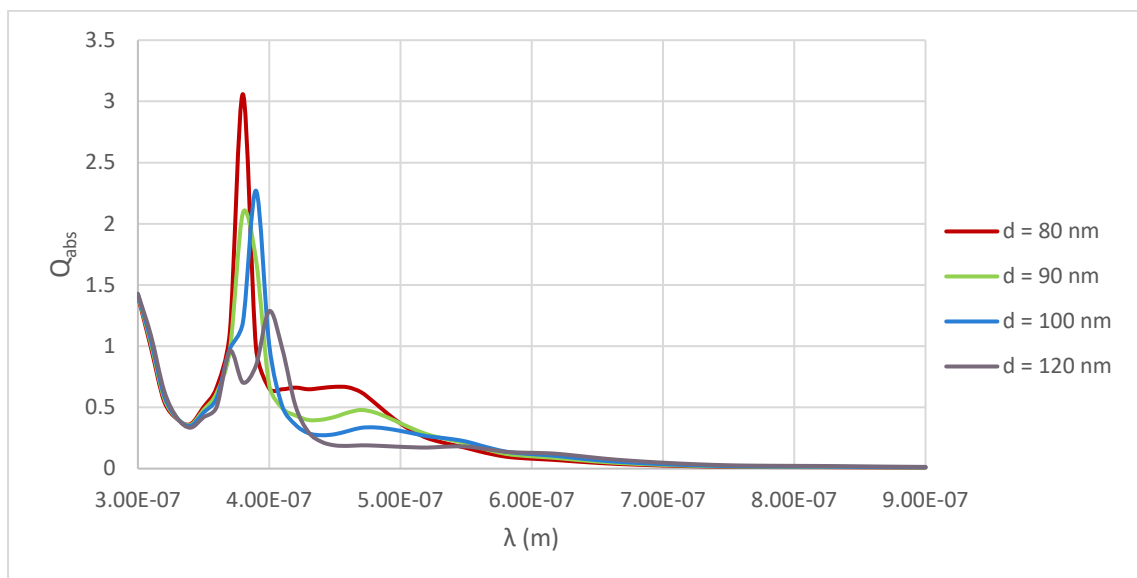
Ομοίως με τις νανόςφαιρες χρυσού, το παραπάνω φάσμα της εικόνας 21 χωρίστηκε σε τρία επιμέρους φάσματα, τα οποία δίνονται στις εικόνες 22, 23 και 24, προκειμένου να είναι πιο ευδιάκριτη η απορρόφηση των νανοσφαιρών αργύρου, ανάλογα με τα μήκη κύματος της ακτινοβολίας, για τα διάφορα μεγέθη νανοσωματιδίων.



Εικόνα 22: Φάσματα απορρόφησης για διαμέτρους νανοσφαιρών Αργύρου από 10 έως 40 nm



**Εικόνα 23:** Φάσματα απορρόφησης για διαμέτρους νανοσφαιρών Αργύρου από 50 έως 70 nm



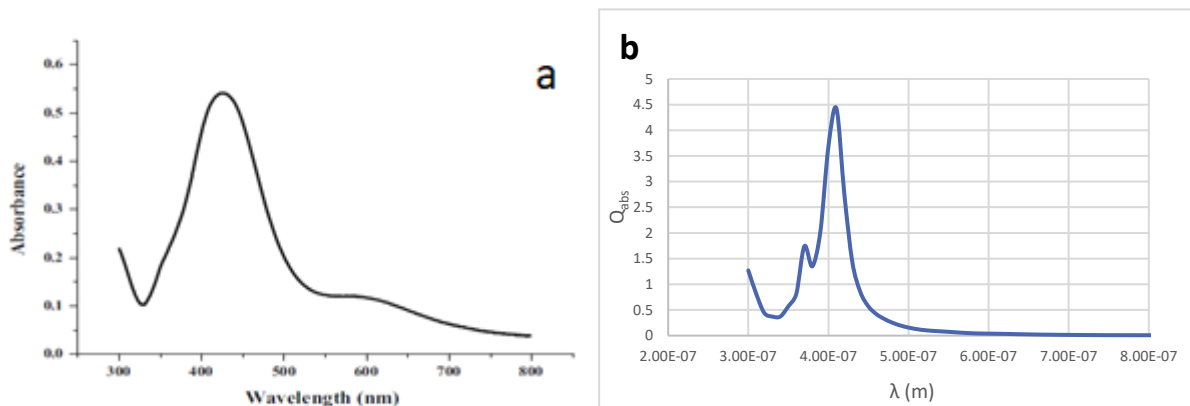
**Εικόνα 24:** Φάσματα απορρόφησης για διαμέτρους νανοσφαιρών Αργύρου από 80 έως 120 nm

### 7.3.1. Σχολιασμός των αποτελεσμάτων

Από τα παραπάνω διαγράμματα των εικόνων 21 - 24, φαίνεται ότι η απορρόφηση των νανοσφαιρών από ασήμι αυξάνεται σημαντικά, με αύξηση της διαμέτρου τους από τα 10 στα 20 nm, ενώ στην συνέχεια, αυξανόμενης της διαμέτρου, η απορροφητικότητα ελαττώνεται. Επιπλέον, γενικά η μέγιστη απορρόφηση για της νανόσφαιρες από άργυρο φαίνεται να συμβαίνει για ένα μικρό φάσμα μηκών κύματος της ακτινοβολίας κοντά στα 400 nm, ενώ σε όλο το υπόλοιπο εύρος του φάσματος των μηκών κύματος η απορρόφηση είναι πολύ μικρή, ειδικά για μήκη κύματος ακτινοβολίας μεγαλύτερα των 500 nm.

### 7.3.2. Σύγκριση του φάσματος απορρόφησης των νανοσωματιδίων με τη βιβλιογραφία

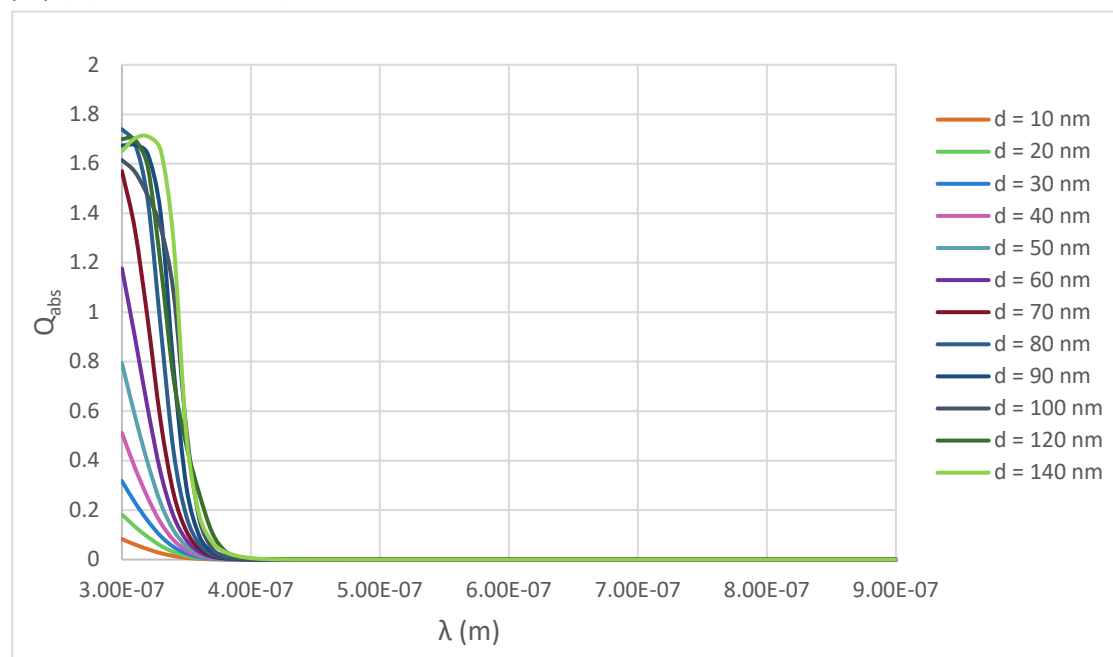
Σύμφωνα με τους Suman Singh et.al[85], παρατηρήθηκε πειραματικά, για μεγέθη νανοσωματιδίων από 40 – 50 nm, πως η απορρόφηση γινόταν μέγιστη κοντά στα 420 nm, ενώ μειωνόταν απότομα όσο αυξανόταν ή μειωνόταν το μήκος κύματος (εικόνα 25a.). Το γεγονός αυτό που διαπιστώθηκε πειραματικά, συνάδει με το φάσμα που προσδιορίστηκε γραφικά από τα δεδομένα της υπολογιστικής μελέτης της παρούσας εργασίας (εικόνα 25b). Επομένως, θεωρείται ότι, και για τα νανοσωματίδια αργύρου, οι υπολογισμοί μέσω του Mathematica ήταν σωστοί.



**Εικόνα 25:** α. Πειραματικά προσδιορισμένο φάσμα απορρόφησης νανοσωματιδίων αργύρου με μεγέθους 40 – 50 nm. [85] β. Φάσμα απορρόφησης νανόσφαιρας αργύρου, διαμέτρου 50 nm, όπως προέκυψε υπολογιστικά από το Wolfram Mathematica.

### 7.4. Νανόσφαιρες Τιτανίας (Διοξειδίου του τιτανίου – $TiO_2$ )

Στη συνέχεια λύθηκαν οι εξισώσεις της θεωρίας Mie για νανόσφαιρες από διοξείδιο του τιτανίου και βρέθηκε το φάσμα απορρόφησης των νανοσφαιρών τιτανίας να έχει τη μορφή που δίνεται στην εικόνα 26.



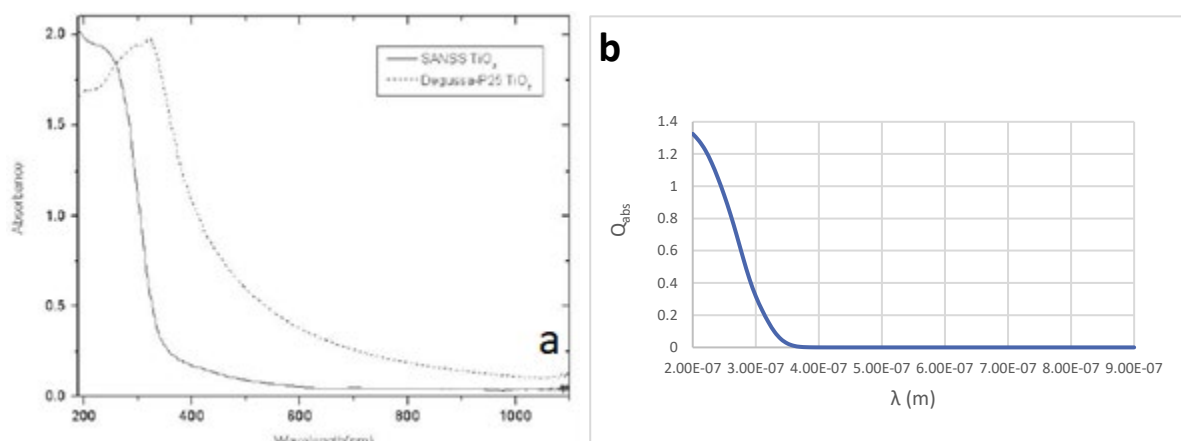
**Εικόνα 26:** Φάσματα απορρόφησης για διαμέτρους νανοσφαιρών τιτανίας από 10 έως 140 nm

#### 7.4.1. Σχολιασμός των αποτελεσμάτων

Από το φάσμα απορρόφησης των νανοσφαιρών τιτανίας της εικόνας 26, όπως αυτό προέκυψε από την υπολογιστική μελέτη της παρούσας εργασίας, φαίνεται πως αυξανόμενη της διαμέτρου των νανοσωματιδίων από τα 10 έως τα 80 nm, η απορρόφηση επίσης αυξάνεται. Από τα 80 έως τα 100 nm υπάρχει μια σχετικά μικρή μείωση ενώ για 120 και 140 nm η απορρόφηση αυξάνεται ξανά. Παρόλα αυτά, η απορρόφηση είναι μικρότερη από τις νανόσφαιρες χρυσού και αργύρου, καθώς η αποδοτικότητα απορρόφησης έχει τιμές μικρότερες του 1,8. Επιπλέον, φαίνεται το μέγιστο της απορρόφησης να βρίσκεται στο υπεριώδες φάσμα της ακτινοβολίας, για μήκη κύματος μικρότερα των 300 nm, ενώ, όπως σε όλα τα νανοσωματίδια μέχρι τώρα, όσο αυξάνεται η διάμετρος των νανοσωματιδίων, παρατηρείται ελαφριά μετατόπιση του μεγίστου απορρόφησης προς μεγαλύτερα μήκη κύματος, δηλαδή στο ερυθρό μέρος του φάσματος της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας, γεγονός που εξηγείται από τη θεωρία Mie.

#### 7.4.2. Σύγκριση του φάσματος απορρόφησης των νανοσωματιδίων με τη βιβλιογραφία

Από τους Ching-Song Jwo et.al.[86] παρήχθησαν πειραματικά νανοσωματίδια από διοξείδιο τιτανίας με μέση διάμετρο 30 nm και, με μελέτη του φάσματος απορρόφησης τους, διαπιστώθηκε, σύμφωνα και με την εικόνα 27a., ότι υπήρξε κορυφή απορρόφησης στα 200 nm, ενώ όσο αυξανόταν το μήκος κύματος της ακτινοβολίας, η απορρόφηση έφθινε με μεγάλο ρυθμό. Χρησιμοποιώντας το Wolfram Mathematica έγινε εκ νέου μελέτη και ακολούθως γραφική παράσταση (εικόνα 27b.) του φάσματος απορρόφησης για νανόσφαιρες 30 nm, αλλά για διάστημα μηκών κύματος από 200 έως 900 nm για να διαπιστωθεί αν αυτό συμφωνεί με τα πειραματικά δεδομένα της παραπάνω εργασίας. Το φάσμα απορρόφησης που προέκυψε δείχνει να συμφωνεί με τα πειραματικά δεδομένα, όπου όντως υπάρχει κορυφή μέγιστης απορρόφησης στο μήκος κύματος των 200 nm και αργότερα η απορρόφηση φθίνει με μεγάλο ρυθμό, όσο το μήκος κύματος της ακτινοβολίας αυξάνεται. Έτσι, μπορεί να θεωρηθεί, και για τις νανόσφαιρες τιτανίας, πως τα αποτελέσματα της υπολογιστικής μελέτης ήταν σωστά.

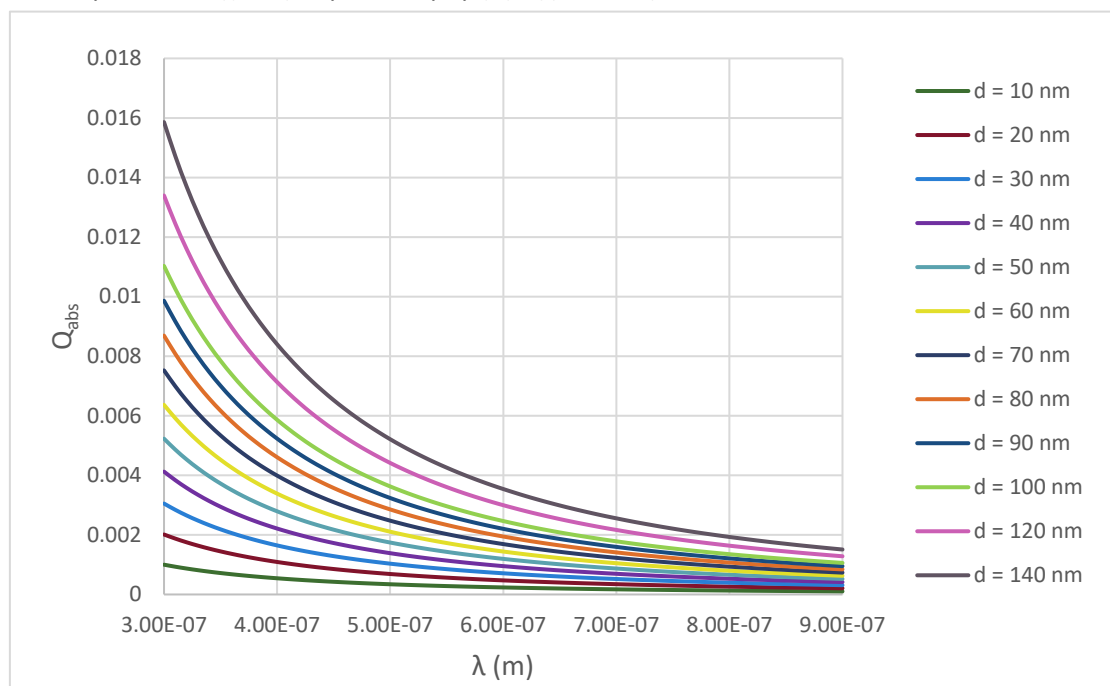


Εικόνα 27: α. Φάσμα απορρόφησης των SANSS TiO<sub>2</sub> νανοσωματιδίων στο βαθύ υπεριώδες.[86] β. Φάσμα απορρόφησης νανόσφαιρας τιτανίας διαμέτρου 30 nm, όπως προέκυψε υπολογιστικά από το Wolfram Mathematica.



## 7.5. Νανόςφαιρες Πυριτίας (Διοξειδίου του πυριτίου – SiO<sub>2</sub>)

Τέλος, βρέθηκε και το φάσμα απορρόφησης νανοσφαιρών από πυριτία – διοξείδιο του πυριτίου να έχει τη παρακάτω μορφή της εικόνας 28:



Εικόνα 28: Φάσματα απορρόφησης για διαμέτρους νανοσφαιρών πυριτίας από 10 έως 140 nm.

### 7.5.1. Σχολιασμός των αποτελεσμάτων

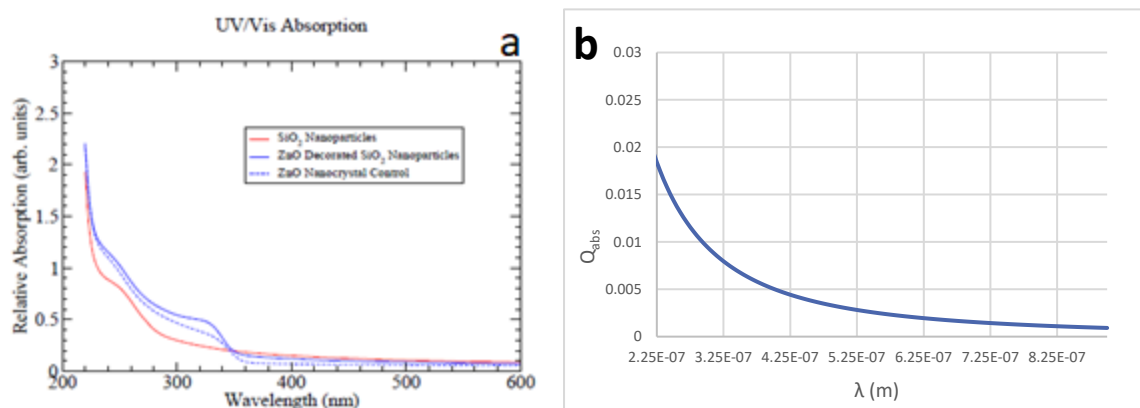
Από το φάσμα απορρόφησης της εικόνας 28, των νανοσφαιρών από πυριτία, γίνεται αντιληπτό ότι, όπως και οι νανόςφαιρες τιτανίας, το μέγιστο της απορρόφησης βρίσκεται σε μήκη κύματα μικρότερα των 300 nm ή αλλιώς στο υπεριώδες μέρος του φάσματος της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας. Επιπλέον, αυξανόμενης της διαμέτρου τους από 10 έως 140 nm, η απορρόφηση τους αυξάνεται, διατηρώντας όμως μια πάρα πολύ μικρή τιμή της αποδοτικότητας απορρόφησης σε σχέση με τις νανόςφαιρες των υπόλοιπων τριών υλικών που μελετήθηκαν, αφού η αποδοτικότητα απορρόφησης τους έχει τιμές μικρότερες του 0.016.

### 7.5.2. Σύγκριση του φάσματος απορρόφησης των νανοσωματιδίων με τη βιβλιογραφία

Σύμφωνα με τους J. E. Van Nostrand et. al [87] οι οποίοι σύγκριναν τις ιδιότητες νανοσωματιδίων πυριτίας και νανοσωματιδίων πυριτίας με νανοκρυσταλλική επίστρωση οξειδίου του ψευδαργύρου (ZnO), τα οποία κατασκεύασαν στο εργαστήριο, το φάσμα απορρόφησης των νανοσωματιδίων πυριτίας που βρήκαν με πειραματικές μετρήσεις, για διάμετρο νανοσωματιδίων 87 nm, έδειξε πως η απορροφητικότητα τους ξεκινούσε από μία υψηλή τιμή στα 225 nm και ακολούθως έφθινε όσο αυξανόταν το μήκος κύματος της ακτινοβολίας (εικόνα 29a.).

Προκειμένου να συγκριθούν τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας με αυτά της πειραματικής μελέτης των Van Nostrand et. al., έγινε επιπλέον επίλυση των εξισώσεων της θεωρίας Mie, μέσω του Mathematica, για νανοσωματίδια διαμέτρου 87 nm και τελικά, παρατηρήθηκε μεγάλη συμφωνία στην συμπεριφορά της καμπύλης του φάσματος απορρόφησης (εικόνα 29b.). Παρόλα αυτά, το φάσμα απορρόφησης της πειραματικής

μελέτης παρουσίαζε ένα πλατό περίπου στα 275 nm, λόγω της ύπαρξης εγγενών οπών οξυγόνου, που παρατηρήθηκαν στα νανοσωματίδια πυριτίας που κατασκευάστηκαν στο εργαστήριο, λόγω τρόπου κατασκευής. Εφόσον αποτελεί καθαρά θέμα κατασκευής, δεν παρουσιάζεται κάτι αντίστοιχο στο φάσμα της θεωρητικής υπολογιστικής μελέτης της παρούσας εργασίας. Συνολικά όμως, φαίνεται πως και στα νανοσωματίδια πυριτίας τα αποτελέσματα της υπολογιστικής μελέτης συμφωνούν με τα πειραματικά δεδομένα της βιβλιογραφίας.



**Εικόνα 29:** **α.** Φάσμα Απορρόφησης νανοσωματιδίων SiO<sub>2</sub> και επίστρωσης ZnO σε διάλυμα αιθανόλης και σε θερμοκρασία δωματίου.[87] **β.** Φάσμα απορρόφησης νανόσφαιρας πυριτίας διαμέτρου 87 nm, όπως προέκυψε υπολογιστικά από το Wolfram Mathematica.

**Σημείωση:** Όπου έγινε σύγκριση των φασμάτων με τα πειραματικά προσδιορισμένα φάσματα της βιβλιογραφίας, η σύγκριση ήταν καθαρά ποιοτική και όχι ποσοτική. Η μέτρηση της απορροφητικότητας των νανοσωματιδίων πειραματικά έγινε με διαφορετικούς τρόπους κάθε φορά στις εργασίες και δεν ήταν με προσδιορισμό της αποδοτικότητας απορρόφησης, όπως συνέβη στην παρούσα υπολογιστική μελέτη. Επομένως, οι τιμές στους κατακόρυφους άξονες απορρόφησης μπορεί να διαφέρουν από τις τιμές της αποδοτικότητας απορρόφησης, αλλά η συνολική συμπεριφορά του φάσματος θα πρέπει να συμφωνεί.

## Κεφάλαιο 8: Υπολογιστικός προσδιορισμός της συνολικής ενέργειας της ακτινοβολίας Cerenkov που απορροφούν νανόσφαιρες διαφορετικών διαστάσεων και υλικών

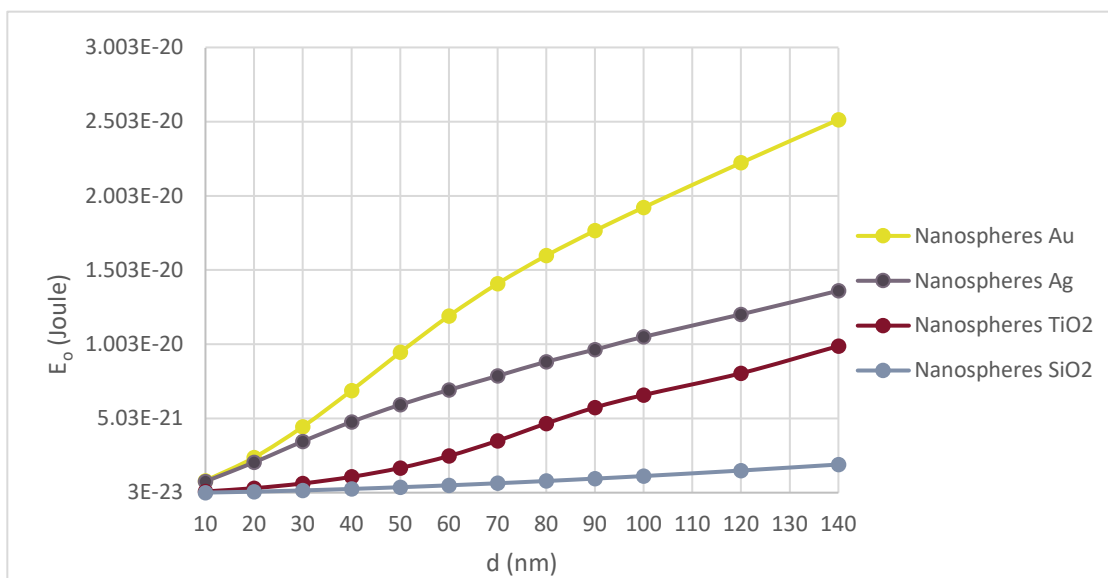
Στο δεύτερο μέρος της υπολογιστικής μελέτης, χρησιμοποιώντας εκ νέου το υπολογιστικό περιβάλλον Wolfram Mathematica, λύθηκε η εξίσωση Frank – Tamm, προκειμένου να βρεθεί, για το συγκεκριμένο εύρος μηκών κύματος της ακτινοβολίας Cerenkov ( $\lambda = 300 - 900 \text{ nm}$ ), πόση ενέργεια συνολικά απορροφάει ένα νανοσωματίδιο – νανόσφαιρα συγκεκριμένης διάστασης και υλικού, από ακτινοβολία Cerenkov που εκπέμπεται από ένα σωματίδιο  $\beta$ , το οποίο παράγεται από μία πηγή φθορίου –  $^{18}\text{F-FDG}$  στο περιβάλλον του νανοσωματιδίου, όπως περιγράφηκε αναλυτικά στην θεωρία.

Έτσι, στο υπολογιστικό περιβάλλον Mathematica, έγινε αρχικά η εισαγωγή της αποδοτικότητας απορρόφησης  $Q_{\text{abs}}$  συναρτήσεως των διαφόρων μηκών κύματος, για ένα συγκεκριμένου διαμέτρου σφαιρικό νανοσωματίδιο, όπως αυτό προέκυψε και αποθηκεύτηκε από την προηγούμενη υπολογιστική μελέτη, η οποία περιγράφηκε αναλυτικά παραπάνω, καθώς και του δείκτη διάθλασης του νερού, το οποίο θεωρήθηκε το μέσο διάδοσης. Στη συνέχεια, καταχωρήθηκαν οι εξισώσεις που αντιστοιχούν στην 6.1. Εξίσωση Frank Tamm, όπως περιγράφηκε στο θεωρητικό μέρος και υπολογίστηκε κάθε φορά η ενέργεια που εκπέμπεται από ένα σωματίδιο  $\beta$  και απορροφάται από ένα νανοσωματίδιο, για διάφορα μεγέθη νανοσφαιρών. Ο κώδικας δίνεται αναλυτικά στο Παράρτημα 3.

Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής δίνονται στον παρακάτω πίνακα, για νανόσφαιρες από χρυσό (Au), ασήμι (Ag), διοξείδιο του τιτανίου ( $\text{TiO}_2$ ) και διοξείδιο του πυριτίου ( $\text{SiO}_2$ ) και για διαμέτρους 10 έως 140 nm:

Διάμετρος d (nm)	Συνολική ενέργεια απορρόφησης νανοσφαιρών $E_0 \cdot 10^{-22} \text{ Joule}$			
	Νανόσφαιρες Χρυσού (Au)	Νανόσφαιρες Αργύρου (Ag)	Νανόσφαιρες Τιτανίας ( $\text{TiO}_2$ )	Νανόσφαιρες Πυριτίας ( $\text{SiO}_2$ )
10	8.34	7.87	1.13	0.35
20	24.0	20.7	3.33	0.99
30	44.8	34.9	6.53	1.83
40	69.1	48.0	11.0	2.83
50	94.9	59.5	17.0	3.97
60	119	69.5	25.0	5.25
70	141	79.0	35.3	6.65
80	160	88.5	46.9	8.16
90	177	96.7	57.7	9.78
100	193	105	66.1	11.5
120	223	120	80.8	15.2
140	252	136	99.1	19.3

Επιπλέον, από τα παραπάνω δεδομένα έγινε και η γραφική παράσταση των ενεργειών απορρόφησης συναρτήσεως του μεγέθους των νανοσφαιρών, η οποία δίνεται στην εικόνα 30.



**Εικόνα 30:** Γραφική παράσταση της συνολικής ενέργειας που δύναται να απορροφήσει μία νανόσφαιρα διαφορετικών υλικών συναρτήσει της διαμέτρου της, όπως αυτή προκύπτει από τα αποτελέσματα της υπολογιστικής μελέτης στο Wolfram Mathematica.

### 8.1. Συμπεράσματα - Σχολιασμός

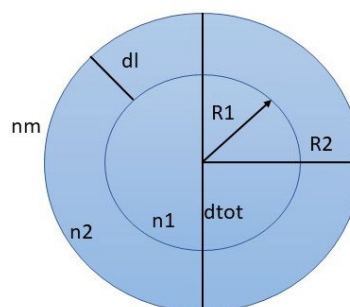
Εν γένει, οι τιμές των ενεργειών απορρόφησης της ακτινοβολίας Cerenkov που εκπέμπει ένα σωματίδιο β και μπορεί να απορροφηθεί αργότερα από ένα σφαιρικό νανοσωματίδιο μέσα στον βιολογικό ιστό, διαπιστώνεται ότι είναι πάρα πολύ μικρές. Επομένως, πολύ λίγη εκπεμπόμενη ενέργεια Cerenkov δύναται τελικά να απορροφηθεί από το νανοσωματίδιο και να μετατραπεί αργότερα σε θερμική, προκαλώντας τοπικά θερμικά φαινόμενα στον ιστό, γεγονός που επιβεβαιώνεται και από τη θεωρία, αφού η ενέργεια Cerenkov που παράγεται εξ αρχής από ένα ραδιονουκλίδιο εντός του βιολογικού ιστού είναι εξαιρετικά ασθενής.

Από την γραφική παράσταση της εικόνας 30, διαπιστώνεται ότι ανεξάρτητα από τη μετατόπιση του μεγίστου της αποδοτικότητας απορρόφησης στα φάσματα των νανοσφαιρών του κάθε υλικού μεταβάλλοντας την διάμετρο των νανοσωματιδίων, συνολικά, αθροίζοντας για όλα τα μήκη κύματος του φάσματος, φαίνεται πως με την αύξηση της διαμέτρου των σωματιδίων η συνολική ενέργεια που δύναται να απορροφηθεί αυξάνεται. Δηλαδή φαίνεται ότι όσο μεγαλύτερο είναι το νανοσωματίδιο, τόσο περισσότερη ενέργεια της ακτινοβολίας Cerenkov που παράγεται από το β σωματίδιο, μπορεί να απορροφήσει και άρα τόσο περισσότερο θα μπορέσει να αυξήσει την θερμοκρασία τοπικά στον βιολογικό ιστό.

Μια άλλη πολύ σημαντική παρατήρηση είναι ότι **οι νανόσφαιρες χρυσού δείχνουν να απορροφούν περισσότερη ενέργεια από τις νανόσφαιρες των υπόλοιπων υλικών**, για όλες τις διαφορετικές διαμέτρους που μελετήθηκαν, δίνοντας τους ένα επιπλέον πλεονέκτημα σε σχέση με τις υπόλοιπες, για πιθανή τους μελλοντική χρήση σε φωτοθερμία αξιοποιώντας την ακτινοβολία Cerenkov. Τις νανόσφαιρες χρυσού φαίνεται να ακολουθούν οι νανόσφαιρες αργύρου και στη συνέχεια ακολουθούν οι νανόσφαιρες τιτανίας και πυριτίας. Φυσικά, το συμπέρασμα αυτό αποτελεί αποτέλεσμα μίας υπολογιστικής μελέτης, η οποία βασίζεται σε επίλυση των θεωρητικών μοντέλων που έχουν κυριαρχήσει μέχρι σήμερα και οι ακριβείς πραγματικές τιμές των ενεργειών απορρόφησης μπορεί ίσως να αποκλίνουν από αυτές που υπολογίστηκαν.

## Κεφάλαιο 9: Υπολογιστικός προσδιορισμός φάσματος ακτινοβολίας για νανοκελύφη διαφορετικών διαστάσεων.

Ένα άλλο είδος νανοσωματιδίων που χρησιμοποιείται ευρέως σε βιοϊατρικές εφαρμογές της Νανοτεχνολογίας, είναι αυτό των μεταλλικών νανοκελυφών. Τα μεταλλικά νανοκελύφη είναι νανοσωματίδια τα οποία αποτελούνται από δύο διαφορετικά υλικά. Συγκεκριμένα, δομούνται από ένα πυρήνα, ο οποίος εξωτερικά περιβάλλεται από ένα λεπτό μεταλλικό κέλυφος, που σε βιοϊατρικές εφαρμογές συνήθως αποτελείται από χρυσό. Τα νανοκελύφη είναι σημαντικά σε εφαρμογές φωτοθερμίας με χρήση πηγών λέιζερ για παράδειγμα, διότι ανάλογα με το πάχος και το υλικό του πυρήνα και του κελύφους μπορεί να μεταβάλλεται εύκολα το μήκος κύματος στο οποίο παρατηρείται μέγιστη απορρόφηση φωτός, ανάλογα κάθε φορά με τις ανάγκες της διάταξης[88].

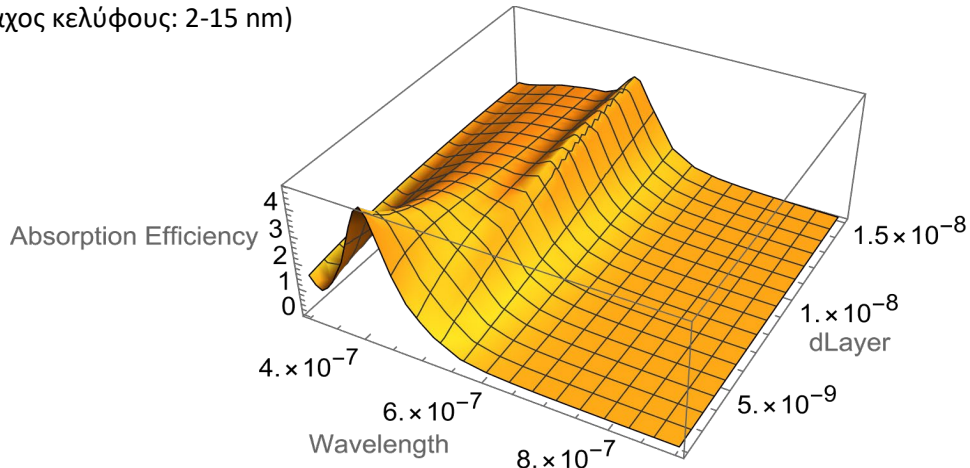


*Εικόνα 31: Διάγραμμα νανοκελύφους με τις παραμέτρους που βρίσκονται στον κώδικα του Wolfram Mathematica.*

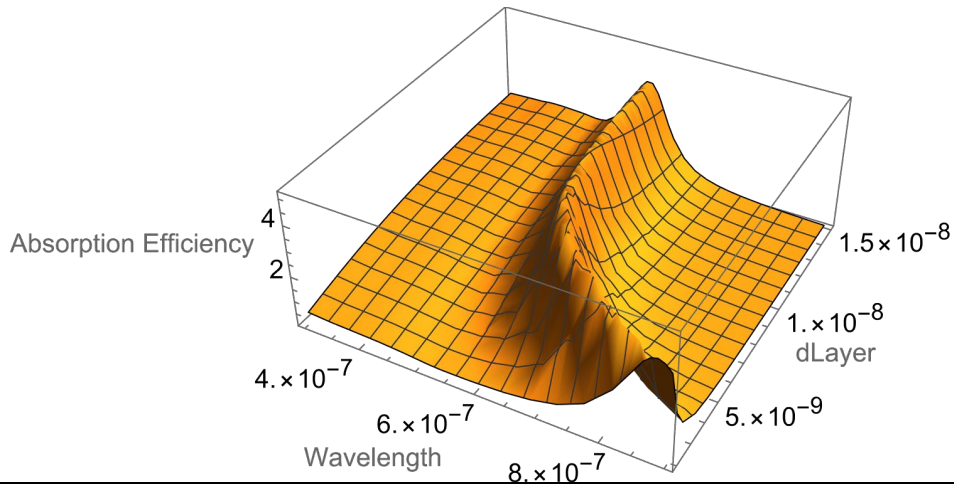
Στην παρούσα εργασία όμως, θελήσαμε να μελετήσουμε κατά πόσο το φαινόμενο αυτό μπορεί να επηρεάσει τη συνολική ενέργεια της ακτινοβολίας Cerenkov που δημιουργείται στους ιστούς και που μπορεί να απορροφήσει το νανοσωματίδιο. Έτσι, χρησιμοποιώντας εκ νέου το υπολογιστικό περιβάλλον του Wolfram Mathematica και τις εξισώσεις της θεωρίας Mie, αλλά για νανοκελύφη αυτή τη φορά, βρέθηκαν αρχικά τα φάσματα απορρόφησης ακτινοβολίας για νανοκελύφη διαφορετικών διαστάσεων και δομών.

Έπειτα από διερεύνηση και δοκιμή διαφορετικών συνδυασμών υλικών για τα νανοκελύφη, χρησιμοποιώντας τα ίδια υλικά που χρησιμοποιήθηκαν και παραπάνω στην υπολογιστική μελέτη των νανοσφαιρών, διαπιστώθηκε ότι στη συγκεκριμένη περίπτωση που μελετάται ακτινοβολία μηκών κύματος από 300 έως 900 nm, ο κατάλληλος συνδυασμός υλικών για τα νανοκελύφη, είναι αυτός του πυρήνα από άργυρο (Ag) και κέλυφος από χρυσό (Au). Οι υπόλοιποι συνδυασμοί υλικών, όπως φαίνεται στα φάσματα του παρακάτω πίνακα της εικόνας 32, έδιναν μέγιστη απορρόφηση σε μήκη κύματος μεγαλύτερα από τα 800 nm, εκεί που η ακτινοβολία Cerenkov στους ιστούς είναι ελάχιστη.

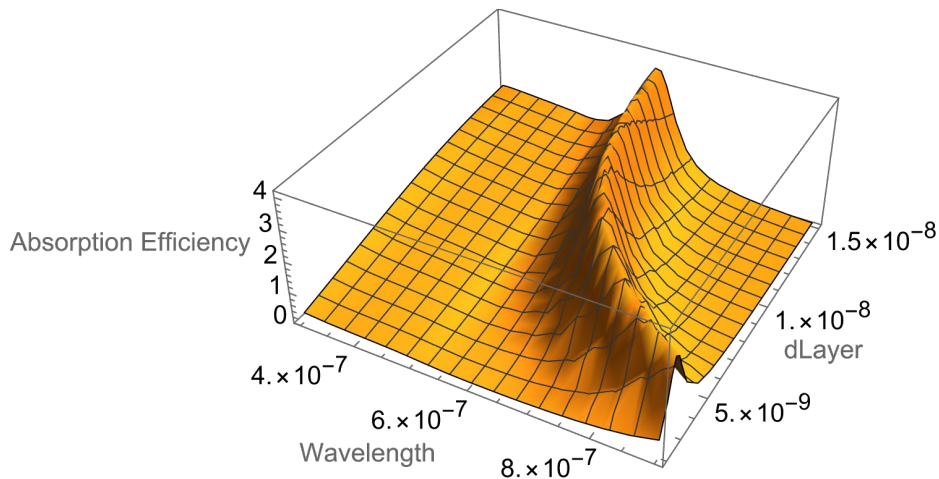
**α. Πυρήνας από άργυρο (Ag) και κέλυφος από χρυσό (Au).** (Ακτίνα πυρήνα:  $R = 20$  nm και πάχος κελύφους: 2-15 nm)



**β. Πυρήνας από διοξείδιο του πυριτίου (SiO<sub>2</sub>) και κέλυφος από χρυσό (Au).** (Ακτίνα πυρήνα:  $R = 20$  nm και πάχος κελύφους: 2-15 nm)



**γ. Πυρήνας από διοξείδιο του τιτανίου (TiO<sub>2</sub>) και κέλυφος από χρυσό (Au).** (Ακτίνα πυρήνα:  $R = 20$  nm και πάχος κελύφους: 2-15 nm)



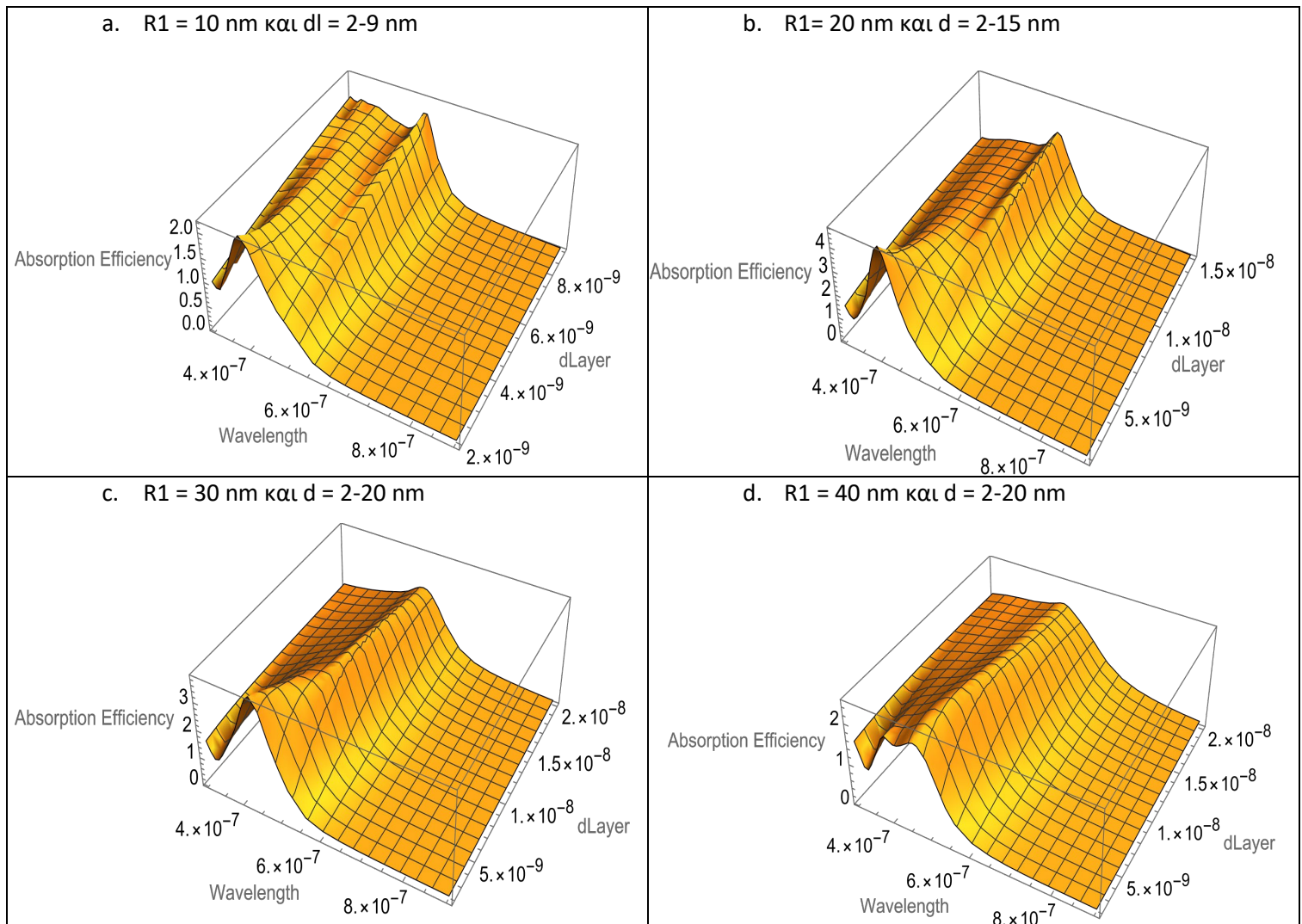
**Εικόνα 32:** Φάσματα απορρόφησης νανοκελυφών διαφορετικών δομών και διαστάσεων, όπως αυτά προέκυψαν από το Wolfram Mathematica



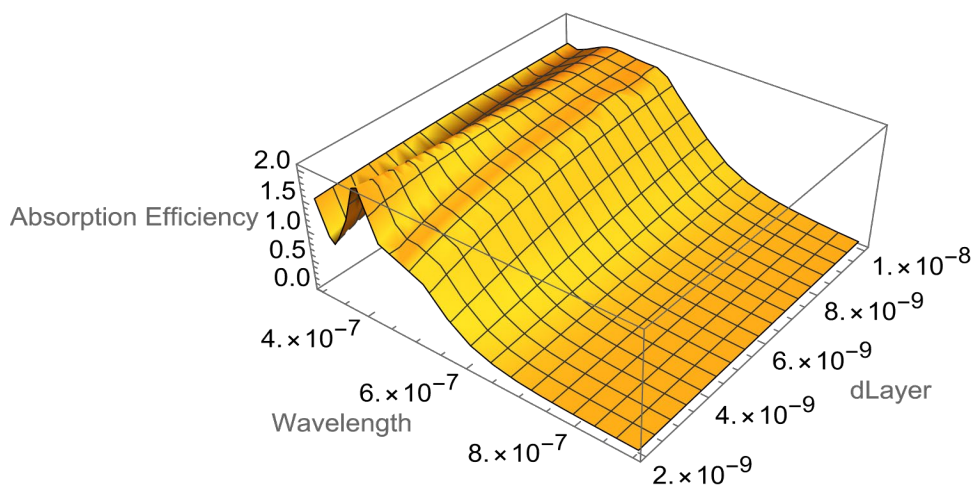
Έτσι, δοκιμάζοντας διαφορετικούς συνδυασμούς διαστάσεων, παραγόταν μέσω του προγράμματος τα διαφορετικά φάσματα απορρόφησης των νανοκελυφών από ασήμι, με επίστρωση χρυσού, για εύρος μηκών κύματος από 300 – 900 nm και αποθηκεύονταν σε κατάλληλα αρχεία.

Ο νέος κώδικας στο Wolfram Mathematica βασίζεται επίσης στην θεωρία Mie, είναι ο αντίστοιχος που χρησιμοποιήθηκε στην προηγούμενη υπολογιστική μελέτη για τις νανόσφαιρες διαφορετικών υλικών και διαστάσεων, απλώς τώρα χρησιμοποιεί τις γενικευμένες σχέσεις της θεωρίας, για νανοκελύφη. Όπως αποδείχθηκε προηγουμένως, τα φάσματα που προκύπτουν από αυτόν συμφωνούν με την βιβλιογραφία, επομένως, κρίθηκε ότι δεν χρειαζόταν σε αυτή τη μελέτη να συγκριθεί εκ νέου το κάθε φάσμα που προέκυπτε κάθε φορά με κάποιο φάσμα της βιβλιογραφίας. Ο κώδικας δίνεται αναλυτικά στο Παράρτημα 2.

Στον πίνακα της εικόνας 33 που ακολουθεί, δίνονται τα φάσματα νανοκελυφών για ακτίνες πυρήνα (R) αργύρου από 10 έως 50 nm και για διάφορα πάχη κελύφους χρυσού (dl) στο καθένα:



e.  $R1 = 50 \text{ nm}$  και  $d = 2\text{-}10 \text{ nm}$



**Εικόνα 33:** Φάσματα απορρόφησης για νανοκελύφη με πυρήνα αργύρου και κέλυφος χρυσού, διαφορετικών διαστάσεων, όπως αυτά προέκυψαν από την υπολογιστική μελέτη με το *Wolfram Mathematica*

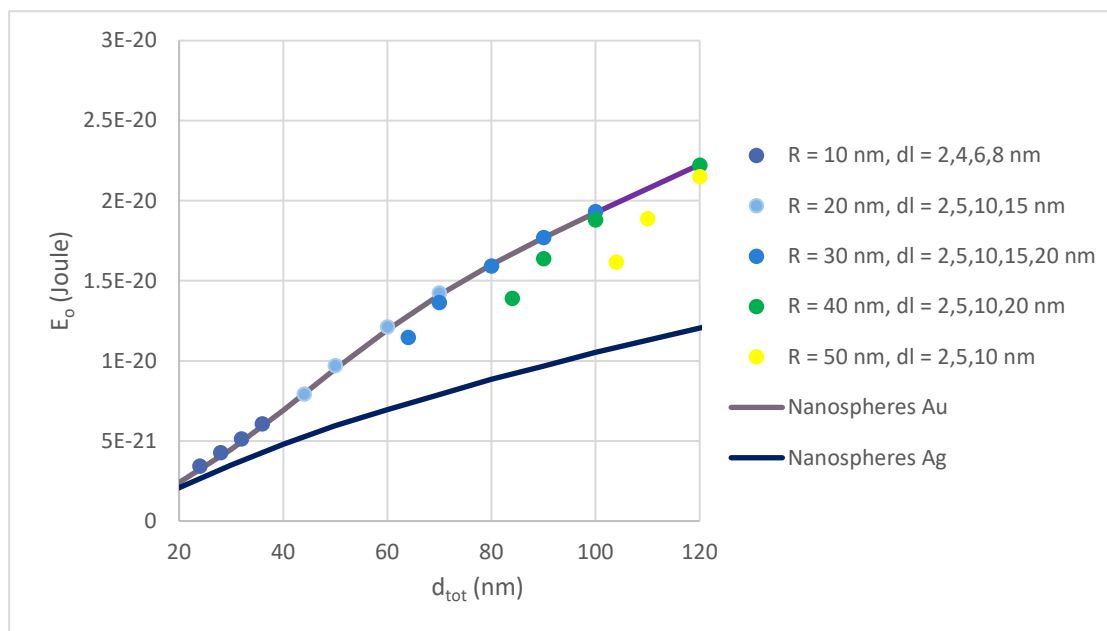
### 9.1. Σχολιασμός των αποτελεσμάτων

Τα νανοκελύφη με πυρήνα αργύρου και κέλυφος χρυσού που εξετάστηκαν, φαίνεται να έχουν μέγιστα απορρόφησης σε μήκη κύματος μικρότερων των 500 nm, γεγονός επιθυμητό στη συγκεκριμένη περίπτωση, όπου το παραγόμενο φως Cerenkov της πηγής είναι μέγιστο στο υπεριώδες και το μπλε και φθίνει για μεγαλύτερα μήκη κύματος. Ακόμη, φαίνεται πως αυξάνοντας το μέγεθος του πυρήνα από ακτίνα 10 σε ακτίνα 20 nm, η απορροφητικότητα των νανοσωματιδίων αυξάνεται, ενώ συνεχίζοντας να αυξάνεται από τα 30 έως τα 50 nm η απορροφητικότητά τους φθίνει.

Επιπλέον, για μικρή ακτίνα πυρήνα ( $R = 10 \text{ nm}$ ) παρατηρούνται δύο διακριτές κορυφές απορρόφησης, οι οποίες φαίνεται να συμπυκνώνονται σε μία, όσο το πάχος του κελύφους μικραίνει, μετατοπίζοντας παράλληλα τη μέγιστη κορυφή απορρόφησης σε μικρότερα μήκη κύματος. Το ίδιο συμβαίνει και για μεγαλύτερες ακτίνες πυρήνα, ενώ όσο ο πυρήνας μεγαλώνει οι δύο ξεχωριστές κορυφές μεγίστου που υπήρχαν για μικρότερο πυρήνα τείνουν να ομογενοποιηθούν σε μία, για όλα τα πάχη του κελύφους που εξετάστηκαν.

## Κεφάλαιο 10: Υπολογιστικός προσδιορισμός της συνολικής ενέργειας της ακτινοβολίας Cerenkov που απορροφούν νανοκελύφη με πυρήνα αργύρου και κέλυφος χρυσού, διαφορετικών διαστάσεων.

Ακολούθως, αφού πρώτα βρέθηκαν ενδεικτικά τα φάσματα απορρόφησης νανοκελυφών με πυρήνα αργύρου και κέλυφος χρυσού, για διαφορετικές διαστάσεις πυρήνα και πάχους κελύφους, χρησιμοποιήθηκε ο ίδιος υπολογιστικός κώδικας στο Wolfram Mathematica με το Κεφάλαιο 8 και υπολογίστηκε και καταγράφηκε το ποσό της ενέργειας που μπορούν να απορροφήσουν από την ακτινοβολία Cerenkov που παράγεται σε έναν ιστό από ένα μόριο  $^{18}\text{F}$ -FDG. Προκειμένου να συγκριθούν οι τιμές αυτές με τις τιμές της ενέργειας που απορροφούν οι νανόσφαιρες χρυσού και οι νανόσφαιρες αργύρου, τοποθετήθηκαν πάνω σε μία κοινή γραφική παράσταση, όπως δίνεται στην εικόνα 34.



**Εικόνα 34:** Γραφική παράσταση της συνολικής ενέργειας που δύνανται να απορροφήσει μία νανόσφαιρα χρυσού, αργύρου και νανοκέλυφος αργύρου-χρυσού, συναρτήσει της διαμέτρου τους, από δεδομένα που προέκυψαν από την υπολογιστική μελέτη στο Wolfram Mathematica.

### 10.1. Συμπεράσματα - Σχολιασμός

Για μικρές ακτίνες πυρήνα και εν γένει μικρό μέγεθος νανοσωματιδίων, φαίνεται πως οι ενέργειες της ακτινοβολίας Cerenkov που απορροφούν τα νανοκελύφη ταυτίζονται με τις ενέργειες απορρόφησης των νανοσφαιρών χρυσού. Όσο όμως, η ακτίνα του πυρήνα των νανοκελυφών μεγαλώνει, για μικρά πάχη κελύφους χρυσού, φαίνεται να κυριαρχεί η απορρόφηση του αργύρου και άρα οι τιμές των ενεργειών απορρόφησης να τείνουν πιο κοντά στις τιμές των νανοσφαιρών αργύρου. Αλλά όσο το πάχος του κελύφους αυξάνεται, οι τιμές των ενεργειών πλησιάζουν όλο και περισσότερο τις τιμές των νανοσφαιρών χρυσού. Τα δύο αυτά υλικά είναι και τα δύο μέταλλα με παρόμοιες εν γένει ιδιότητες, επομένως ο συνδυασμός τους σε νανοκελύφη παρουσιάζει παρόμοια συμπεριφορά με τις νανόσφαιρες χρυσού, όσον αφορά την ενέργεια που μπορούν να απορροφήσουν.

Επομένως, συνολικά, η χρήση των νανοκελυφών φαίνεται να μην αυξάνει σημαντικά την ενέργεια που δύνανται να απορροφήσουν τα νανοσωματίδια, σε σχέση με τις νανόσφαιρες χρυσού. Έτσι, συγκριτικά με τα υπόλοιπα είδη νανοσωματιδίων που μελετήθηκαν, η μέγιστη απορρόφηση εν τέλει, παρατηρείται για νανόσφαιρες χρυσού διαφορετικών διαστάσεων, οι οποίες είναι και πιο εύκολο να παραχθούν σε σχέση με ένα νανοκέλυφος ενώ, όπως έχει αναφερθεί και προηγουμένως, τα νανοσωματίδια χρυσού υπερέχουν των υπόλοιπων υλικών και σε θέμα βιοσυμβατότητας.

## Κεφάλαιο 11: Προσομοίωση φωτοθερμίας με ακτινοβολία Cerenkov και νανόσφαιρες χρυσού σε ηπατικό ιστό στο COMSOL Multiphysics

Στη συνέχεια της παρούσας διπλωματικής εργασίας, έγινε μελέτη στο προσομοιωτικό περιβάλλον COMSOL Multiphysics, προκειμένου να μελετηθεί το κατά πόσο θα μπορούσε να αυξηθεί τοπικά η θερμοκρασία σε έναν βιολογικό ιστό, όταν υπάρχει συγκέντρωση ραδιονουκλιδίων, όπως το  $^{18}\text{F}$ -FDG που παράγει σωματίδια-β, τα οποία κινούμενα στον ιστό μπορούν να παράγουν ακτινοβολία Cerenkov, η οποία αργότερα απορροφάται από συγκεντρωμένα στον όγκο-στόχο νανοσωματίδια (νανόσφαιρες) χρυσού. Επιλέχθηκαν συγκεκριμένα νανόσφαιρες χρυσού διότι, όπως διαπιστώθηκε από την προηγούμενη υπολογιστική μελέτη της παρούσας εργασίας, φαίνεται να απορροφούν τη μεγαλύτερη ποσότητα της ακτινοβολίας Cerenkov, συγκριτικά με νανόσφαιρες άλλων υλικών.

Πιο συγκεκριμένα, έγινε χρήση της ειδικής ενότητας του COMSOL Multiphysics για τη διάχυση θερμότητας (heat transfer module) και συγκεκριμένα η υπο-ενότητά της: heat transfer in solids για την διάχυση θερμότητας σε στερεά υλικά.

Το πρόγραμμα επιλύει την χρονοεξαρτώμενη εξίσωση[89]:

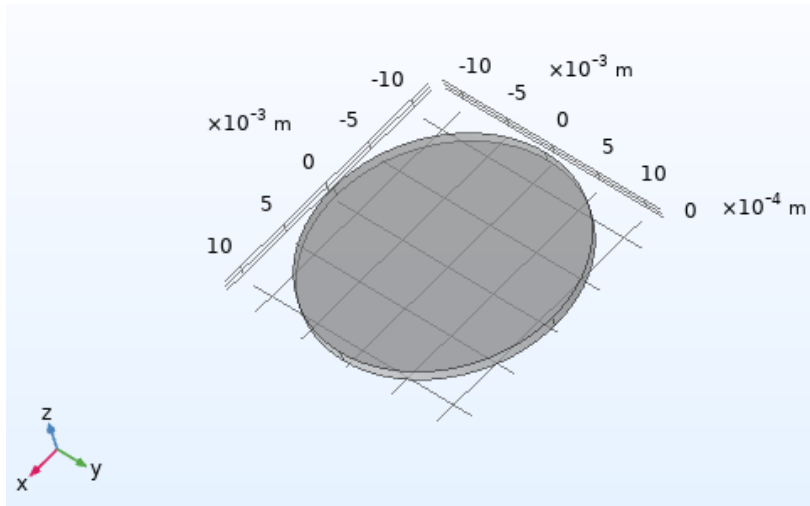
$$\rho C_p \frac{\partial T}{\partial t} + \rho C_p u \nabla T + \nabla q = Q + Q_{ted}$$

, όπου  $\rho$ : η πυκνότητα του υλικού,  $C_p$ : η θερμοχωρητικότητα του,  $T$ : η θερμοκρασία,  $u$ : η ταχύτητα για κινούμενο σύστημα συντεταγμένων αν η πηγή της θερμότητας κινείται,  $q$ : η θερμική ροή χάρη στην αγωγιμότητα, που ισούται με  $q = -k \nabla T$  και  $Q$ : ο όρος που περιλαμβάνει επιπλέον ροές θερμότητας.

Για τις ανάγκες της παρούσας μελέτης, θεωρήθηκε το δείγμα όγκος - στόχος στο οποίο θα λάβει χώρα η προσομοίωση να είναι ένας δίσκος ακτίνας  $dr = 12 \text{ mm}$  (άρα διάμετρος  $2,4 \text{ cm}$ ) και πάχους  $dz = 1 \text{ mm}$  από βιολογικό ηπατικό (liver) ιστό, ο οποίος επιλέχθηκε από τη βιβλιοθήκη του προγράμματος στην ενότητα των υλικών (materials).

Αφορμή για τη μελέτη συγκεκριμένα του ηπατικού ιστού και για όγκο – στόχο αυτών των διαστάσεων υπήρξε η μελέτη των Guoyi Wu et.al.[90] σύμφωνα με την οποία, το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (Hepatocellular carcinoma – HCC) είναι ένας από τα πιο συχνά και θανατηφόρα είδη καρκίνου, ενώ μάλιστα αποτελεί τη δεύτερη αιτία θανάτου παγκοσμίως. Στη μελέτη αυτή συμπεριελήφθησαν 57.920 ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα από την βάση δεδομένων Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) με χρονολογία διάγνωσης από το 1988 έως το 2014. Οι περισσότεροι ασθενείς (41%) είχαν όγκο μεγέθους  $2,1 - 5 \text{ cm}$ [90].

Σύμφωνα με το COMSOL, με την επιλογή του επιθυμητού βιολογικού υλικού, όπου στη συγκεκριμένη περίπτωση όπως αναφέρθηκε επιλέχθηκε το ήπαρ, ορίζονται αυτόματα οι κατάλληλες παράμετροι που αφορούν αυτό, όπως η θερμοχωρητικότητα του να είναι:  $C_p = 3540 \text{ J}/(\text{kg}\cdot\text{K})$ , η πυκνότητά του  $\rho = 1079 \text{ kg}/\text{m}^3$  και η θερμική του αγωγιμότητα  $k = 0,52 \text{ W}/(\text{m}\cdot\text{K})$ .



**Εικόνα 35:** Εικόνα του σχήματος του προς μελέτη όγκου – στόχου που χρησιμοποιήθηκε στις προσομοιώσεις στο COMSOL Multiphysics.

Η αρχική θερμοκρασία του δείγματος – στόχου ορίστηκε να είναι  $T_0 = 37^\circ\text{C}$  ή αλλιώς 310,15K, όσο και η μέση θερμοκρασία του ήπατος ενός ανθρώπου σε ηρεμία και σε οριζόντια θέση[91]. Πηγή της αύξησης της θερμοκρασίας στο υπολογιστικό περιβάλλον ορίστηκε να είναι το γινόμενο  $Q_0 \cdot R(t)$ , όπου  $Q_0$  θεωρείται η ενέργεια που εναποτίθεται στο δείγμα ανά μονάδα χρόνου και όγκου την χρονική στιγμή  $t = 0$  sec. Αυτή ορίστηκε συγκεκριμένα ως:

$$Q_0 = \frac{x_0 \gamma_0 E_0 N_0}{V_{\text{sample}}}$$

,όπου:

- $E_0$ : η συνολική ενέργεια που απορροφάει εν τέλει ένα σφαιρικό νανοσωματίδιο συγκεκριμένης διάστασης από την ενέργεια της ακτινοβολίας Cerenkov που εκπέμπει ένα σωματίδιο-β και οι τιμές της υπολογίστηκαν μέσω του Mathematica στα προηγούμενα μέρη της εργασίας,
- $N_0$ : η αρχική τοπική ενεργότητα της πηγής που παράγει τα σωματίδια-β ανά ml πηγής ή αλλιώς τον αριθμό των σωματιδίων-β που παράγονται ανά δευτερόλεπτο τοπικά στον όγκο - στόχο, ανά ml πηγής ( $^{18}\text{F-FDG}$ ),
- $x_0$ : η ποσότητα, σε ml, της πηγής που παράγει τα β-σωματίδια, εν προκειμένω του  $^{18}\text{F-FDG}$ , που συγκεντρώνεται τοπικά στην περιοχή ενδιαφέροντος στο δείγμα,
- $\gamma_0$ : το ποσοστό των νανοσωματιδίων που θεωρείται προσεγγιστικά ότι αλληλεπιδράει ενεργά τελικά με την ακτινοβολία των παραγόμενων β-σωματιδίων και εν προκειμένω λαμβάνει προσεγγιστικά την τιμή 1% στην παρούσα μελέτη,
- $V_{\text{sample}}$ : ο όγκος του δείγματος.

Επιπλέον, με  $R(t)$  ορίζεται η χρονική εξέλιξη της ενεργότητας της πηγής και ισούται με  $R(t) = e^{-\lambda t}$ , με  $\lambda = \frac{\ln 2}{t_{1/2}}$  και  $t_{1/2}$ : το χρόνο ημιζωής της πηγής των σωματιδίων β, που στη προκειμένη περίπτωση που θεωρείται το  $^{18}\text{F-FDG}$ , έχει την τιμή 110 min για το φθόριο – 18.

Όσον αφορά τα νανοσωματίδια που τοποθετούνται στο δείγμα όγκου – στόχου θεωρείται πως έχουν πυκνότητα, την πυκνότητα του χρυσού  $d = 19,3 \text{ gr/cm}^3$ [92], όγκο  $V = \frac{4\pi r^3}{3}$ , με  $r$ : τη διάμετρο του νανοσωματιδίου που χρησιμοποιείται κατά περίπτωση, μάζα του κάθε νανοσωματιδίου ίση με  $m_{\text{particle}} = d \cdot V$ ,  $M_{\text{particle}}$ : τη συνολική μάζα των νανοσωματιδίων που



τοποθετούνται στο δείγμα,  $N_{\text{particle}} = \frac{M_{\text{particles}}}{m_{\text{particle}}}$ : ο συνολικός αριθμός των νανοσωματιδίων και τέλος,  $N_d = \frac{N_{\text{particles}}}{\pi dr^2 dz}$ : η αριθμητική πυκνότητα αυτών.

Στην εικόνα 36, δίνεται ο πίνακας με τις παραπάνω μεταβλητές που χρησιμοποιήθηκαν στην είσοδο του υπολογιστικού περιβάλλοντος COMSOL Multiphysics, με κάποιες ενδεικτικές τιμές από μία εκ των προσομοιώσεων:

Name	Expression	Value	Description
dr	12[mm]	0.012 m	cylinder radius
dz	1 [mm]	0.001 m	cylinder height
T0	310.15 [K]	310.15 K	ambient temperature
t_total	40[min]	2400 s	total simulation time
dt	1 [s]	1 s	simulation time step
r	50 [nm]	5E-8 m	total radius of each nanoparticle
d	19.3 [g/cm^3]	19300 kg/m <sup>3</sup>	density of the material of the np
V	4*pi*r^3/3	5.236E-22 m <sup>3</sup>	volume region of the np
m_particle	d*V	1.0105E-17 kg	mass of each nanoparticle
M_particles	4 [mg]	4E-6 kg	total mass of nanoparticles
N_particles	M_particles/m_particle	3.9583E11	total number of nanoparticles
Nd	N_particles/(pi*dr^2*dz)	8.7497E17 1/m <sup>3</sup>	number density of the nanoparticles
E0	1.92513E-20 [J]	1.9251E-20 J	energy produced by a b-particle and absorbed by a np
lamda	0.69314718056/t_half	1.0502E-4 1/s	
t_half	110[min]	6600 s	half time of radionuclide
N0	550E6 [1/s*ml]	550 m <sup>3</sup> /s	initial regional radioactivity per ml of FDG
x0	0.8 [ml]	8E-7 m <sup>3</sup>	mls of FDG in the sample
y0	0.01*N_particles	3.9583E9	number of gold nanoparticles absorbing energy from each positron
V_sample	pi*dz*dr^2	4.5239E-7 m <sup>3</sup>	volume of the sample
Q0	x0*y0*E0*N0/V_sample	7.4115E-8 kg...	Energy deposited to the sample per unit time per unit volume at t=0

**Εικόνα 36:** Πίνακας από το COMSOL Multiphysics με τις παραμέτρους εισόδου που τοποθετήθηκαν σε μία εκ των προσομοιώσεων που αναφέρονται παρακάτω.

### 11.1. Σχόλια – Επισημάνσεις

Η παραγωγή ακτινοβολίας Cerenkov σε έναν βιολογικό ιστό, όπως περιγράφηκε αναλυτικά και στο θεωρητικό μέρος της εργασίας, αποτελεί μία πολύ πολύπλοκη διαδικασία, που εξαρτάται από ποικίλους παράγοντες. Όταν δε αυτή συνδυαστεί με τοπική εναπόθεση νανοσωματιδίων για παραγωγή φωτοθερμικών φαινομένων, η πολυπλοκότητα της διαδικασίας αυξάνεται σημαντικά.

Επομένως, η παρούσα προσομοίωση σχετικά με την τοπική θερμοκρασιακή άνοδο σε ένα όγκο στόχο από ηπατικό υλικό, χάρη στη φωτοθερμία αξιοποιώντας την ακτινοβολία Cerenkov στο COMSOL Multiphysics, βασίζεται φυσικά σε ακριβή φυσικά μοντέλα και δεδομένα, αλλά δεν παύει να αποτελεί μια θεωρητική προσομοιωτική μελέτη και επομένως πρέπει να επισημανθεί ότι, όπως και σε κάθε προσομοίωση, έχουν γίνει κάποιες παραδοχές. Συγκεκριμένα:

- ✓ Για τα β-σωματίδια, έχει θεωρηθεί ότι η τιμή της μεταβλητής  $\beta = \frac{v}{c}$ , και άρα και της ταχύτητας των β-σωματιδίων στο μέσο είναι σταθερή, γεγονός που αποκλίνει από την πραγματικότητα, καθώς, όσο τα σωματίδια β κινούνται εσωτερικά στον ιστό, λόγω αλληλεπιδράσεων τους με τα άτομα, χάνουν ενέργεια και άρα μειώνεται η ταχύτητά τους. Ο τρόπος με τον οποίο ελαττώνεται η ταχύτητα των κινούμενων σωματιδίων στον ιστό είναι δύσκολο να προσδιοριστεί επακριβώς στο συγκεκριμένο υπολογιστικό περιβάλλον.
- ✓ Τα παραγόμενα φωτόνια της ακτινοβολίας Cerenkov κατά την διάχυσή τους στον ιστό, αλληλεπιδρούν με αυτόν, με αποτέλεσμα ένα μέρος της ακτινοβολίας να απορροφάται ή να σκεδάζεται από τον ίδιο τον ιστό, πριν αλληλεπιδράσει με τα νανοσωματίδια, γεγονός επίσης δύσκολο να προβλεφθεί και να ληφθεί υπόψη στο συγκεκριμένο υπολογιστικό περιβάλλον.
- ✓ Επίσης, δεν έχει ληφθεί υπόψη η γωνία στην οποία εκπέμπεται ένα σωματίδιο β από την πηγή ως προς το νανοσωματίδιο και έχει θεωρηθεί ότι η πηγή εκπέμπει β-σωματίδια ομοιόμορφα προς όλες τις κατευθύνσεις, ενώ ταυτόχρονα έχει θεωρηθεί ότι η κατανομή του  $^{18}\text{F}$  – FDG και των νανοσωματιδίων σε όλο τον όγκο-στόχο είναι ομοιόμορφη, έτσι ώστε τα β-σωματίδια να παράγονται πολύ κοντά στα εναποτιθέμενα νανοσωματίδια.
- ✓ Τέλος, δεν ήταν δυνατόν να προβλεφθούν, φυσικά, τυχούσες μεταβολικές διεργασίες του οργανισμού σχετικά με το  $^{18}\text{F}$  – FDG, οπότε και θεωρήθηκε ότι η ποσότητα του FDG έμεινε ίδια σε όλη τη διάρκεια της προσομοίωσης κάτι που σε ένα ζωντανό βιολογικό οργανισμό θα πρέπει να μελετηθεί. Ενώ, σημαντικό ρόλο έχει και η θερμοκρασία του περιβάλλοντος, όπου εδώ έχει θεωρηθεί σταθερή, γεγονός που σε πειραματική διαδικασία είναι δύσκολο να επιτευχθεί.

Παρόλα αυτά έγινε μία προσπάθεια να ληφθούν εν μέρει υπόψη τα παραπάνω φαινόμενα στην παρούσα προσομοίωση, ορίζοντας έναν συντελεστή ασφαλείας 1% στα νανοσωματίδια που εν τέλει θα αντιδράσουν ενεργά με τα β-σωματίδια κατά τη διαδικασία αυτή.

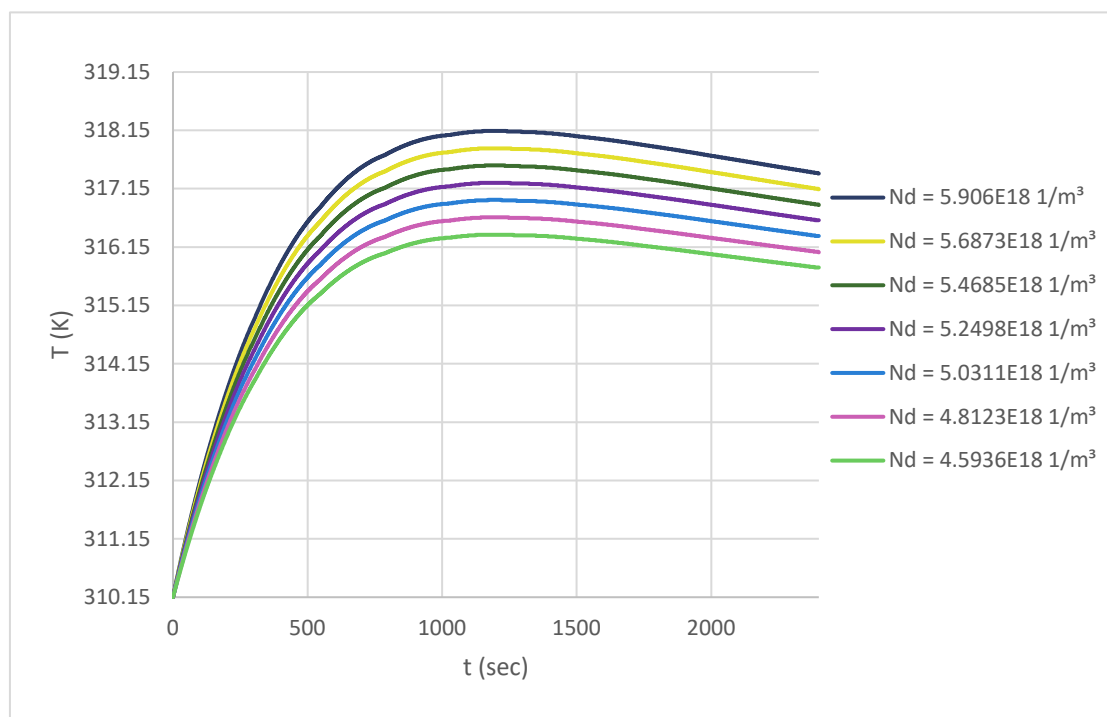
Έτσι, φυσικά, μπορεί εν γένει τα προσομοιωτικά αποτελέσματα να αποκλίνουν σε εργαστηριακό ή κλινικό περιβάλλον, λόγω του ότι στην πραγματικότητα, σε φυσικές συνθήκες, υπάρχουν πάρα πολλοί παράγοντες που πρέπει να ληφθούν υπόψη και δεν μπορούν να συμπεριληφθούν εκ των προτέρων μέσω της συγκεκριμένης υπολογιστικής προσομοίωσης με μεγάλη σιγουριά. Παρόλα αυτά, η παρούσα μελέτη έγινε ώστε να διερευνηθεί κυρίως ποιοτικά με προσομοίωση το φαινόμενο της φωτοθερμίας Cerenkov,

που έχει απασχολήσει πολλούς επιστήμονες παγκοσμίως τα τελευταία χρόνια, καθώς και να ελεγχθεί υπό ποιες συνθήκες αυτό καθίσταται θεωρητικά δυνατόν. Ενώ, ένα τέτοιο είδος προσομοιώσεων θα μπορούσε να αποτελεί και μια σημαντική καθοδήγηση στην μεταφορά από το προσομοιωτικό, στο εργαστηριακό - προκλινικό περιβάλλον και να σταθεί αρωγός στην βελτίωση ή και την αναζήτηση νέων μεθόδων αντιμετώπισης καρκινικών όγκων.

### 11.2. Προσομοίωση για νανόσφαιρες χρυσού διαμέτρου 100 nm

Ενδεικτικά, έγινε προσομοίωση προκειμένου να διαπιστωθεί υπό ποιες συνθήκες μαθηματικής μοντελοποίησης είναι δυνατόν να επιτευχθεί η τοπική άνοδος της θερμοκρασίας στον ιστό στόχο, από την αρχική θερμοκρασία που ορίστηκε να είναι 37°C (310,15K), σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 43°C (316,15K) και μικρότερη των 45°C (318,15K), προκειμένου να υπάρξει θεωρητικά υπερθερμία στον ιστό[93].

- ❖ Έτσι, θεωρώντας αρχικά σταθερές τις τιμές της αρχικής ενεργότητας του ραδιοϊχνηθέτη  $^{18}\text{F}$  – FDG στον όγκο - στόχο να είναι 150MBq/ml και στην τοπικά συγκεντρωμένη ποσότητά του στα 0,5ml, διαπιστώθηκε άνοδος της θερμοκρασίας από 43,21°C (316,36K) έως 44,99°C (318,14K) σε περίπου 17 λεπτά από την αρχή της προσομοίωσης, μεταβάλλοντας την συνολική μάζα των νανοσωματιδίων στο δείγμα από 21 mg έως 27 mg και άρα και την αριθμητική τους πυκνότητα από  $4,6 \cdot 10^{18} \text{ m}^{-3}$  έως  $5,9 \cdot 10^{18} \text{ m}^{-3}$ :

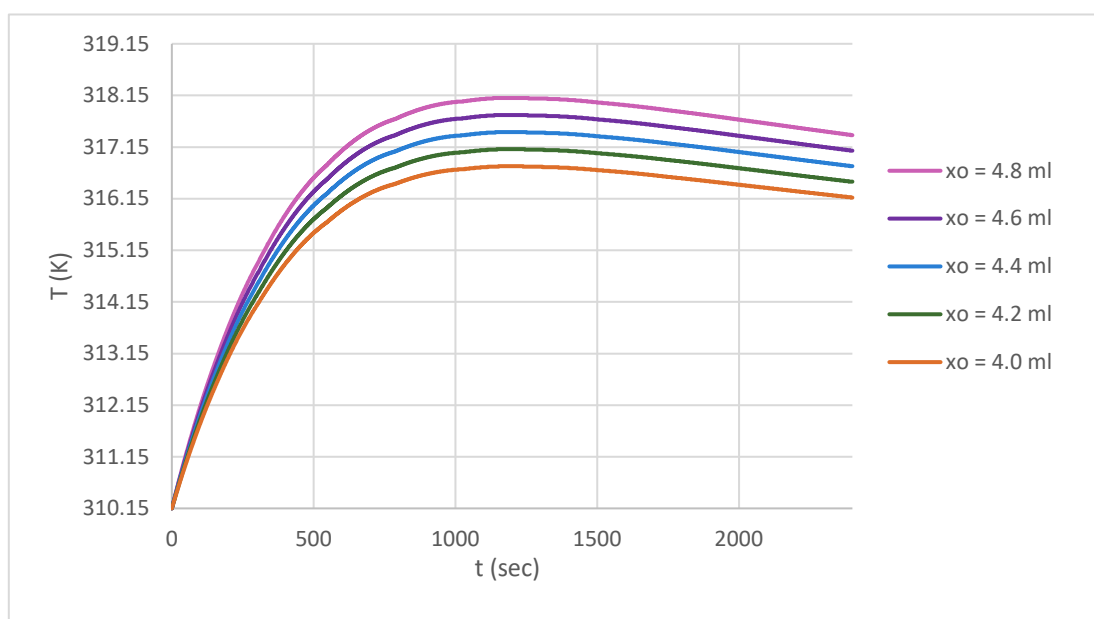


**Εικόνα 37:** Γραφική παράσταση της χρονικής εξέλιξης της μέγιστης θερμοκρασίας που επιτυγχάνεται στον όγκο – στόχο με τοπική εναπόθεση νανοσφαιρών χρυσού διαμέτρου 100 nm σε διαφορετικές αριθμητικές πυκνότητες

- ✚ Διαπιστώνεται ότι η τιμή της αριθμητικής πυκνότητας που απαιτείται προκειμένου να επιτευχθεί η φωτοθερμία, διατηρώντας πολύ μικρή ενεργότητα και ποσότητα ραδιοϊχνηθέτη τοπικά στον ιστό, είναι εξαιρετικά μεγάλη, της τάξεως των  $\cdot 10^{18} \text{ m}^{-3}$ .

Προκειμένου να μελετηθούν οι τιμές της ενεργότητας που θα έπρεπε να έχει ο ραδιοϊχνηθέτης  $^{18}\text{F}$  – FDG καθώς και η ποσότητά του που θα έπρεπε θεωρητικά να είναι συγκεντρωμένη τοπικά στον όγκο-στόχο, αν θα ήθελε να χρησιμοποιήσει κανείς πολύ μικρότερη αριθμητική πυκνότητα των νανοσωματιδίων στο δείγμα, της τάξεως μεγέθους των  $\cdot 10^{16} \text{ m}^{-3}$ , όση περίπου χρησιμοποιήθηκε και σε προηγούμενη μελέτη προσομοίωσης υπερθερμίας με λέιζερ, από τους G. Kareliotis et. al. [24], ορίστηκε στις παραμέτρους του COMSOL Multiphysics σταθερή μάζα νανοσωματιδίων στο δείγμα: 0,3 mg, που αντιστοιχεί σε αριθμητική πυκνότητα  $6,6 \cdot 10^{16} \text{ m}^{-3}$ .

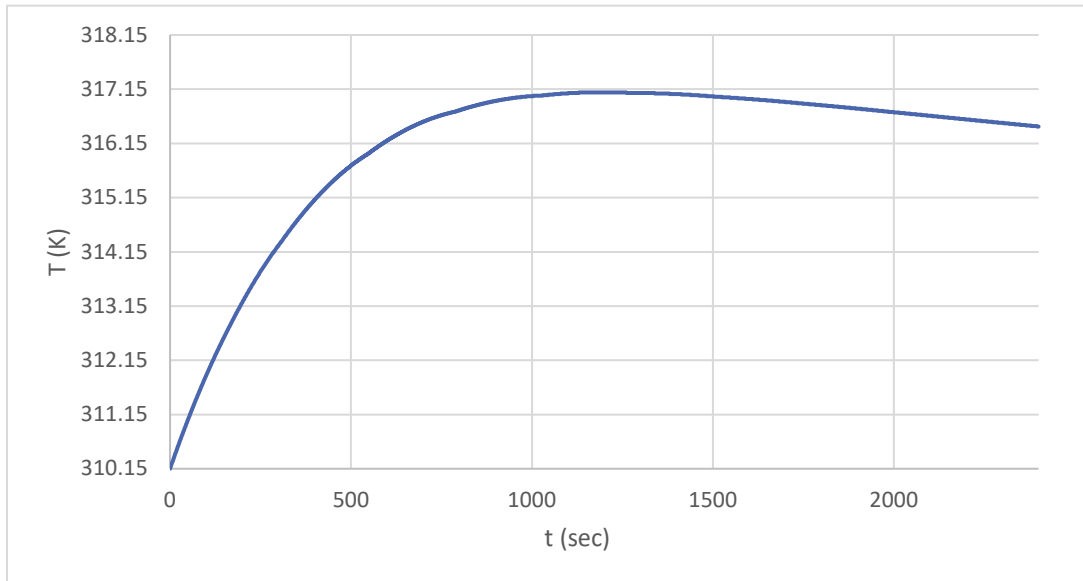
- ❖ Όπως μπορεί να διακρίνει κανείς και στο διάγραμμα της εικόνας 38, επιτεύχθηκε άνοδος της θερμοκρασίας στον ιστό από  $43,63^\circ\text{C}$  ( $316,78\text{K}$ ) έως  $44,95^\circ\text{C}$  ( $318,1\text{K}$ ) με τοπική ενεργότητα του  $^{18}\text{F}$  – FDG  $1400 \text{ MBq/ml}$  και τοπική συγκέντρωσή του από 4,0 έως 4,8 ml.



**Εικόνα 38:** Γραφική παράσταση της χρονικής εξέλιξης της μέγιστης θερμοκρασίας που επιτυγχάνεται στον όγκο – στόχο με τοπική εναπόθεση νανόσφαιρων χρυσού διαμέτρου 100 nm και διαφορετικές ποσότητες  $^{18}\text{F}$ -FDG.

- ✚ Όπως είναι εύκολα κατανοητό, η τιμή της ενεργότητας αυτής είναι πάρα πολύ μεγάλη. Συγκεκριμένα τα φιαλίδια του  $^{18}\text{F}$  – FDG που διατίθενται για κλινική χρήση στην Πυρηνική Ιατρική έχουν συνήθως αρχική ενεργότητα από 148 έως 1480  $\text{Mbaq/ml}$  [94], ενώ και η ποσότητα που διαπιστώθηκε προσομοιωτικά ότι απαιτείται είναι δύσκολο να επιτευχθεί τοπικά στον όγκο με τα μέχρι τώρα δεδομένα.

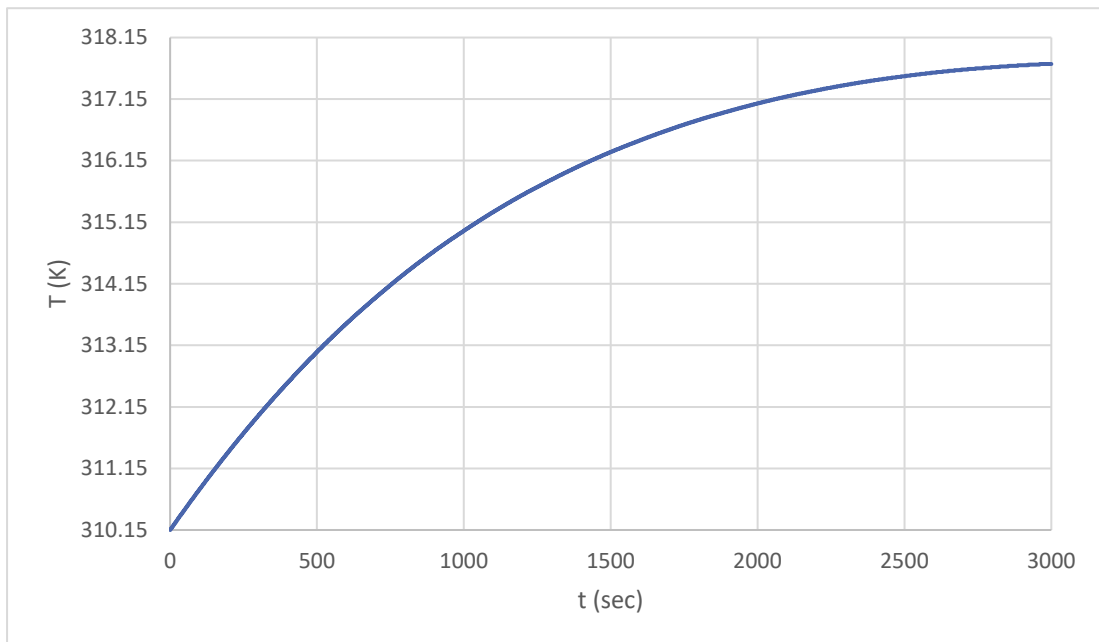
- ✓ Στη συνέχεια, έγινε προσομοίωση χρησιμοποιώντας ενδιάμεσες από τις παραπάνω τιμές των σχετικών μεταβλητών που αφορούν τόσο τα νανοσωματίδια, όσο και τον ραδιοϊχνηθέτη, προκειμένου να διαπιστωθεί αν είναι δυνατή, έτσι, η αύξηση της θερμοκρασίας στον ιστό. Ενδεικτικά βρέθηκε πως για μάζα νανοσωματιδίων στον όγκο - στόχο ίση με 4 mg, που αντιστοιχεί σε αριθμητική πυκνότητα  $8,7 \cdot 10^{17} \text{ m}^{-3}$ , και συγκέντρωση  $^{18}\text{F} - \text{FDG}$  0,8 ml, με αρχική τοπική ενεργότητα 550 MBq/ml, επιτεύχθηκε άνοδος θερμοκρασίας στους 43,94 °C (317,09K).



**Εικόνα 39:** Γραφική παράσταση της χρονικής εξέλιξης της μέγιστης θερμοκρασίας που επιτυγχάνεται στον όγκο - στόχο με τοπική εναπόθεση νανοσφαιρών χρυσού διαμέτρου 100 nm, χρησιμοποιώντας ενδιάμεσες ποσότητες πηγής και νανοσωματιδίων.

- ✚ Σε αυτήν την προσομοίωση, παρατηρώντας τις τιμές που ορίστηκαν, διαπιστώνεται ότι ακόμα και σε μια μέση θεωρητικά κατάσταση, προκειμένου να αυξηθεί η θερμοκρασία στα επιθυμητά όρια, πάλι απαιτούνται μεγάλη σχετικά αριθμητική συγκέντρωση νανοσωματιδίων και τοπική ενεργότητα και ποσότητα  $^{18}\text{F} - \text{FDG}$ , εφόσον η παραγόμενη ακτινοβολία Cerenkov στον ιστό είναι ασθενής.

- ✓ Τέλος, προκειμένου να μελετηθεί τι συμβαίνει σε μεγαλύτερους όγκους δειγμάτων θεωρήθηκε εκ νέου στην προσομοίωση, δίσκος από ηπατικό ιστό ακτίνας 13 mm και πάχους 5 mm.



**Εικόνα 40:** Γραφική παράσταση της χρονικής εξέλιξης της μέγιστης θερμοκρασίας που επιτυγχάνεται σε μεγαλύτερο όγκο – στόχο με τοπική εναπόθεση νανοσφαιρών χρυσού διαμέτρου 100 nm.

- ✚ Βρέθηκε, όπως φαίνεται στην εικόνα 40, πως προκειμένου να αυξηθεί ομοιόμορφα σε όλο τον όγκο- στόχο του ιστού η θερμοκρασία στους 44,31°C (317,46K), χρησιμοποιώντας περίπου ίδιας τάξης μεγέθους με την περίπτωση της εικόνας 36, όπου η αριθμητική πυκνότητα των νανοσωματιδίων ήταν  $3,7 \cdot 10^{17} \text{ m}^{-3}$  και η ποσότητα  $^{18}\text{F} - \text{FDG}$  (0,8 ml), χρειάστηκε περισσότερη αρχική τοπική ενεργότητα, 450 MBq/ml, ενώ επίσης όπως είναι εύλογο λόγω αυξημένου όγκου δείγματος, η θερμοκρασία διαχεόταν με πιο αργό ρυθμό και άρα η μέγιστη αυτή τιμή της θερμοκρασίας επιτεύχθηκε σε 40 λεπτά από την αρχή της προσομοίωσης, γεγονός που είναι μειονεκτικό για ίσως πιθανή μελλοντική χρήση της φωτοθερμίας Cerenkov και που πιθανώς θα πρέπει να βρεθεί τρόπος να επιταχυνθεί η θερμοκρασιακή άνοδος.



## Κεφάλαιο 12: Σύνοψη συμπερασμάτων Προσομοιωτικής μελέτης της διπλωματικής εργασίας

Συμπερασματικά, από τη υπολογιστική μελέτη της παρούσας διπλωματικής εργασίας προέκυψαν κάποια ενδιαφέροντα αποτελέσματα σχετικά με την πιθανότητα της χρήσης ραδιονουκλιδίων που χρησιμοποιούνται ήδη για διαγνωστικές εφαρμογές στην Πυρηνική Ιατρική και είναι ικανά να παράξουν ακτινοβολία Cerenkov στον ιστό, για εφαρμογές φωτοθερμίας σε καρκινικούς όγκους, σε συνδυασμό με νανοσωματίδια. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται συνοπτικά ακολούθως:

- ✓ Αρχικά, από την υπολογιστική μελέτη που έγινε επιβεβαιώθηκε το πόσο ασθενής είναι η παραγόμενη ακτινοβολία Cerenkov σε έναν βιολογικό ιστό, από ένα σωματίδιο-β, από ένα μόριο ραδιοϊχνηθέτη  $^{18}\text{F-FDG}$  και κατ' επέκταση και το πόσο χαμηλή ενέργεια μπορεί να απορροφήσει τελικά το κάθε νανοσωματίδιο από ένα σωματίδιο – β (της τάξεως των  $\cdot 10^{-20}$  Joule).
- ✓ Οι νανόσφαιρες χρυσού φαίνεται να μπορούν να απορροφήσουν την περισσότερη ακτινοβολία, σε σχέση με τις νανόσφαιρες των υπόλοιπων υλικών που μελετήθηκαν, ενώ τις ακολουθούν οι νανόσφαιρες αργύρου, τιτανίας και πυριτίας.
- ✓ Προέκυψε επίσης, ότι όσο πιο μεγάλο σε μέγεθος το νανοσωματίδιο, τόσο περισσότερη ενέργεια μπορεί να απορροφήσει και άρα τόσο πιο εύκολα θα ανεβάσει τη θερμοκρασία του όγκου-στόχου.
- ✓ Τα νανοκελύφη με πυρήνα αργύρου και κέλυφος χρυσού φαίνεται να παρουσιάζουν παρόμοια απορρόφηση με τις νανόσφαιρες χρυσού, ενώ σε περιπτώσεις όπου ο πυρήνας ήταν αρκετά μεγάλος σε σύγκριση με τον φλοιό, τότε οι τιμές των ενεργειών απορρόφησης αποκλίνανε ελαφρώς από αυτές των νανοσφαιρών του χρυσού και άρα θεωρητικά τείνανε να απορροφούν όπως ο άργυρος. Επομένως, φαίνεται πως αν επενδυθεί ένα νανοσωματίδιο αργύρου με λεπτό φλοιό από χρυσό, η απορρόφηση του αυξάνεται.
- ✓ Τα αποτελέσματα της προσομοίωσης στο COMSOL Multiphysics επίσης επιβεβαιώνουν πόσο ασθενής είναι η ακτινοβολία Cerenkov που παράγεται σε ένα βιολογικό ιστό, καθώς και τις απαιτήσεις σε υψηλή ενεργότητα πηγής β-σωματιδίων και αριθμητική πυκνότητα νανοσωματιδίων, προκειμένου, σύμφωνα με τις μέχρι τώρα επιστημονικές και τεχνολογικές γνώσεις, να αυξηθεί τοπικά η θερμοκρασία στον ιστό με χρήση μόνο της ακτινοβολίας Cerenkov.
- ✓ Επίσης, όσο αυξάνεται ο όγκος - στόχος, τόσο μεγαλύτερη ενεργότητα  $^{18}\text{F-FDG}$  θα απαιτείται για τοπική αύξηση της θερμοκρασίας και τόσο περισσότερο θα αργεί να αυξηθεί η θερμοκρασία ομοιόμορφα σε όλο τον ιστό, όπως είναι λογικό.

## Κεφάλαιο 13: Επίλογος και Μελλοντικοί Στόχοι

Όπως αναφέρθηκε και στην εισαγωγή, οι περιπτώσεις καρκίνου ολόένα και θα αυξάνονται στο μέλλον, γεγονός που θα επιβαρύνει όλο και περισσότερο τα συστήματα υγείας παγκοσμίως και ειδικά σε λιγότερο αναπτυγμένες χώρες. Επομένως κρίνεται απαραίτητο οι θεραπείες που προσφέρονται να γίνουν περισσότερο προσβάσιμες, οικονομικές και γρήγορες, αλλά ταυτόχρονα με μεγάλη αποτελεσματικότητα και λιγότερες παρενέργειες.

Θεραπείες όπως η φωτοθερμία φαίνεται να έχουν θετικά αποτελέσματα στη μάχη κατά του καρκίνου, με λιγότερες παρενέργειες σε σχέση με θεραπείες που είναι ευρέως γνωστές σήμερα, όπως η χημειοθεραπεία. Προκειμένου να θεραπεύονται όμως και όγκοι που βρίσκονται σε μεγαλύτερο βάθος, η αξιοποίηση της ακτινοβολίας Cerenkon που παράγεται εσωτερικά του οργανισμού από κοινά ραδιοφάρμακα, θα μπορούσε ίσως να αποτελέσει λύση για εν τω βάθει ενεργοποίηση νανοσωματιδίων, σε αντίθεση με εξωτερικές πηγές φωτός, όπως τα λέιζερ.

Παρόλα αυτά, τα παραπάνω παραδείγματα της υπολογιστικής μελέτης επιβεβαιώνουν το πόσο ασθενής είναι η ακτινοβολία Cerenkon που παράγεται σε ένα βιολογικό ιστό, καθώς και τις απαιτήσεις σε υψηλή ενεργότητα πηγής β-σωματιδίων και αριθμητική πυκνότητα νανοσωματιδίων, προκειμένου, να αυξηθεί τοπικά η θερμοκρασία στον ιστό, με χρήση μόνο της ακτινοβολίας Cerenkon.

Πιο συγκεκριμένα, φαίνεται πως, από τα υλικά και τους τύπους των νανοσωματιδίων που μελετήθηκαν, οι νανόσφαιρες χρυσού είναι αυτές που μπορούν να απορροφήσουν περισσότερη ακτινοβολία Cerenkon, και άρα να αυξήσουν θεωρητικά πιο αποτελεσματικά την θερμοκρασία στον ιστό. Σύμφωνα όμως, με τις προσομοιώσεις στο υπολογιστικό περιβάλλον COMSOL Multiphysics, προκειμένου να επιτευχθεί το επιθυμητό αποτέλεσμα, δηλαδή η κατάλληλη αύξηση της θερμοκρασίας σε βαθμούς μεγαλύτερους των 42°C, χρειάζονται πάρα πολλές νανόσφαιρες χρυσού και μεγάλη ενεργότητα και ποσότητα πηγής.

Παρόλο που τα νανοσωματίδια χρυσού δεν είναι, σε μικρές ποσότητες, τοξικά για τον οργανισμό, η υψηλή συγκέντρωση νανοσωματιδίων τοπικά ή/και η μεγάλη ποσότητα και ραδιενέργεια του ραδιοϊχνηθέντη, με τα παρόντα δεδομένα θα μπορούσαν να έχουν αρνητικές βιολογικές επιπτώσεις στον οργανισμό. Μια πιθανή λύση όσον αφορά τα νανοσωματίδια, θα ήταν η κατάλληλη επίστρωση τους με υλικά όπως η πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG), η οποία, όπως έχει αποδειχθεί, μειώνει την τοξικότητα τους. (Κεφάλαιο 2.4.)

Ακόμη, θα ήταν ενδιαφέρον να μελετηθούν και άλλα είδη νανοσωματιδίων που έχουν παρουσιαστεί πρόσφατα επιστημονικά, όπως είναι οι νανοράβδοι (nanorods), οι κβαντικές τελείες κ.α. [95] καθώς και νανοσωματίδια διαφορετικών υλικών, προκειμένου να ελεγχθεί μήπως αυτά δύνανται να απορροφήσουν περισσότερη ενέργεια από τα νανοσωματίδια που μελετήθηκαν στην παρούσα εργασία.

Επίσης, θα μπορούσαν να μελετηθούν και διαφορετικοί του  $^{18}\text{F}$  – FDG ραδιοϊχνηθέντες, καθώς ίσως και διάφοροι εναλλακτικοί πιθανοί τρόποι ενίσχυσης του φαινομένου και άρα ευκολότερης και γρηγορότερης αύξησης της θερμοκρασίας του ιστού. Ενώ, ίσως, σημαντικό θα ήταν να ελεγχθεί και η πιθανότητα για συνδυασμό διαφορετικών ειδών θεραπείας, όπως η φωτοδυναμική θεραπεία, η εσωτερική, ή εξωτερική ακτινοθεραπεία, με την φωτοθερμία από ακτινοβολία Cerenkon, για πιθανώς καλύτερα αποτελέσματα. Επομένως, μένουν πολλά

ακόμα που θα πρέπει να εξεταστούν και να διερευνηθούν, προκειμένου να μπορεί κανείς να προτείνει κάποιο συγκεκριμένο τύπο νανοσωματιδίου, πηγής ή πλάνου θεραπείας για πιθανή μελλοντική κλινική χρήση.

Λόγω του ότι η εκπομπή και κατ' επέκταση η απορρόφηση της ακτινοβολίας Cerenkov από τα νανοσωματίδια σε έναν βιολογικό ιστό είναι εξαιρετικά ασθενής και περίπλοκη διαδικασία, μέχρι σήμερα η φωτοθερμία Cerenkov δεν εφαρμόζεται κλινικά. Προκειμένου να ελεγχθεί το αν και πως αυτό θα ήταν δυνατό να επιτευχθεί *in vitro* και *in vivo* και ίσως τελικά, για κλινική χρήση στο μέλλον, χωρίς σοβαρούς κινδύνους για την υγεία των ασθενών, χρειάζονται περαιτέρω μελέτες πάνω στους διάφορους παράγοντες από τους οποίους εξαρτάται.

Η παρούσα εργασία και τα αποτελέσματά της μπορούν να συμβάλουν στην παγκόσμια αυτή επιστημονική προσπάθεια, ενώ οι τελευταίες προσομοιώσεις στο COMSOL Multiphysics να σταθούν αρωγός σε σχετικά πειράματα στο εργαστήριο, προκειμένου να ελεγχθούν διάφορες παράμετροι που επηρεάζουν τα αποτελέσματα της φωτοθερμίας, ώστε να διαπιστωθεί αν υπάρχει τελικά μελλοντικά, όντως η δυνατότητα για φωτοθερμία, χρησιμοποιώντας ακτινοβολία Cerenkov και στην κλινική πράξη.

Όμως πρώτα, είναι σημαντικό και απαραίτητο, να ελεγχθούν τα αποτελέσματα των προσομοιώσεων πειραματικά, ενώ μελλοντικά να ληφθούν υπόψη περαιτέρω βιολογικές και φυσικές παράμετροι στις προσομοιώσεις. Συγκεκριμένα, θα ήταν πολύ χρήσιμη μελλοντικά η χρήση και πιο εξειδικευμένων αλγορίθμων και προγραμμάτων προσομοιώσεων Monte Carlo, ώστε να ενταχθούν στη μελέτη και άλλες φυσικές διεργασίες που μπορεί να λαμβάνουν χώρα τοπικά, προκειμένου να διαπιστωθούν οι κύριοι καθώς και οι δευτερεύοντες φυσικοχημικοί και βιολογικοί μηχανισμοί που δύνανται εν τέλει να προκαλέσουν τη θανάτωση των κυττάρων και άρα να παράγονται, ίσως, πιο ακριβή αποτελέσματα και να κατανοηθούν σε βάθος οι διαδικασίες που εμπλέκονται.

Παρόλα αυτά, η χρήση νανο-βιοφωτονικών τεχνικών σε συνδυασμό με σύγχρονες απεικονιστικές και θεραπευτικές διαδικασίες της Ιατρικής Φυσικής έχουν ήδη προσφέρει ενδιαφέροντα και σημαντικά αποτελέσματα για την βελτίωση, τόσο της θεραπείας, όσο και της διάγνωσης. Ενώ, όπως έχει αποδειχθεί και στο παρελθόν, η γνώση και η τεχνολογία συνεχώς εξελίσσονται. Νέα τεχνολογικά επιτεύγματα και γνώσεις παρουσιάζονται συνεχώς, τόσο στον τομέα της νανοτεχνολογίας, όσο και στον τομέα της Ιατρικής Φυσικής και μπορεί στο μέλλον να δώσουν πιθανώς λύση σε αντίστοιχα προβλήματα και να προσφέρουν δυνατότητες και ευκαιρίες για νέες θεραπείες κατά του καρκίνου, προκειμένου να προσφέρουν μια πιο άνετη και μακροχρόνια ζωή σε πολλούς ασθενείς σε όλο τον κόσμο.

## Βιβλιογραφία

1. NHS. Cancer overview. Available online: <https://www.nhs.uk/conditions/cancer/> (accessed on 28-11-2022).
2. What is cancer? Available online: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer> (accessed on 28-11-22).
3. Cancer. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (accessed on 28-11-22).
4. Watters, E. The Endurance Race. Available online: <https://www.gene.com/stories/the-endurance-race?topic=epigenetics> (accessed on 15-12-22).
5. Understanding What Cancer Is: Ancient Times to Present. Available online: <https://www.cancer.org/treatment/understanding-your-diagnosis/history-of-cancer/what-is-cancer.html> (accessed on 28-11-22).
6. Types of cancer. Available online: <https://www.cancerresearchuk.org/what-is-cancer/how-cancer-starts/types-of-cancer> (accessed on 28-11-22).
7. Thun, M.J.; DeLancey, J.O.; Center, M.M.; Jemal, A.; Ward, E.M. The global burden of cancer: priorities for prevention. *Carcinogenesis* **2010**, *31*, 100-110, doi:10.1093/carcin/bgp263.
8. World Population Prospects 2022. Available online: <https://population.un.org/wpp/> (accessed on 28-11-22).
9. Current World Population. Available online: <https://www.worldometers.info/world-population/> (accessed on 28-11-22).
10. Cancer, I.A.f.R.i. Estimated Number of new cases from 2020 to 2040, Both sexes, age [0-85+]. Available online: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/bars?mode=population> (accessed on 12-12-22).
11. Cancer surgery: Physically removing cancer. Available online: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/cancer/in-depth/cancer-surgery/art-20044171> (accessed on 28-11-22).
12. Cancer surgery Available online: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/surgery/risks-of-cancer-surgery.html> (accessed on 28-11-22).
13. Chemotherapy - Overview. Available online: <https://www.nhs.uk/conditions/chemotherapy/> (accessed on 28-11-22).
14. Schirmacher, V. From chemotherapy to biological therapy: A review of novel concepts to reduce the side effects of systemic cancer treatment (Review). *Int J Oncol* **2019**, *54*, 407-419, doi:10.3892/ijo.2018.4661.
15. Lote, H.; Starling, N.; Pihlak, R.; Gerlinger, M. Advances in immunotherapy for MMR proficient colorectal cancer. *Cancer Treat Rev* **2022**, *111*, 102480, doi:10.1016/j.ctrv.2022.102480.
16. V., M.H.G. Adverse Effects Of Radiation Therapy.
17. Radiotherapy - Overview. Available online: <https://www.nhs.uk/conditions/radiotherapy/> (accessed on 28-11-22).
18. Kareliotis, G.; Tremi, I.; Kaitatzi, M.; Drakaki, E.; Serafetinides, A.A.; Makropoulou, M.; Georgakilas, A.G. Combined radiation strategies for novel and enhanced cancer treatment. *Int J Radiat Biol* **2020**, *96*, 1087-1103, doi:10.1080/09553002.2020.1787544.
19. Dilalla, V.; Chaput, G.; Williams, T.; Sultanem, K. Radiotherapy Side Effects: Integrating a Survivorship Clinical Lens to Better Serve Patients. *Current Oncology* **2020**, *27*, 107-112, doi:10.3747/co.27.6233.
20. Koka, K.; Verma, A.; Dwarakanath, B.S.; Papineni, R.V.L. Technological Advancements in External Beam Radiation Therapy (EBRT): An Indispensable Tool for Cancer Treatment. *Cancer Management and Research* **2022**, *Volume 14*, 1421-1429, doi:10.2147/cmar.S351744.
21. Bhide, S.A.; Nutting, C.M. Recent advances in radiotherapy. *BMC Medicine* **2010**, *8*, 25, doi:10.1186/1741-7015-8-25.
22. Jenni, S.; Sour, A. Molecular Theranostic Agents for Photodynamic Therapy (PDT) and Magnetic Resonance Imaging (MRI). *Inorganics* **2019**, *7*, doi:10.3390/inorganics7010010.
23. Kareliotis, G.a.X., Stavros and Drakaki, Eleni and Papachristou, Maria and Datsersis, Ioannis and Bouziotis, Penelope and Makropoulou, Mersini. Photodynamic therapy of 4T1 tumors in NOD-SCID mice. **2020**, doi:10.48550/ARXIV.2008.03537.

24. Kareliotis, G.; Chronopoulou, E.; Makropoulou, M. In Silico, Combined Plasmonic Photothermal and Photodynamic Therapy in Mice. *Journal of Nanotheranostics* **2022**, *3*, 39-54, doi:10.3390/jnt3010004.
25. Hulla, J.E.; Sahu, S.C.; Hayes, A.W. Nanotechnology. *Human & Experimental Toxicology* **2015**, *34*, 1318-1321, doi:10.1177/0960327115603588.
26. McNeil, S.E. Nanotechnology for the biologist. *Journal of Leukocyte Biology* **2005**, *78*, 585-594, doi:10.1189/jlb.0205074.
27. Pelaz, B.; Alexiou, C.; Alvarez-Puebla, R.A.; Alves, F.; Andrews, A.M.; Ashraf, S.; Balogh, L.P.; Ballerini, L.; Bestetti, A.; Brendel, C.; et al. Diverse Applications of Nanomedicine. *ACS Nano* **2017**, *11*, 2313-2381, doi:10.1021/acsnano.6b06040.
28. Fan, X.; Zheng, W.; Singh, D.J. Light scattering and surface plasmons on small spherical particles. *Light: Science & Applications* **2014**, *3*, e179-e179, doi:10.1038/lssa.2014.60.
29. Tremi, I.; Spyratou, E.; Souli, M.; Efstathopoulos, E.P.; Makropoulou, M.; Georgakilas, A.G.; Sihver, L. Requirements for Designing an Effective Metallic Nanoparticle (NP)-Boosted Radiation Therapy (RT). *Cancers (Basel)* **2021**, *13*, doi:10.3390/cancers13133185.
30. Spyratou, E.; Makropoulou, M.; Efstathopoulos, E.P.; Georgakilas, A.G.; Sihver, L. Recent Advances in Cancer Therapy Based on Dual Mode Gold Nanoparticles. *Cancers (Basel)* **2017**, *9*, doi:10.3390/cancers9120173.
31. Dimitriou, N.M.; Tsekenis, G.; Balanikas, E.C.; Pavlopoulou, A.; Mitsiogianni, M.; Mantso, T.; Pashos, G.; Boudouvis, A.G.; Lykakis, I.N.; Tsigaridas, G.; et al. Gold nanoparticles, radiations and the immune system: Current insights into the physical mechanisms and the biological interactions of this new alliance towards cancer therapy. *Pharmacol Ther* **2017**, *178*, 1-17, doi:10.1016/j.pharmthera.2017.03.006.
32. Dimitriou, N.M.; Pavlopoulou, A.; Tremi, I.; Kouloulis, V.; Tsigaridas, G.; Georgakilas, A.G. Prediction of Gold Nanoparticle and Microwave-Induced Hyperthermia Effects on Tumor Control via a Simulation Approach. *Nanomaterials (Basel)* **2019**, *9*, doi:10.3390/nano9020167.
33. Vlastou, E. Nanoparticles: nanotoxicity aspects. *Journal of Physics: Conf. Ser.* **2017**, *931*, doi:10.1088/1742-6596/931/1/012020.
34. Ren, Y.; Yan, Y.; Qi, H. Photothermal conversion and transfer in photothermal therapy: From macroscale to nanoscale. *Advances in Colloid and Interface Science* **2022**, *308*, doi:10.1016/j.cis.2022.102753.
35. Ali, M.R.K.; Wu, Y.; El-Sayed, M.A. Gold-Nanoparticle-Assisted Plasmonic Photothermal Therapy Advances Toward Clinical Application. *The Journal of Physical Chemistry C* **2019**, *123*, 15375-15393, doi:10.1021/acs.jpcc.9b01961.
36. Jaque, D.; Martinez Maestro, L.; del Rosal, B.; Haro-Gonzalez, P.; Benayas, A.; Plaza, J.L.; Martin Rodriguez, E.; Garcia Sole, J. Nanoparticles for photothermal therapies. *Nanoscale* **2014**, *6*, 9494-9530, doi:10.1039/c4nr00708e.
37. Gao, G.; Sun, X.; Liang, G. Nanoagent-Promoted Mild-Temperature Photothermal Therapy for Cancer Treatment. *Advanced Functional Materials* **2021**, *31*, doi:10.1002/adfm.202100738.
38. Liu, Y.; Bhattarai, P.; Dai, Z.; Chen, X. Photothermal therapy and photoacoustic imaging via nanotheranostics in fighting cancer. *Chemical Society Reviews* **2019**, *48*, 2053-2108, doi:10.1039/c8cs00618k.
39. Shan, X.; Zhang, X.; Wang, C.; Zhao, Z.; Zhang, S.; Wang, Y.; Sun, B.; Luo, C.; He, Z. Molecularly engineered carrier-free co-delivery nanoassembly for self-sensitized photothermal cancer therapy. *Journal of Nanobiotechnology* **2021**, *19*, 282, doi:10.1186/s12951-021-01037-6.
40. Yang, W.; Liang, H.; Ma, S.; Wang, D.; Huang, J. Gold nanoparticle based photothermal therapy: Development and application for effective cancer treatment. *Sustainable Materials and Technologies* **2019**, *22*, doi:10.1016/j.susmat.2019.e00109.
41. Guo, J.; Rahme, K.; He, Y.; Li, L.-L.; Holmes, J.; O'Driscoll, C. Gold nanoparticles enlighten the future of cancer theranostics. *International Journal of Nanomedicine* **2017**, *Volume 12*, 6131-6152, doi:10.2147/ijn.S140772.
42. *The Mie Theory*; Hergert, W., Wriedt, T., Eds.; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2012; Volume 169.
43. The Lost Technologies Of Lycurgus Cup Available online: <https://www.agorahistory.com/lycurgus-cup> (accessed on 12-12-22).

44. Wrigglesworth, E.G.; Johnston, J.H. Mie theory and the dichroic effect for spherical gold nanoparticles: an experimental approach. *Nanoscale Adv.* **2021**, *3*, 3530-3536, doi:10.1039/D1NA00148E.
45. Nave, R. *Blue Sky HyperPhysics 2022*.
46. Quinten, M. *Optical Properties of Nanoparticle Systems: Mie and beyond*, 1 ed.; Wiley: 2011.
47. Hammond, J.; Bhalla, N.; Rafiee, S.; Estrela, P. Localized Surface Plasmon Resonance as a Biosensing Platform for Developing Countries. *Biosensors* **2014**, *4*, 172-188, doi:10.3390/bios4020172.
48. Mie, G. Beiträge zur Optik trüber Medien, speziell kolloidaler Metallösungen. *Ann. Phys.* **1908**, *330*, 377-445, doi:10.1002/andp.19083300302.
49. Aden, A.L.; Kerker, M. Scattering of Electromagnetic Waves from Two Concentric Spheres. *Journal of Applied Physics* **1951**, *22*, 1242-1246, doi:10.1063/1.1699834.
50. Bohren, C.F.; Huffman, D.R. *Absorption and scattering of light by small particles*; Wiley : Wiley Online Library: Weinheim, 2007.
51. Tuersun, P.; Han, X.e. Optical absorption analysis and optimization of gold nanoshells. *Appl. Opt.* **2013**, *52*, 1325, doi:10.1364/AO.52.001325.
52. Stegun, M.A.I.A. *Handbook of Mathematical Functions with Formulas, Graphs, and Mathematical Tables*; Dover, New York, 1972; Volume 9th printing.
53. Peña, O.; Pal, U.; Rodríguez-Fernández, L.; Crespo-Sosa, A. Linear optical response of metallic nanoshells in different dielectric media. *J. Opt. Soc. Am. B* **2008**, *25*, 1371, doi:10.1364/JOSAB.25.001371.
54. Quinten, M. *Optical Properties of Nanoparticle Systems: Mie and Beyond*, Online-Ausg ed.; Wiley: Hoboken, 2011.
55. Weissker, H.C. Optical Properties of Noble Metal Clusters from the Ab Initio Perspective. In *Encyclopedia of Interfacial Chemistry*; Elsevier: 2018; pp. 546-558.
56. Tuersun, P.; Han, X.e.; Ren, K.F. Backscattering Properties of Gold Nanoshells: Quantitative Analysis and Optimization for Biological Imaging. *Procedia Engineering* **2015**, *102*, 1511-1519, doi:10.1016/j.proeng.2015.01.285.
57. Silver | The Periodic Table at KnowledgeDoor.
58. Fermi Energies, Solid Properties.
59. Kreibig, U.; Fragstein, C.v. The limitation of electron mean free path in small silver particles. *Z. Physik* **1969**, *224*, 307-323, doi:10.1007/BF01393059.
60. Svenson, S. Theranostics: Are We There Yet? *Molecular Pharmaceutics* **2013**, *10*, 848-856, doi:10.1021/mp300644n.
61. Yordanova, A.; Eppard, E.; Kürpig, S.; Bundschuh, R.; Schönberger, S.; Gonzalez-Carmona, M.; Feldmann, G.; Ahmadzadehfar, H.; Essler, M. Theranostics in nuclear medicine practice. *OncoTargets and Therapy* **2017**, *Volume 10*, 4821-4828, doi:10.2147/ott.S140671.
62. Yordanova, A.; Mayer, K.; Brossart, P.; Gonzalez-Carmona, M.A.; Strassburg, C.P.; Essler, M.; Ahmadzadehfar, H. Safety of multiple repeated cycles of (177)Lu-octreotate in patients with recurrent neuroendocrine tumour. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **2017**, *44*, 1207-1214, doi:10.1007/s00259-017-3652-1.
63. Ahmadzadehfar, H.; Eppard, E.; Kürpig, S.; Fimmers, R.; Yordanova, A.; Schlenkhoff, C.D.; Gärtner, F.; Rogenhofer, S.; Essler, M. Therapeutic response and side effects of repeated radioligand therapy with 177Lu-PSMA-DKFZ-617 of castrate-resistant metastatic prostate cancer. *Oncotarget* **2016**, *7*, 12477-12488, doi:10.18632/oncotarget.7245.
64. Yordanova, A.; Becker, A.; Eppard, E.; Kürpig, S.; Fisang, C.; Feldmann, G.; Essler, M.; Ahmadzadehfar, H. The impact of repeated cycles of radioligand therapy using [(177)Lu]Lu-PSMA-617 on renal function in patients with hormone refractory metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **2017**, *44*, 1473-1479, doi:10.1007/s00259-017-3681-9.
65. Del Vecchio, S.; Zannetti, A.; Fonti, R.; Pace, L.; Salvatore, M. Nuclear imaging in cancer theranostics. *Q J Nucl Med Mol Imaging* **2007**, *51*, 152-163.
66. Okamoto, S.; Shiga, T.; Tamaki, N. Clinical Perspectives of Theranostics. *Molecules* **2021**, *26*, doi:10.3390/molecules26082232.
67. Langbein, T.; Weber, W.A.; Eiber, M. Future of Theranostics: An Outlook on Precision Oncology in Nuclear Medicine. *J Nucl Med* **2019**, *60*, 13S-19S, doi:10.2967/jnumed.118.220566.



68. Ciarrocchi, E.; Belcari, N. Cerenkov luminescence imaging: physics principles and potential applications in biomedical sciences. *EJNMMI Phys* **2017**, *4*, 14, doi:10.1186/s40658-017-0181-8.
69. Ran, C.; Zhang, Z.; Hooker, J.; Moore, A. In vivo photoactivation without "light": use of Cherenkov radiation to overcome the penetration limit of light. *Mol Imaging Biol* **2012**, *14*, 156-162, doi:10.1007/s11307-011-0489-z.
70. Cline, B.; Delahunty, I.; Xie, J. Nanoparticles to mediate X-ray-induced photodynamic therapy and Cherenkov radiation photodynamic therapy. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol* **2019**, *11*, e1541, doi:10.1002/wnan.1541.
71. Spinelli, A.E.; Boschi, F. Photodynamic Therapy Using Cherenkov and Radioluminescence Light. *Frontiers in Physics* **2021**, *9*, doi:10.3389/fphy.2021.637120.
72. Shaffer, T.M.; Pratt, E.C.; Grimm, J. Utilizing the power of Cherenkov light with nanotechnology. *Nat Nanotechnol* **2017**, *12*, 106-117, doi:10.1038/nnano.2016.301.
73. Robertson, R.; Germanos, M.S.; Li, C.; Mitchell, G.S.; Cherry, S.R.; Silva, M.D. Optical imaging of Cherenkov light generation from positron-emitting radiotracers. *Phys Med Biol* **2009**, *54*, N355-365, doi:10.1088/0031-9155/54/16/N01.
74. Kotagiri, N.; Sudlow, G.P.; Akers, W.J.; Achilefu, S. Breaking the depth dependency of phototherapy with Cherenkov radiation and low-radiance-responsive nanophotosensitizers. *Nat Nanotechnol* **2015**, *10*, 370-379, doi:10.1038/nnano.2015.17.
75. Łasocha, K.; Harryman, D.; Lefèvre, T.; Mounet, N.; Schloegelhofer, A. Simulation of Cherenkov Diffraction Radiation for Various Radiator Designs. *Proceedings of the 9th International Beam Instrumentation Conference 2020, IBIC2020*, 5-pages, 1.053 MB, doi:10.18429/JACOW-IBIC2020-TUPP28.
76. Kavadiya, S.; Biswas, P. Design of Cherenkov Radiation-Assisted Photoactivation of TiO<sub>2</sub> Nanoparticles and Reactive Oxygen Species Generation for Cancer Treatment. *Journal of Nuclear Medicine* **2019**, *60*, 702-709, doi:10.2967/jnumed.118.215608.
77. What is Mathematica? | Cal State LA.
78. Mathematica—Three Decades of Contributions, Invention, Discovery, and Education.
79. RefractiveIndex.INFO - Refractive index database.
80. Hale, G.M.; Querry, M.R. Optical Constants of Water in the 200-nm to 200-Mm Wavelength Region. *J Opt Soc Am* **1963**, *53*, 416-419, doi:10.1364/AO.12.000555.
81. Johnson, P.B.; Christy, R.W. Optical Constants of the Noble Metals. *Phys. Rev. B* **1972**, *6*, 4370-4379, doi:10.1103/PhysRevB.6.4370.
82. Malitson, I.H. Interspecimen Comparison of the Refractive Index of Fused Silica. *J Opt Soc Am* **1965**, *55*, 1205-1209, doi:10.1364/JOSA.55.001205.
83. DeVore, J.R. Refractive Indices of Rutile and Sphalerite. *J Opt Soc Am* **1951**, *41*, 416-419, doi:10.1364/JOSA.41.000416.
84. El-Sayed, I.H.; Huang, X.; El-Sayed, M.A. Surface Plasmon Resonance Scattering and Absorption of anti-EGFR Antibody Conjugated Gold Nanoparticles in Cancer Diagnostics: Applications in Oral Cancer. *Nano Lett.* **2005**, *5*, 829-834, doi:10.1021/nl050074e.
85. Singh, S.; Bharti, A.; Meena, V.K. Green synthesis of multi-shaped silver nanoparticles: optical, morphological and antibacterial properties. *J Mater Sci: Mater Electron* **2015**, *26*, 3638-3648, doi:10.1007/s10854-015-2881-y.
86. Jwo, C.-S.; Tien, D.-C.; Teng, T.-P.; Chang, H.; Tsung, T.-T.; Liao, C.-Y.; Lin, C.-H. PREPARATION AND UV CHARACTERIZATION OF TiO<sub>2</sub> NANOPARTICLES SYNTHESIZED BY SANSS. *J Opt Soc Am* **2010**, *21*, 415602, doi:10.1088/0957-4484/21/41/415602.
87. Van Nostrand, J.E.; Cortez, R.; Rice, Z.P.; Cady, N.C.; Bergkvist, M. Local transport properties, morphology and microstructure of ZnO decorated SiO<sub>2</sub> nanoparticles. *Nanotechnology* **2010**, *21*, 415602, doi:10.1088/0957-4484/21/41/415602.
88. Hirsch, L.R.; Gobin, A.M.; Lowery, A.R.; Tam, F.; Drezek, R.A.; Halas, N.J.; West, J.L. Metal nanoshells. *Ann Biomed Eng* **2006**, *34*, 15-22, doi:10.1007/s10439-005-9001-8.
89. Heat Transfer Module - User's Guide. **1998**.
90. Wu, G.; Wu, J.; Wang, B.; Zhu, X.; Shi, X.; Ding, Y. Importance of tumor size at diagnosis as a prognostic factor for hepatocellular carcinoma survival: a population-based study. *Cancer Management and Research* **2018**, *Volume 10*, 4401-4410, doi:10.2147/CMAR.S177663.
91. Liver temperature in relation to changes in body position and activity. *Acta Physiologica Scandinavica* **1959**, *46*, 91-96, doi:10.1111/j.1748-1716.1959.tb01798.x.
92. Density of gold - LBMA.

93. Kim, D.; Kim, H. Induction of Apoptotic Temperature in Photothermal Therapy under Various Heating Conditions in Multi-Layered Skin Structure. *IJMS* **2021**, *22*, 11091, doi:10.3390/ijms222011091.
94. FLUDEOXYGLUCOSE - RxList.
95. Baig, N.; Kammakam, I.; Falath, W. Nanomaterials: a review of synthesis methods, properties, recent progress, and challenges. *Mater. Adv.* **2021**, *2*, 1821-1871, doi:10.1039/D0MA00807A.

## Παράρτημα 1.

Κώδικας στο Wolfram Mathematica για τον υπολογισμό φασμάτων νανοσφαιρών διαφορετικών υλικών και διαστάσεων

```
In[ ]:= Import["H:\\thesis\\προσομοιώσεις Cherenkov\\Refractive indices\\n_Au.dat"]
Out[ ]:= {{0.1879, 1.28}, {0.1916, 1.32}, {0.1953, 1.34}, {0.1993, 1.33},
{0.2033, 1.33}, {0.2073, 1.3}, {0.2119, 1.3}, {0.2164, 1.3}, {0.2214, 1.3},
{0.2262, 1.31}, {0.2313, 1.3}, {0.2371, 1.32}, {0.2426, 1.32}, {0.249, 1.33},
{0.2551, 1.33}, {0.2616, 1.35}, {0.2689, 1.38}, {0.2761, 1.43}, {0.2844, 1.47},
{0.2924, 1.49}, {0.3009, 1.53}, {0.3107, 1.53}, {0.3204, 1.54}, {0.3315, 1.48},
{0.3425, 1.48}, {0.3542, 1.5}, {0.3679, 1.48}, {0.3815, 1.46}, {0.3974, 1.47},
{0.4133, 1.46}, {0.4305, 1.45}, {0.4509, 1.38}, {0.4714, 1.31}, {0.4959, 1.04},
{0.5209, 0.62}, {0.5486, 0.43}, {0.5821, 0.29}, {0.6168, 0.21}, {0.6595, 0.14},
{0.7045, 0.13}, {0.756, 0.14}, {0.8211, 0.16}, {0.892, 0.17}, {0.984, 0.22},
{1.088, 0.27}, {1.216, 0.35}, {1.393, 0.43}, {1.61, 0.56}, {1.937, 0.92}}

In[ ]:= nAu = %

In[ ]:= Import["H:\\thesis\\προσομοιώσεις Cherenkov\\Refractive indices\\k_Au.dat"]
Out[ ]:= {{0.1879, 1.188}, {0.1916, 1.203}, {0.1953, 1.226}, {0.1993, 1.251},
{0.2033, 1.277}, {0.2073, 1.304}, {0.2119, 1.35}, {0.2164, 1.387}, {0.2214, 1.427},
{0.2262, 1.46}, {0.2313, 1.497}, {0.2371, 1.536}, {0.2426, 1.577}, {0.249, 1.631},
{0.2551, 1.688}, {0.2616, 1.749}, {0.2689, 1.803}, {0.2761, 1.847}, {0.2844, 1.869},
{0.2924, 1.878}, {0.3009, 1.889}, {0.3107, 1.893}, {0.3204, 1.898}, {0.3315, 1.883},
{0.3425, 1.871}, {0.3542, 1.866}, {0.3679, 1.895}, {0.3815, 1.933}, {0.3974, 1.952},
{0.4133, 1.958}, {0.4305, 1.948}, {0.4509, 1.914}, {0.4714, 1.849}, {0.4959, 1.833},
{0.5209, 2.081}, {0.5486, 2.455}, {0.5821, 2.863}, {0.6168, 3.272}, {0.6595, 3.697},
{0.7045, 4.103}, {0.756, 4.542}, {0.8211, 5.083}, {0.892, 5.663}, {0.984, 6.35},
{1.088, 7.15}, {1.216, 8.145}, {1.393, 9.519}, {1.61, 11.21}, {1.937, 13.78}}

In[ ]:= kAu = %
```

```

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

In[*]= nH2O = %

```


```

In[ ]:= Import["H:\\thesis\\προσομοιώσεις Cherenkov\\Refractive indices\\k_water.dat"]
Out[ ]:= {{0.2, 1.1 × 10-7}, {0.225, 4.9 × 10-8}, {0.25, 3.35 × 10-8}, {0.275, 2.35 × 10-8},
{0.3, 1.6 × 10-8}, {0.325, 1.08 × 10-8}, {0.35, 6.5 × 10-9}, {0.375, 3.5 × 10-9},
{0.4, 1.86 × 10-9}, {0.425, 1.3 × 10-9}, {0.45, 1.02 × 10-9}, {0.475, 9.35 × 10-10},
{0.5, 1. × 10-9}, {0.525, 1.32 × 10-9}, {0.55, 1.96 × 10-9}, {0.575, 3.6 × 10-9},
{0.6, 1.09 × 10-8}, {0.625, 1.39 × 10-8}, {0.65, 1.64 × 10-8}, {0.675, 2.23 × 10-8},
{0.7, 3.35 × 10-8}, {0.725, 9.15 × 10-8}, {0.75, 1.56 × 10-7}, {0.775, 1.48 × 10-7},
{0.8, 1.25 × 10-7}, {0.825, 1.82 × 10-7}, {0.85, 2.93 × 10-7}, {0.875, 3.91 × 10-7},
{0.9, 4.86 × 10-7}, {0.925, 1.06 × 10-6}, {0.95, 2.93 × 10-6}, {0.975, 3.48 × 10-6},
{1., 2.89 × 10-6}, {1.2, 9.89 × 10-6}, {1.4, 0.000138}, {1.6, 0.0000855}, {1.8, 0.000115},
{2., 0.0011}, {2.2, 0.000289}, {2.4, 0.000956}, {2.6, 0.00317}, {2.65, 0.0067},
{2.7, 0.019}, {2.75, 0.059}, {2.8, 0.115}, {2.85, 0.185}, {2.9, 0.268}, {2.95, 0.298},
{3., 0.272}, {3.05, 0.24}, {3.1, 0.192}, {3.15, 0.135}, {3.2, 0.0924}, {3.25, 0.061},
{3.3, 0.0368}, {3.35, 0.0261}, {3.4, 0.0195}, {3.45, 0.0132}, {3.5, 0.0094},
{3.6, 0.00515}, {3.7, 0.0036}, {3.8, 0.0034}, {3.9, 0.0038}, {4., 0.0046}, {4.1, 0.00562},
{4.2, 0.00688}, {4.3, 0.00845}, {4.4, 0.0103}, {4.5, 0.0134}, {4.6, 0.0147},
{4.7, 0.0157}, {4.8, 0.015}, {4.9, 0.0137}, {5., 0.0124}, {5.1, 0.0111}, {5.2, 0.0101},
{5.3, 0.0098}, {5.4, 0.0103}, {5.5, 0.0116}, {5.6, 0.0142}, {5.7, 0.0203}, {5.8, 0.033},
{5.9, 0.0622}, {6., 0.107}, {6.1, 0.131}, {6.2, 0.088}, {6.3, 0.057}, {6.4, 0.0449},
{6.5, 0.0392}, {6.6, 0.0356}, {6.7, 0.0337}, {6.8, 0.0327}, {6.9, 0.0322}, {7., 0.032},
{7.1, 0.032}, {7.2, 0.0321}, {7.3, 0.0322}, {7.4, 0.0324}, {7.5, 0.0326}, {7.6, 0.0328},
{7.7, 0.0331}, {7.8, 0.0335}, {7.9, 0.0339}, {8., 0.0343}, {8.2, 0.0351}, {8.4, 0.0361},
{8.6, 0.0372}, {8.8, 0.0385}, {9., 0.0399}, {9.2, 0.0415}, {9.4, 0.0433}, {9.6, 0.0454},
{9.8, 0.0479}, {10., 0.0508}, {10.5, 0.0662}, {11., 0.0968}, {11.5, 0.142}, {12., 0.199},
{12.5, 0.259}, {13., 0.305}, {13.5, 0.343}, {14., 0.37}, {14.5, 0.388}, {15., 0.402},
{15.5, 0.414}, {16., 0.422}, {16.5, 0.428}, {17., 0.429}, {17.5, 0.429}, {18., 0.426},
{18.5, 0.421}, {19., 0.414}, {19.5, 0.404}, {20., 0.393}, {21., 0.382}, {22, 0.373},
{23, 0.367}, {24, 0.361}, {25, 0.356}, {26, 0.35}, {27, 0.344}, {28, 0.338}, {29, 0.333},
{30, 0.328}, {32, 0.324}, {34, 0.329}, {36, 0.343}, {38, 0.361}, {40, 0.385}, {42, 0.409},
{44, 0.436}, {46, 0.462}, {48, 0.488}, {50, 0.514}, {60, 0.587}, {70, 0.576}, {80, 0.547},
{90, 0.536}, {100, 0.532}, {110, 0.531}, {120, 0.526}, {130, 0.514}, {140, 0.5},
{150, 0.495}, {160, 0.496}, {170, 0.497}, {180, 0.499}, {190, 0.501}, {200, 0.504}}


```

```
In[ ]:= kH2O = %
```


```
In[ ]:= nAuf = Interpolation[nAu]
```

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


```
In[ ]:= kAuf = Interpolation[kAu]
```

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

`in[]:= nH20F = Interpolation[nH20]`

`Out[]:= InterpolatingFunction [  Domain: {{0.2, 200}}  
Output: scalar ]`

`in[]:= kH20F = Interpolation[kH20]`

`Out[]:= InterpolatingFunction [  Domain: {{0.2, 200}}  
Output: scalar ]`

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

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

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

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

`in[]:= x1 := 2 Pi R1 nm / wl`

`in[]:= x2 := 2 Pi R2 nm / wl`

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

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

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

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

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

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

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

`in[]:= an = ((f1[n, x] /. x -> x2) (D[f1[n, x], x] /. x -> y22) -  
m2 (D[f1[n, x], x] /. x -> x2) (f1[n, x] /. x -> y22)) /  
((f3[n, x] /. x -> x2) (D[f1[n, x], x] /. x -> y22) -  
m2 (D[f3[n, x], x] /. x -> x2) (f1[n, x] /. x -> y22))`

`in[]:= Simplify[an]`

`in[]:= an = %`

`in[]:= FullSimplify[an]`

`in[]:= an = %`

`in[]:= bn = (m2 (f1[n, x] /. x -> x2) (D[f1[n, x], x] /. x -> y22) -  
(D[f1[n, x], x] /. x -> x2) (f1[n, x] /. x -> y22)) /  
(m2 (f3[n, x] /. x -> x2) (D[f1[n, x], x] /. x -> y22) -  
(D[f3[n, x], x] /. x -> x2) (f1[n, x] /. x -> y22))`



```

In[ ]:= Simplify[bn]
In[ ]:= bn = %
In[ ]:= FullSimplify[bn]
In[ ]:= bn = %
In[ ]:= ex[w_, L_] := ebulk + wp^2 / (w^2 + I w vf / Linf) - wp^2 / (w^2 + I w vf / Linf + A I w vf / L)
In[ ]:= nx[w_, L_] := Sqrt[ebulk + wp^2 / (w^2 + I w vf / Linf) - wp^2 / (w^2 + I w vf / Linf + A I w vf / L)]
In[ ]:= h = 6.626 * 10^-34
Out[ ]:= 6.626 * 10^-34
In[ ]:= hbar = h / 2 / Pi
Out[ ]:= 1.05456 * 10^-34
In[ ]:= wp = 9.03 * 1.6 * 10^-19 / hbar
Out[ ]:= 1.37005 * 10^16
In[ ]:= vf = 1.4 * 10^6
Out[ ]:= 1.4 * 10^6
In[ ]:= Linf = 42.0 * 10^-9
Out[ ]:= 4.2 * 10^-8
In[ ]:= A = 1
Out[ ]:= 1
In[ ]:= c = 3. * 10^8
Out[ ]:= 3. * 10^8
In[ ]:= w = 2 Pi c / w1
Out[ ]:=  $\frac{1.88496 \times 10^9}{w1}$ 
In[ ]:= wx = w1 / 10^-6
Out[ ]:= 1 000 000 w1
In[ ]:= ebulk = (nAuf[w1] + I kAuf[w1]) ^2
Out[ ]:=  $\left( \text{InterpolatingFunction}\left[\left\{\left\{0.188, 1.94\right\}\right\}, \text{Output: scalar}\right][1 000 000 w1] + \right. \\ \left. \text{InterpolatingFunction}\left[\left\{\left\{0.188, 1.94\right\}\right\}, \text{Output: scalar}\right][1 000 000 w1] \right)^2$ 
In[ ]:= Clear[d]

```

In[\*]:= **R2 = d / 2**

Out[\*]=  $\frac{d}{2}$

In[\*]:= **Clear[n2, nm, d, n]**

In[\*]=

In[\*]:= **\$OutputSizeLimit = 4000**

Out[\*]= 4000

In[\*]:= **nmax = 50**

Out[\*]= 50

In[\*]:= **Qext = (2 / x2^2) Sum[(2 n + 1) Re[an + bn], {n, 1, nmax}]**

Out[\*]= 
$$2 w l^2 \left( 3 \operatorname{Re} \left[ \frac{n_2 \operatorname{SphericalBesselJ} \left[ 1, \frac{d n_2 \pi}{w l} \right] \operatorname{SphericalBesselJ} \left[ 2, \frac{d n_2 \pi}{w l} \right] - \dots}{n_2 \operatorname{SphericalBesselJ} \left[ 2, \frac{d n_2 \pi}{w l} \right] \operatorname{SphericalHankelH1} \left[ 1, \frac{d n_2 \pi}{w l} \right] - \dots} \right] + \dots + 48 \dots + 101 \dots \right)$$

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

In[\*]:= **Qsca = (2 / x2^2) Sum[(2 n + 1) (an Conjugate[an] + bn Conjugate[bn]), {n, 1, nmax}]**

Out[\*]= 
$$2 w l^2 \left( 3 \left( \frac{\operatorname{Conjugate} \left[ n_2 \operatorname{SphericalBesselJ} \left[ 2, \frac{d n_2 \pi}{w l} \right] \right) \operatorname{SphericalBesselJ} \left[ 2, \frac{d n_2 \pi}{w l} \right]}{\operatorname{Conjugate} \left[ n_2 \operatorname{SphericalHankelH1} \left[ 1, \frac{d n_2 \pi}{w l} \right] \right) \operatorname{SphericalHankelH1} \left[ 1, \frac{d n_2 \pi}{w l} \right]} + \dots \right) + \dots + 48 \dots + 101 \dots \right)$$

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

In[\*]:= **Qabs = Qext - Qsca**

Out[\*]= 
$$\frac{1}{d^2 n m^2 \pi^2} 2 w l^2 \left( 3 \operatorname{Re} \left[ \frac{n_2 \operatorname{SphericalBesselJ} \left[ 2, \frac{d n_2 \pi}{w l} \right] \operatorname{SphericalBesselJ} \left[ 2, \frac{d n_2 \pi}{w l} \right] - \dots}{n_2 \operatorname{SphericalBesselJ} \left[ 2, \frac{d n_2 \pi}{w l} \right] \operatorname{SphericalHankelH1} \left[ 1, \frac{d n_2 \pi}{w l} \right] - \dots} \right] + \dots + 48 \dots + 101 \dots \right) - \frac{2 w l^2 \left( 3 \left( \frac{\operatorname{Conjugate} \left[ n_2 \operatorname{SphericalBesselJ} \left[ 2, \frac{d n_2 \pi}{w l} \right] \right) \operatorname{SphericalBesselJ} \left[ 2, \frac{d n_2 \pi}{w l} \right]}{\operatorname{Conjugate} \left[ n_2 \operatorname{SphericalHankelH1} \left[ 1, \frac{d n_2 \pi}{w l} \right] \right) \operatorname{SphericalHankelH1} \left[ 1, \frac{d n_2 \pi}{w l} \right]} + \dots \right) + \dots + 48 \dots + 101 \dots \right)}{d^2 n m^2 \pi^2}$$

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

In[\*]:= **d = 10 × 10^-9**

Out[\*]=  $\frac{1}{100000000}$

```
m[]:= nm = nH2Of[w1 / 10^-6] + I kH2Of[w1 / 10^-6]
```

```
Out[]:= i InterpolatingFunction[ [1 000 000 w1] +
```

```
InterpolatingFunction[ [1 000 000 w1]
```

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

```
m[]:= Simplify[%]
```

```
m[]:= n2 = %
```

```
m[]:= Timing[Table[{N[w1], Re[Qabs]}, {w1, 3 × 10^-7, 9 × 10^-7, 10^-8}]]
```

```
Out[]:= {23.4688, {{3. × 10^-7, 0.458166}, {3.1 × 10^-7, 0.440191},
{3.2 × 10^-7, 0.421465}, {3.3 × 10^-7, 0.424294}, {3.4 × 10^-7, 0.413198},
{3.5 × 10^-7, 0.393877}, {3.6 × 10^-7, 0.381458}, ... 48 ... ,
{8.5 × 10^-7, 0.00701473}, {8.6 × 10^-7, 0.00665795}, {8.7 × 10^-7, 0.0063303},
{8.8 × 10^-7, 0.00603408}, {8.9 × 10^-7, 0.00576792}, {9. × 10^-7, 0.00555286}}}
```

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

```
m[]:= qab = %[[2]]
```

```
m[]:= Timing[Table[{N[w1], Re[Qsca]}, {w1, 3 × 10^-7, 9 × 10^-7, 10^-8}]]
```

```
Out[]:= {15.9531, {{3. × 10^-7, 0.00116641}, {3.1 × 10^-7, 0.00101948},
{3.2 × 10^-7, 0.000891013}, {3.3 × 10^-7, 0.000812442}, {3.4 × 10^-7, 0.000716887},
{3.5 × 10^-7, 0.000621896}, ... 49 ... , {8.5 × 10^-7, 0.0000228291},
{8.6 × 10^-7, 0.000021496}, {8.7 × 10^-7, 0.0000202622}, {8.8 × 10^-7, 0.0000191339},
{8.9 × 10^-7, 0.0000181023}, {9. × 10^-7, 0.0000171507}}}
```

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

```
m[]:= qsc = %[[2]]
```

```
In[*]= Timing[Table[{N[w1], Re[Qext]}, {w1, 3 × 10-7, 9 × 10-7, 10-8}]]
```

```
Out[*]= {7.75, {{3. × 10-7, 0.459333}, {3.1 × 10-7, 0.44121},
{3.2 × 10-7, 0.422356}, {3.3 × 10-7, 0.425107}, {3.4 × 10-7, 0.413915},
{3.5 × 10-7, 0.394499}, {3.6 × 10-7, 0.382016}, ... 48 ... ,
{8.5 × 10-7, 0.00703756}, {8.6 × 10-7, 0.00667945}, {8.7 × 10-7, 0.00635057},
{8.8 × 10-7, 0.00605321}, {8.9 × 10-7, 0.00578602}, {9. × 10-7, 0.00557001}}}
```

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

```
In[*]= qex = %[[2]]
```

```
In[*]= Export["H:\\thesis\\προσομιλώσεις Cherenkov\\δεδομένα output
σκέδασης Mie\\Νανοσφαίρες χρυσού\\Mie qabs, qsc, qext\\qab10.dat", qab]
```

```
Out[*]= H:\\thesis\\προσομιλώσεις Cherenkov\\δεδομένα output
σκέδασης Mie\\Νανοσφαίρες χρυσού\\Mie qabs, qsc, qext\\qab10.dat
```

```
In[*]= Export["H:\\thesis\\προσομιλώσεις Cherenkov\\δεδομένα output
σκέδασης Mie\\Νανοσφαίρες χρυσού\\Mie qabs, qsc, qext\\qsc10.dat", qsc]
```

```
Out[*]= H:\\thesis\\προσομιλώσεις Cherenkov\\δεδομένα output
σκέδασης Mie\\Νανοσφαίρες χρυσού\\Mie qabs, qsc, qext\\qsc10.dat
```

```
In[*]= Export["H:\\thesis\\προσομιλώσεις Cherenkov\\δεδομένα output
σκέδασης Mie\\Νανοσφαίρες χρυσού\\Mie qabs, qsc, qext\\qex10.dat", qex]
```

```
Out[*]= H:\\thesis\\προσομιλώσεις Cherenkov\\δεδομένα output
σκέδασης Mie\\Νανοσφαίρες χρυσού\\Mie qabs, qsc, qext\\qex10.dat
```

## Παράρτημα 2.

Κώδικας στο Wolfram Mathematica για υπολογισμό των φασμάτων νανοκελύφων διαφόρων υλικών και διαστάσεων

- Refractive indices
- Imports refractive index data for various materials
- 
- 
- 
- Finds the real and imaginary part of the refractive index for each material through interpolation
- 
- 
- 
- 
- Mie Theory for Nanoshells

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

```
In[*]= Simplify [%]
```

```
In[*]= An = %
```

```

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

In[*]:= Simplify[%]

In[*]:= Bn = %

In[*]:= an1 = ((f1[n, x] /. x -> x2) ((D[f1[n, x], x] /. x -> y22) - An (D[f2[n, x], x] /. x -> y22)) -
            m2 (D[f1[n, x], x] /. x -> x2) ((f1[n, x] /. x -> y22) - An (f2[n, x] /. x -> y22))) /
            ((f3[n, x] /. x -> x2) ((D[f1[n, x], x] /. x -> y22) - An (D[f2[n, x], x] /. x -> y22)) -
            m2 (D[f3[n, x], x] /. x -> x2) ((f1[n, x] /. x -> y22) - An (f2[n, x] /. x -> y22)))

In[*]:= Simplify[%]

In[*]:= an1 = %

In[*]:= bn1 = (m2 (f1[n, x] /. x -> x2) ((D[f1[n, x], x] /. x -> y22) - Bn (D[f2[n, x], x] /. x -> y22)) -
            (D[f1[n, x], x] /. x -> x2) ((f1[n, x] /. x -> y22) - Bn (f2[n, x] /. x -> y22))) /
            (m2 (f3[n, x] /. x -> x2) ((D[f1[n, x], x] /. x -> y22) - Bn (D[f2[n, x], x] /. x -> y22)) -
            (D[f3[n, x], x] /. x -> x2) ((f1[n, x] /. x -> y22) - Bn (f2[n, x] /. x -> y22)))

In[*]:= Simplify[%]

In[*]:= bn1 = %

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

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

In[*]:= nx[w_, L_] := Sqrt[ebulk + wp^2 / (w^2 + I w vf / Linf) - wp^2 / (w^2 + I w vf / Linf + A I w vf / L)]

In[*]:= nxsilver[w_, L_] :=
    Sqrt[ebulksilver + wps^2 / (w^2 + I w vfs / Linfs) - wps^2 / (w^2 + I w vfs / Linfs + A I w vfs / L)]

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

In[*]:= hbar = h / 2 / Pi
Out[*]:= 1.05456 * 10^-34

In[*]:= wp = 9.03 * 1.6 * 10^-19 / hbar
Out[*]:= 1.37005 * 10^16

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

In[*]:= vfs = 1.39 * 10^6
Out[*]:= 1.39 * 10^6

```



$$m[-]= \text{wps} = 9.01 \times 1.6 \times 10^{-19} / \text{hbar}$$

$$\text{Out[-]} = 1.36701 \times 10^{16}$$

$$m[-]= \text{Lin}f = 42.0 \times 10^{-9}$$

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

$$m[-]= \text{Lin}fs = 52.0 \times 10^{-9}$$

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

$$m[-]= \text{A} = 1$$

$$\text{Out[-]} = 1$$

$$m[-]= \text{c} = 3. \times 10^8$$

$$\text{Out[-]} = 3. \times 10^8$$

$$m[-]= \text{w} = 2 \text{ Pi } c / \text{w1}$$

$$\text{Out[-]} = \frac{1.88496 \times 10^9}{\text{w1}}$$

$$m[-]= \text{wx} = \text{w1} / 10^{-6}$$

$$\text{Out[-]} = 1000000 \text{ w1}$$

$$m[-]= \text{ebulk} = (\text{nAuf}[\text{wx}] + \text{I kAuf}[\text{wx}])^2$$

$$\text{Out[-]} = \left( \text{InterpolatingFunction} \left[ \left[ \left[ \text{Domain: } \{\{0.188, 1.94\}\} \right] \right] [1000000 \text{ w1}] + \right. \right. \\ \left. \left. \text{InterpolatingFunction} \left[ \left[ \left[ \text{Domain: } \{\{0.188, 1.94\}\} \right] \right] [1000000 \text{ w1}] \right] \right)^2$$

$$m[-]= \text{ebulksilver} = (\text{nAgf}[\text{wx}] + \text{I kAgf}[\text{wx}])^2$$

$$\text{Out[-]} = \left( \text{InterpolatingFunction} \left[ \left[ \left[ \text{Domain: } \{\{0.188, 1.94\}\} \right] \right] [1000000 \text{ w1}] + \right. \right. \\ \left. \left. \text{InterpolatingFunction} \left[ \left[ \left[ \text{Domain: } \{\{0.188, 1.94\}\} \right] \right] [1000000 \text{ w1}] \right] \right)^2$$

■ Radius of the NP (d1 is the thickness of the shell)

$$m[-]= \text{R2} = \text{R1} + \text{d1}$$

$$\text{Out[-]} = \text{d1} + \text{R1}$$

$$m[-]= \text{d} = 2 \times \text{R2}$$

$$\text{Out[-]} = 2 (\text{d1} + \text{R1})$$

In[\*]:= **nsilverAdj** = **nxsilver**[w, R1]

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

- Maximum number of terms in the series

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

Out[\*]:= 30

- Calculation of the extinction efficiency

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

Out[\*]=

$$w1^2 \left( 3 \operatorname{Re} \left[ \frac{- \left( \frac{2 \operatorname{SphericalHankelH1} \left[ 1, \frac{w1}{d1+R1} \right] \operatorname{SphericalHankelH1} \left[ 1, \frac{w1}{R1} \right] \right)}{2 w1 \operatorname{SphericalHankelH1} \left[ 1, \frac{w1}{d1+R1} \right]} \right] + \dots + 61 \operatorname{Re} \left[ \dots \right] \right)$$

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

- Calculation of the scattering efficiency

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

Out[\*]=

$$w1^2 \left( 3 \left( \frac{\operatorname{conjugate} \left[ \frac{- \left( \frac{2 \operatorname{SphericalHankelH1} \left[ 1, \frac{w1}{d1+R1} \right] \operatorname{SphericalHankelH1} \left[ 1, \frac{w1}{R1} \right] \right)}{2 w1 \operatorname{SphericalHankelH1} \left[ 1, \frac{w1}{d1+R1} \right]} \right] \right)}{\operatorname{conjugate} \left[ \dots \right]} \right) + \dots + 61 \operatorname{Re} \left[ \dots \right] \right)$$

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

- Calculation of the absorption efficiency

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

Out[\*]=

$$w1^2 \left( 3 \operatorname{Re} \left[ \frac{- \left( \frac{2 \operatorname{SphericalHankelH1} \left[ 1, \frac{w1}{d1+R1} \right] \operatorname{SphericalHankelH1} \left[ 1, \frac{w1}{R1} \right] \right)}{2 w1 \operatorname{SphericalHankelH1} \left[ 1, \frac{w1}{d1+R1} \right]} \right] + \dots + 61 \operatorname{Re} \left[ \dots \right] \right) -$$

$$w1^2 \left( 3 \left( \frac{\operatorname{conjugate} \left[ \frac{- \left( \frac{2 \operatorname{SphericalHankelH1} \left[ 1, \frac{w1}{d1+R1} \right] \operatorname{SphericalHankelH1} \left[ 1, \frac{w1}{R1} \right] \right)}{2 w1 \operatorname{SphericalHankelH1} \left[ 1, \frac{w1}{d1+R1} \right]} \right] \right)}{\operatorname{conjugate} \left[ \dots \right]} \right) + \dots + 61 \operatorname{Re} \left[ \dots \right] \right)$$

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

- Calculation of the extinction cross section

`in[ ]:= Sext2 = Qext2 Pi d^2 / 4`

$$Q_{ext} = \frac{\omega^2 \left( 3 \operatorname{Re} \left[ \frac{1}{2 \omega} \left( \frac{1}{\operatorname{SphericalBesselH} \left[ l, \frac{\omega d}{2} \right]} - \frac{1}{\operatorname{SphericalBesselY} \left[ l, \frac{\omega d}{2} \right]} \right) \right] + 28 \dots + 6l \dots \right)}{2 \pi^2 \kappa}$$

`in[ ]:= Clear[a, d, d1, R1, R2, d1, k1, n1, n2, nm]`

■ Numerical examples

For example we run this for NPs with a diameter of the nuclear 50 nm

`in[ ]:= R1 = 50 * 10^-9`

$$Q_{ext} = \frac{1}{20000000}$$

`in[ ]:= d1 = 6 * 10^-9`

$$Q_{ext} = \frac{3}{500000000}$$

■ Refractive index of the core (Ag)

`in[ ]:= n1 = nsilverAdj`

$$Q_{ext} = \sqrt{\left( \frac{1.86873 \times 10^{32}}{3.55306 \times 10^{18} + \frac{0. + 5.03863 \times 10^{22} i}{\omega_1}} - \frac{1.86873 \times 10^{32}}{3.55306 \times 10^{18} + \frac{0. + 1.02788 \times 10^{22} i}{\omega_1}} + \left( \operatorname{InterpolatingFunction} \left[ \dots \right] [1000000 \omega_1] + i \operatorname{InterpolatingFunction} \left[ \dots \right] [1000000 \omega_1] \right)^2 \right)}$$

■ Refractive index of the shell (Gold)

`in[ ]:= n2 = ngold`

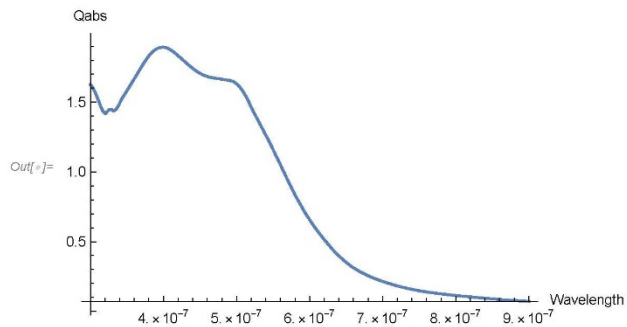
$$Q_{ext} = \sqrt{\left( \frac{1.87703 \times 10^{32}}{3.55306 \times 10^{18} + \frac{0. + 6.28319 \times 10^{22} i}{\omega_1}} - \frac{1.87703 \times 10^{32}}{3.55306 \times 10^{18} + \frac{0. + 5.02655 \times 10^{22} i}{\omega_1}} + \left( i \operatorname{InterpolatingFunction} \left[ \dots \right] [1000000 \omega_1] + \operatorname{InterpolatingFunction} \left[ \dots \right] [1000000 \omega_1] \right)^2 \right)}$$

- Refractive index of the surrounding medium (Water)

```
In[ ]:= nm = nH2Of[wλ]
```

```
Out[ ]:= InterpolatingFunction [ [ 1 000 000 wλ ]
```

```
In[ ]:= z1 = Plot[Qabs2, {wλ, 300 × 10-9, 900 × 10-9},  
PlotRange → All, AxesLabel → {"Wavelength", "Qabs"}]
```

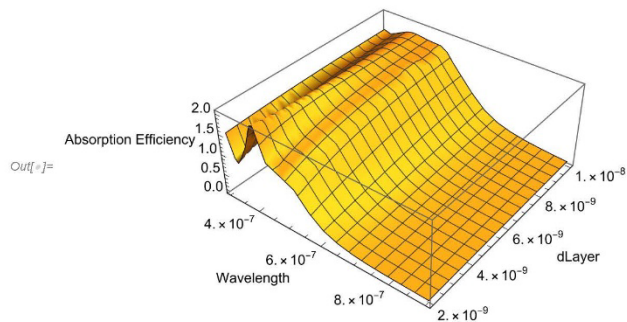


```
In[ ]:= (*Timing[Table[{N[wλ], Re[Qabs2]}, {wλ, 3 × 10-7, 9 × 10-7, 10-8}]] *)
```

```
In[ ]:= (*qab2 = %[[2]]*)
```

```
In[ ]:= (*Export[  
"E:\\thesis\\Cherenkov comsol simulation idea\\Άλλα υλικά νανοσωματιδίων (εκτός  
χρυσού)\\πυρήνας από ασήμι και κέλυφος χρυσού\\qab5.dat", qab2] *)
```

```
In[ ]:= Plot3D[Qabs2, {wλ, 3 × 10-7, 9 × 10-7}, {d1, 2 × 10-9, 10 × 10-9},  
PlotRange → All, AxesLabel → {"Wavelength", "dLayer", "Absorption Efficiency"}]
```



```
In[ ]:= Clear [a, d, d1, R1, d1, wλ, n1, n2, nm, m1, m2, Qabs2]
```


### Παράρτημα 3.

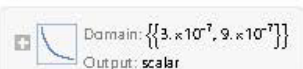
Κώδικας στο Wolfram Mathematica για υπολογισμό της ενέργειας απορρόφησης ενός νανοσωματιδίου συγκεκριμένης διάστασης και υλικού, από την ακτινοβολία Cerenkov που παράγει ένα β σωματίδιο, που προέρχεται από ένα μόριο FDG σε έναν βιολογικό ιστό.

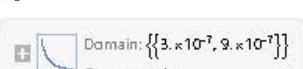
```
In[*]:= Import["H:\\thesis\\προσομοιώσεις Cerenkov\\δεδομένα  
output σκέδασης Mie\\Νανόσφαιρες SiO2\\qab140.dat"]  
Out[*]:= {{3. × 10-7, 0.0158608}, {3.1 × 10-7, 0.0147178},  
{3.2 × 10-7, 0.0136947}, {3.3 × 10-7, 0.0127843}, {3.4 × 10-7, 0.0119643},  
{3.5 × 10-7, 0.011226}, {3.6 × 10-7, 0.0105546}, {3.7 × 10-7, 0.0099416},  
{3.8 × 10-7, 0.00938398}, {3.9 × 10-7, 0.00887253},  
{4. × 10-7, 0.00840076}, {4.1 × 10-7, 0.00796748}, {4.2 × 10-7, 0.00756499},  
{4.3 × 10-7, 0.00719175}, {4.4 × 10-7, 0.0068482}, {4.5 × 10-7, 0.0065255},  
{4.6 × 10-7, 0.00622764}, {4.7 × 10-7, 0.00594757}, {4.8 × 10-7, 0.00568711},  
{4.9 × 10-7, 0.00544365}, {5. × 10-7, 0.00521249}, {5.1 × 10-7, 0.00499754},  
{5.2 × 10-7, 0.0047959}, {5.3 × 10-7, 0.00460577}, {5.4 × 10-7, 0.00442632},  
{5.5 × 10-7, 0.0042582}, {5.6 × 10-7, 0.00409734}, {5.7 × 10-7, 0.00394617},  
{5.8 × 10-7, 0.00380336}, {5.9 × 10-7, 0.00366787}, {6. × 10-7, 0.00354044},  
{6.1 × 10-7, 0.0034186}, {6.2 × 10-7, 0.00330197}, {6.3 × 10-7, 0.00319229},  
{6.4 × 10-7, 0.00308798}, {6.5 × 10-7, 0.00298823}, {6.6 × 10-7, 0.00289332},  
{6.7 × 10-7, 0.00280306}, {6.8 × 10-7, 0.00271665}, {6.9 × 10-7, 0.00263384},  
{7. × 10-7, 0.00255648}, {7.1 × 10-7, 0.00247996}, {7.2 × 10-7, 0.00240794},  
{7.3 × 10-7, 0.00234011}, {7.4 × 10-7, 0.00227366}, {7.5 × 10-7, 0.00221018},  
{7.6 × 10-7, 0.00214926}, {7.7 × 10-7, 0.0020914}, {7.8 × 10-7, 0.00203623},  
{7.9 × 10-7, 0.00198304}, {8. × 10-7, 0.00193065}, {8.1 × 10-7, 0.0018815},  
{8.2 × 10-7, 0.00183387}, {8.3 × 10-7, 0.00178773}, {8.4 × 10-7, 0.00174303},  
{8.5 × 10-7, 0.00170108}, {8.6 × 10-7, 0.0016594}, {8.7 × 10-7, 0.00162024},  
{8.8 × 10-7, 0.00158219}, {8.9 × 10-7, 0.00154528}, {9. × 10-7, 0.00150938}}
```

```

m[-]:= qab = %
out[-]:= {{3. × 10-7, 0.0158608}, {3.1 × 10-7, 0.0147178},
{3.2 × 10-7, 0.0136947}, {3.3 × 10-7, 0.0127843}, {3.4 × 10-7, 0.0119643},
{3.5 × 10-7, 0.011226}, {3.6 × 10-7, 0.0105546}, {3.7 × 10-7, 0.0099416},
{3.8 × 10-7, 0.00938398}, {3.9 × 10-7, 0.00887253},
{4. × 10-7, 0.00840076}, {4.1 × 10-7, 0.00796748}, {4.2 × 10-7, 0.00756499},
{4.3 × 10-7, 0.00719175}, {4.4 × 10-7, 0.0068482}, {4.5 × 10-7, 0.0065255},
{4.6 × 10-7, 0.00622764}, {4.7 × 10-7, 0.00594757}, {4.8 × 10-7, 0.00568711},
{4.9 × 10-7, 0.00544365}, {5. × 10-7, 0.00521249}, {5.1 × 10-7, 0.00499754},
{5.2 × 10-7, 0.0047959}, {5.3 × 10-7, 0.00460577}, {5.4 × 10-7, 0.00442632},
{5.5 × 10-7, 0.0042582}, {5.6 × 10-7, 0.00409734}, {5.7 × 10-7, 0.00394617},
{5.8 × 10-7, 0.00380336}, {5.9 × 10-7, 0.00366787}, {6. × 10-7, 0.00354044},
{6.1 × 10-7, 0.0034186}, {6.2 × 10-7, 0.00330197}, {6.3 × 10-7, 0.00319229},
{6.4 × 10-7, 0.00308798}, {6.5 × 10-7, 0.00298823}, {6.6 × 10-7, 0.00289332},
{6.7 × 10-7, 0.00280306}, {6.8 × 10-7, 0.00271665}, {6.9 × 10-7, 0.00263384},
{7. × 10-7, 0.00255648}, {7.1 × 10-7, 0.00247996}, {7.2 × 10-7, 0.00240794},
{7.3 × 10-7, 0.00234011}, {7.4 × 10-7, 0.00227366}, {7.5 × 10-7, 0.00221018},
{7.6 × 10-7, 0.00214926}, {7.7 × 10-7, 0.0020914}, {7.8 × 10-7, 0.00203623},
{7.9 × 10-7, 0.00198304}, {8. × 10-7, 0.00193065}, {8.1 × 10-7, 0.0018815},
{8.2 × 10-7, 0.00183387}, {8.3 × 10-7, 0.00178773}, {8.4 × 10-7, 0.00174303},
{8.5 × 10-7, 0.00170108}, {8.6 × 10-7, 0.0016594}, {8.7 × 10-7, 0.00162024},
{8.8 × 10-7, 0.00158219}, {8.9 × 10-7, 0.00154528}, {9. × 10-7, 0.00150938}}

m[-]:= Import["H:\\thesis\\προσομοιώσεις Cherenkov\\Refractive indices\\n_water.dat"]
m[-]:= nH2O = %
m[-]:= nH2Of = Interpolation[nH2O]
out[-]:= InterpolatingFunction [  Domain: {{0.2, 200}}
Output: scalar ]

m[-]:= qabf = Interpolation[qab]
out[-]:= InterpolatingFunction [  Domain: {{3. × 10-7, 9. × 10-7}}
Output: scalar ]

m[-]:= qscf = Interpolation[qsc]
out[-]:= InterpolatingFunction [  Domain: {{3. × 10-7, 9. × 10-7}}
Output: scalar ]

```



```
m[ ] := qexf = Interpolation[qex]
```

```
Out[ ] := InterpolatingFunction [  Domain: {{3.×10-7, 9.×10-7}}  
Output: scalar ]
```

$$m[ ] := \frac{d^2 E}{dx d\omega} = \frac{q^2}{4\pi} \mu(\omega) \omega \left( 1 - \frac{c^2}{v^2 n^2(\omega)} \right)$$

```
m[ ] := Clear[n, c, b, d1, d\omega1, m0, q, a, h]
```

```
m[ ] := Nph = 2 Pi^3 a (1 - 1 / (b^2 n^2)) d1 d\omega1 / \omega1^2
```

$$Out[ ] := \frac{2 a d1 d\omega1 \left( 1 - \frac{1}{b^2 n^2} \right) \pi^3}{\omega1^2}$$

```
m[ ] := h = 6.626 × 10-34
```

```
Out[ ] := 6.626 × 10-34
```

```
m[ ] := c = 3 × 108
```

```
Out[ ] := 300 000 000
```

```
m[ ] := f = c / \omega1
```

$$Out[ ] := \frac{300\,000\,000}{\omega1}$$

```
m[ ] := a = 1 / 137
```

$$Out[ ] := \frac{1}{137}$$

```
m[ ] := b = 0.895
```

```
Out[ ] := 0.895
```

```
m[ ] := q = 1.6 × 10-19
```

```
Out[ ] := 1.6 × 10-19
```

```
m[ ] := m0 = 4 Pi 10-7
```

$$Out[ ] := \frac{\pi}{2500000}$$

```
m[ ] := dp = Sqrt[qabf[\omega1]] 140 × 10-9
```

```
Out[ ] := 
$$7 \sqrt{\text{InterpolatingFunction} \left[ \left[ \text{Domain: } \{ \{ 3. \times 10^{-7}, 9. \times 10^{-7} \} \} \right] \right] [\omega1]}$$

50 000 000
```



In[\*] = S

Out[\*] =  $1.92762 \times 10^{-21}$