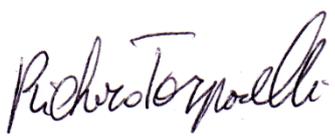




Dottorato di Ricerca in Ingegneria
Sezione dell'Elettronica Biomedica,
dell'Elettromagnetismo e delle Telecomunicazioni

MODELLISTICA ELETTROMAGNETICA DI NANOPARTICELLE PER LE COMUNICAZIONI MOLECOLARI

XXVIII Ciclo della formazione dottorale

Dottorando *Ing. Richard Tarparelli* 

Docenti Guida *Prof.ssa Gabriella Cincotti* 
 Prof. Tommaso D'Alessio 
 Prof. Giuseppe Schettini 
 Prof. Giovanni Sotgiu 

Coordinatore *Prof. Alessandro Salvini*

INDICE

ELENCO PUBBLICAZIONI PERSONALI	1
INTRODUZIONE	5
Riferimenti bibliografici - Introduzione	23
CAPITOLO 1: Nanostrutture per il biosensing	
1.1 Fenomeno elettromagnetico	26
1.2 Nanoparticella conica	31
1.3 Nanoparticelle biconiche troncate	43
1.4 Piattaforme LSPR multirisonanti	48
1.5 Nanoparticelle multirisonanti - Risonanza di Fano	55
Riferimenti bibliografici - Cap. 1	59
CAPITOLO 2: Funzionalizzazione di nanoparticelle	
2.1 Nanoparticelle multistrato in grafene	65
2.2 Piattaforme nanometriche per il rilevamento di sequenze di DNA	72
Riferimenti bibliografici - Cap. 2	82
CAPITOLO 3: Ulteriori tematiche	
3.1 Funzione diadica spettrale di Green	85
3.2 Sensori a metamateriali per la diagnostica di patologie tissutali	92
3.3 Nanoparticelle in grafene per comunicazioni wireless	94
3.4 Tecniche di bonifica antinquinamento con utilizzo di nanoparticelle	99
3.5 Analisi elettromagnetica della stimolazione intracranica	101
Riferimenti bibliografici - Cap. 3	103
CONCLUSIONI	107



Dipartimento di Ingegneria. Sezione dell'Elettronica biomedica,
dell'Elettromagnetismo e delle Telecomunicazioni.

Titolo della tesi di Dottorato: Modellistica elettromagnetica di nanoparticelle per le
comunicazioni molecolari

ELENCO PUBBLICAZIONI PERSONALI

ELENCO PUBBLICAZIONI PERSONALI

JOURNAL PAPERS:

- ✓ E. Di Lascio, R. Iovine, R. Tarparelli, A. Lozito, and L. Vegni, "Tecniche di bonifica per siti contaminati," *Bollettino degli esperti ambientali*, vol. 1, pp. 14-20, 2013.
- ✓ L. La Spada, R. Iovine, R. Tarparelli, and L. Vegni, "Conical nanoparticles for blood disease detection," *Advances in Nanoparticles*, vol. 2, No. 3, pp. 259-265, August 2013.
- ✓ R. Iovine, V. Loscri, S. Pizzi, R. Tarparelli, and A. M. Vegni, "Model of Multi-Source Nanonetworks for the Detection of BRCA1 DNA Alterations Based on LSPR Phenomenon," *Advances in Nanoparticles*, vol. 2, No. 4, pp. 301-312, September 2013.
- ✓ R. Iovine, L. La Spada, R. Tarparelli and L. Vegni, "Spectral Green's function for SPR meta-structures," *Materials Science Forum*, Vol. Applied Electromagnetic Engineering for Magnetic, Superconducting, Multifunctional and Nano Materials, 2014.
- ✓ R. Tarparelli, R. Iovine, L. La Spada and L. Vegni, "Surface Plasmon Resonance of Nanoshell Particles with PMMA-Graphene Core," *COMPEL – The International Journal for Computation and Mathematics in Electrical and Electronic Engineering*, Vol. 33, No. 6, 2014.
- ✓ R. Iovine, R. Tarparelli and L. Vegni, "Electromagnetic Analysis of Graphene Nanoparticles operating in the TeraHertz Band," *Advances in Nanoparticles*, Vol. 3, No. 3, 2014, pp. 72-76.

PRESENTAZIONI ORALI A CONGRESSI INTERNAZIONALI:

- ✓ L. La Spada, R. Iovine, R. Tarparelli, and L. Vegni, "Metamaterial-based sensor for skin disease diagnostics," Proc. SPIE Microtechnologies, Integrated Photonics: Material, Devices, and Applications II, vol. 8767-29, pp. 1-6, Grenoble, April 2013.
- ✓ R. Iovine, L. La Spada, R. Tarparelli, and L. Vegni, "Multi resonant platform based on modified metallic nanoparticles for biological tissue characterization," Proc. SPIE Optical Metrology, Modeling Aspects in Optical Metrology IV, vol. 87890Q, pp. 1-6, Munich, May 2013.
- ✓ R. Iovine, L. La Spada, R. Tarparelli, and L. Vegni, "Spectral Green's function for SPR meta-structures," JAPMED'8 Eight Japanese-Mediterranean Workshop on Applied Electromagnetic Engineering for Magnetic, Superconducting, Multifunctional and Nanomaterials, Athens, June 2013.
- ✓ R. Tarparelli, R. Iovine, L. La Spada, and L. Vegni, "Surface Plasmon Resonance of Nanoshell Particles with PMMA-Graphene Core," ISTET 2013 International Symposium on Theoretical Electrical Engineering, Pilsen, June 2013.
- ✓ R. Tarparelli, R. Iovine, and L. Vegni, "Optical Sensor Based on LSPR Phenomenon to Reveal Cholesterol Concentrations for Biomedical Applications," Progress in Electromagnetics Research Symposium Proceedings (PIERS), pp. 797-800, Stockholm, August 2013.
- ✓ R. Tarparelli, R. Iovine, L. La Spada, and L. Vegni, "Electromagnetic Analysis of Deep Brain Stimulation," ICEAA 2013 International Conference on Electromagnetics in Advanced Applications, Turin, September 2013.

- ✓ R. Tarparelli, R. Iovine, and L. Vegni, "Bio-electromagnetic activity in the field of plasmonic nanoparticles at Roma Tre University," Proc. on Applied Electromagnetics and Communications (21st ICECom), pp. 1-6, Dubrovnik, October 2013.

POSTER PRESENTATI A CONGRESSI INTERNAZIONALI:

- ✓ R. Iovine, and R. Tarparelli, "Design of radiating system based on metamaterial technology for GNSS applications," Proc. of the Sixteenth Biennial IEEE Conference on Electromagnetic Field Computation CEFC 2014, Annecy, France, 25-28 May, 2014.

ALTRE PUBBLICAZIONI A CONGRESSI INTERNAZIONALI E NAZIONALI:

- ✓ R. Iovine, R. Tarparelli and L. Vegni, "Plasmon Hybridization of Multilayer Cylinder Nanoparticles," Proc. of the Sixteenth Biennial IEEE Conference on Electromagnetic Field Computation CEFC 2014, Annecy, France, 25-28 May, 2014.
- ✓ R. Iovine, R. Tarparelli, A.M. Vegni, "Graphene Bow-tie Nanoantenna for Wireless Communications in the Terahertz Band," Proc. of 1st ACM International Conference on Nanoscale Computing and Communication, Atlanta, Georgia, USA, 13-14 May, 2014.
- ✓ R. Iovine, R. Tarparelli, and A. M. Vegni, "Detection of DNA alterations using gold nanoparticles exploiting the LSP phenomenon," Proc. on Applied Electromagnetics and Communications (21st ICECom), pp. 1-5, Dubrovnik, October 2013.
- ✓ R. Iovine, R. Tarparelli and L. Vegni, "Nanoparticle studies for biomedical applications," Proc. of the XX RiNEM 2014, pp. 4, Padova, Italy, 15-18 September, 2014.

CAPITOLO DI UN LIBRO:

- ✓ R. Iovine, V. Loscri, S. Pizzi, R. Tarparelli, and A.M. Vegni, "Electromagnetic Nanonetworks for Sensing and Drug Delivery," in Modeling, Methodologies and Tools for Molecular and Nano-scale Communications, J. Suzuki, T. Nakano and M.J. Moore (Eds.), Springer, 2015. (To Appear)

INTRODUZIONE

Il termine nanoscienze è invalso nell'uso per indicare le numerose e diverse aree scientifiche (fisica, chimica, biologia, elettromagnetismo, biomedica, e tutte le discipline che afferiscono a quest'ultime) di interesse delle nanotecnologie, che permettono ad oggi sorprendenti applicazioni industriali e commerciali nei più diversi settori, dalla medicina diagnostica alle tecnologie dell'informazione e della comunicazione, dalla produzione di energia a quella di nuovi materiali. Una branca delle nanotecnologie, quella più conosciuta nel campo biomedico, è dedicata alla costruzione di dispositivi su scala molecolare, mediante il trasferimento del laboratorio di sintesi sulla scala nanometrica (nanotecnologie molecolari) [1]. Esistono poi le nanostrutture, che costituiscono, oggi, la frontiera della miniaturizzazione e presentano applicazioni soprattutto in campo biomedico. Infine vengono sviluppati i materiali nanostrutturati, che comportano l'introduzione di materia delle dimensioni di qualche decina di nanometri.

Poiché le nanotecnologie hanno lo scopo di diagnosi e(terapia di materiali su scala atomica e molecolare, la dimensione della struttura artificiale del materiale manipolato apre orizzonti applicativi che non erano pensabili in precedenza. Tutto questo, avviene perché le proprietà osservabili a tale dimensione si prestano ad essere utilizzate, anche su scala diversa, per sviluppare processi e prodotti caratterizzati da nuove funzioni e prestazioni, in un numero di settori in continua espansione.

Si pensi, solo per fare alcuni esempi, alle possibilità diagnostiche e terapeutiche (in particolare i dispositivi miniaturizzati da impiantare nel corpo umano a scopo di diagnosi precoce delle malattie o i materiali capaci di migliorare la biocompatibilità degli organi trapiantati), alle applicazioni nel campo delle tecnologie

dell'informazione e della comunicazione (come nel caso dei supporti di immagazzinamento dei dati ad altissima densità di registrazione), ai dispositivi elettronici molecolari e, più in generale, ai nuovi "nanomateriali" caratterizzati da proprietà originalissime e diverse. Alcuni di tali prodotti, peraltro, sono già stati immessi in commercio: valvole cardiache, componenti elettronici e tessuti biologici, stanno entrando nelle abitudini di consumo dei cittadini europei e hanno raggiunto un valore di mercato stimato attorno ai 2,5 miliardi di euro [2].

Sul piano concettuale, l'approccio interdisciplinare alle nanotecnologie ruota intorno a due metodiche alternative: la prima, fondata essenzialmente su processi di assemblaggio, consiste nella miniaturizzazione dei materiali o dispositivi, mentre la seconda, fondata su processi di sintesi, è volta a creare nuove strutture partendo dal livello atomico e molecolare. Di fatto, queste nuove tecnologie stanno rapidamente rappresentando un settore di ricerca interdisciplinare d'avanguardia, in quanto, avendo dimensioni comparabili a quelle delle molecole biologiche (enzimi, recettori, anticorpi) sono in grado di offrire una profonda interazione con le strutture cellulari. La varietà e la molteplicità delle applicazioni ricordate fanno delle nanotecnologie vere e proprie tecnologie orizzontali, perché in grado, come da più parti rilevato, di permeare ogni settore tecnologico. Ciò richiede e comporta un approccio interdisciplinare, necessario per coniugare conoscenze e competenze diverse ai fini della ricerca scientifica e dello sviluppo delle relative applicazioni tecnologiche: dalla chimica alla fisica, dall'ingegneria alla biologia, dall'informatica alla genetica. E' quindi agevole comprendere perché l'intera comunità scientifica (ma anche e soprattutto l'industria e, più in generale, il grande pubblico) guardi alle nanotecnologie come alle "tecnologie del futuro" ed invochi per esse il più ampio sostegno economico, finanziario e, non ultimo, politico-istituzionale.

Seppur vi sia tanto entusiasmo e incoraggiamento nella ricerca scientifica volta a implementare queste strutture nel commercio, vi è anche la prudenza di chi ritiene di potere individuare taluni profili di criticità delle nanotecnologie. Per queste tecnologie, come del resto per tante altre, si avverte infatti l'esigenza di valutare non solo i vantaggi che esse potranno apportare in termini di miglioramento della qualità della vita, ma anche i rischi, in particolare per l'inquinamento dell'ambiente e per il rischio della salute diretta all'uomo, collegati o conseguenti allo sviluppo delle applicazioni nanotecnologiche. D'altra parte, diffusa appare la percezione pubblica dei rischi reali o presunti relativi alle nanotecnologie.

La ricerca sui nanodispositivi in campo biomedico si propone l'obiettivo di realizzare un monitoraggio completo e continuo dell'organismo umano e di contribuire alla tutela della salute, lavorando a livello molecolare per ottenere benefici clinici mediante l'utilizzo di nanodispositivi e nanostrutture. In particolare, il rapporto dell'European Science Foundation sulla nanomedicina del Febbraio 2005 [3], individua tre grandi filoni nello sviluppo della ricerca sulla produzione di nanomateriali e di nanodispositivi: ottimizzare le performance delle tecnologie già esistenti per una più completa applicazione nel settore medico; affinare la ricerca per nuovi dispositivi multifunzionali volti alla diagnosi delle malattie e la somministrazione mirata dei farmaci; un aumento delle competenze e delle conoscenze del personale tecnico scientifico che consenta di produrre materiali sempre più affidabili, specializzati, riproducibili, aumentando l'efficacia e riducendo i costi.

Secondo quanto è presente in letteratura, spesso, lo sviluppo della capacità di utilizzare nanoparticelle in medicina apre nuove strade. Un esempio importante, tra

quelli citati, riguarda le nanoparticelle d'oro, in quanto è stato dimostrato che possono agire da convogliatori di calore, dando luogo ad un surriscaldamento nella regione selezionata che risulta letale per le cellule circostanti [4]. Un'applicazione notevolmente predisposta per la distruzione mirata delle cellule cancerogene.

Attraverso l'uso di strutture biologiche, o biocompatibili, funzionalizzate ad hoc, le nanoparticelle possono essere progettate in modo da agire su bersagli definiti. L'idea sarebbe quella di implementare le nanostrutture come trasportatori di farmaci antitumorali virali rivestite di molecole, in grado di indirizzare il vettore verso le cellule da eliminare selettivamente. Le molecole bio-linker vengono assorbite o inglobate in nanoparticelle e che sono in grado di legarsi a specifiche cellule o tessuti, indirizzando in tal modo le nanoparticelle e il loro contenuto negli organi bersaglio. Ad oggi tuttavia, esistono ancora pochi studi clinici, destinati ad aumentare rapidamente.

Oltre a potenziare, come in questo caso, le tecniche già esistenti, le biotecnologie alla nanoscala, dovrebbero consentire di costruire molteplici dispositivi sensibili di analisi e di misurazione in vitro, di produrre nuovi tessuti ed organi artificiali, di addestrare sistemi biologici a riparare altri medicina rigenerativa a supporto della medicina rigenerativa [5], di ideare “display 3-D” per l'emissione di segnali biomolecolari, sensori e meccanismi per il controllo telemetrico mobile e in vivo, di elaborare sistemi multifunzionali di diagnosi collegati alla somministrazione intelligente di farmaci, di affinare i metodi analitici di comprensione dei meccanismi di funzionamento dei sistemi cellulari e molecolari.

Si presume che, in un lasso di tempo molto ristretto, si possa arrivare, attraverso gli strumenti di analisi che utilizzano immagini delle nanotecnologie, a conoscere l'inizio e la progressione di una malattia, monitorando in termini reali e in vivo i

processi cellulari e molecolari. Un marker biotecnologico per identificare lo stress dei neuroni è in fase di elaborazione da parte di una rete internazionale di ricercatori, secondo uno studio apparso di recente su *The Journal of Experimental Medicine*. Secondo questo studio [6], la mutazione di un gene che regola la proteina Eaat2 indica una presenza ridotta del neurotrasmettitore che, se poco concentrato, spesso fornisce la possibilità che le cellule nervose si ammalinino. Se applicato su larga scala, il marker potrebbe favorire la prevenzione delle malattie del sistema nervoso centrale, spesso seguite da sindromi cardiovascolari altrettanto gravi, che riducono l'apporto di nutrienti ed ossigeno ai tessuti.

Quest'Ultimo aspetto è di notevole importanza: se ci soffermiamo, ad esempio, sulle patologie tumorali, chiunque di noi può riscontrare, senza una particolare scientifica conoscenza, come il più grande problema di questa patologia, sia la diagnosi. Molti dei casi di tumori diagnosticati, sono cosiddetti incurabili, proprio perché la loro presenza viene riscontrata in un periodo ormai troppo avanzato. Avendo a disposizione delle strutture su scala molecolare, grandi quanto una proteina, saremmo in grado di riconoscere una patologia tumorale, quando il tessuto canceroso è nelle prime fasi di crescita. Non sarebbe difficile quindi in questo senso, muoversi in anticipo e curare e risolvere tanti di quei casi che oggi non lasciano scampo.

Sarà inoltre possibile individuare nuovi obiettivi biologici per le analisi e le terapie, un più rapido passaggio dalla sperimentazione sugli animali all'applicazione clinica per gli esseri umani, la chiusura del gap tra le tecnologie molecolari e cellulari e la diagnosi clinica. Invece, con tempi più lunghi, si dovrebbe arrivare a progettare nanostrumenti di analisi in vivo e non invasivi con un elevato livello di sensibilità, riproducibilità, affidabilità e ripetibilità, per utilizzarli nel rilevare i sintomi di

malattie, nella progettazione e sintesi di nuove molecole, nell'analisi di tutte le componenti sub-cellulari a livello molecolare, nel potenziamento di funzioni cellulari di supporto al sistema immunitario. Particolarmente preziose appaiono le indicazioni che si potrebbero ottenere per identificare i profili di espressione genica responsabili di specifici orientamenti differenziativi in cellule staminali multipotenti.

Queste nuove prospettive terapeutiche e farmacologiche saranno possibili attraverso la messa a punto di nanocapsule a composizione particolare che, superando le barriere biologiche, siano in grado di trasportare il farmaco e di rilasciarlo in maniera mirata. E' ipotizzabile l'ideazione, nel lungo periodo, di sistemi sintetici bioreattivi non solo idonei al trasporto intracellulare di macromolecole a scopo terapeutico [7], ma anche capaci di autoregolarsi, dando vita a nanostrutture costituite da biosensori accoppiati a meccanismi di trasporto [8]. La progettazione di supporti nanostrutturati (ad esempio, tessuti biologici artificiali) sensibili potrebbe, inoltre, consentire la rilevazione immediata e il controllo nel tempo del manifestarsi di fenomeni degenerativi, impedendo il diffondersi del cancro, delle malattie neurovegetative, cardiovascolari, polmonari, oculari ed altre ancora.

Di fronte ad un panorama così invitante, non mancano, sempre in letteratura, riflessioni più prudenti. L'alto rapporto superficie/massa, le dimensioni "atomiche" e la facilità con cui le nanoparticelle possono assorbire e veicolare altre sostanze: proprio le caratteristiche che rendono attraenti i nanomateriali, suggeriscono anche una certa prudenza nell'implementazione in campo biomedico. Infatti, se l'estrema penetrabilità delle nanoparticelle costituisce il segreto delle loro potenzialità, non vanno sottovalutati i rischi connessi alla nano-dimensione, visto che da più parti si sottolinea come non siano ancora chiare le possibili interazioni tra le nanoparticelle

e l'organismo umano. Poco conosciuti, ad oggi, sono gli effetti che materiali delle dimensioni paragonabili a quelle di un atomo hanno sull'organismo umano: e quel poco che si sa, pur essendo estremamente promettente sul piano delle possibili applicazioni, appare non del tutto rassicurante in rapporto alla possibilità di effetti collaterali indesiderati, anche gravi.

Viene replicato che l'uso di sostanze a dimensioni sub-microniche (al di sotto del micron, quindi su scala nanometrica) nell'industria farmaceutica ha da tempo dimostrato il grado di interazione con i sistemi biologici e ha permesso di stabilire le prime regole di sicurezza in materia. Sono però soprattutto gli studi più recenti sulle polveri ultrasottili (quelle dalle dimensioni inferiori al decimo di micron), e in particolar modo quelli relativi alle frazioni più piccole di queste classi, a destare le maggiori preoccupazioni e ad orientare il percorso delle prime indagini specifiche. Le polveri ultrafini derivate dalla combustione del carbone, il nerofumo, il particolato dei motori diesel ed i fumi di saldatura: sono questi i materiali contenenti significative frazioni dalle dimensioni dell'ordine dei nanometri sui quali si hanno già buone conoscenze relative ai loro effetti avversi sulla salute (anche se alcuni di tali materiali, considerati per lo più inquinanti indesiderati, spesso non sono sottoposti a test specifici). Alle sostanze elencate, e considerate pericolose, si aggiungono poi materiali espressamente prodotti e già commercializzati: creme protettive solari a base di biossido di titanio, vetri autopulenti e isolanti (anch'essi a base di TiO_2), materiali per favorire e prolungare alcuni processi catalitici, nanotubi metallici semiconduttori, pigmenti e toner al nerofumo, filler contenenti silicati amorfi, nanoparticelle organiche utilizzate nell'industria farmaceutica ed altri ancora. Non risulta che questi materiali vengano considerati pericolosi. Occorre, tuttavia, riportare anche ulteriori affermazioni. I nanomateriali già di larga

produzione (o “bulk NP”, ove NP sta per Nano Particles), sono più noti e più sperimentati (anche per quanto riguarda i potenziali effetti avversi) rispetto agli “engineered NP” (Nanoparticles). Molto avanzate sono tuttavia, tra quest’ultimi, le conoscenze relative ai nanotubi, originariamente considerati quali varietà di fullereni, ma rivelatisi anche curiosità morfologiche nell’ambito dei particolati naturali del carbone. Sono specialmente i nanotubi, e le loro potenziali applicazioni (persino come vere e proprie attrezzature per operare nell’ultrasensibile), a generare i rischi meno noti e potenzialmente più temibili [9]. La principale preoccupazione segnalata è che, come è già stato dimostrato in altri ambiti, materiali non tossici sotto forma di particelle abbastanza grandi possono risultare dannosi alla dimensione nanometrica. Che la dimensione delle particelle inalate rilevi è ormai un fatto noto. Alcune famigerate polveri sottili, frutto della combustione di benzina e gasolio, che costituiscono uno degli elementi principali dell'inquinamento urbano, si sa già che più sono piccole, più sono dannose. Le PM 2,5 (ove PM sta per “Particulate Matter, materiale particolato”), con diametro inferiore a 2,5 micron, producono effetti peggiori delle PM 10: raggiungono infatti le parti più profonde dei polmoni e sembrano in grado di causare tumori. Se, come sembra, l'effetto biologico dipende dalla superficie esposta, a parità di dose più le particelle sono piccole, maggiore è il pericolo. Un tossicologo della Nasa, Chiu-Wing Lam, ha studiato l'effetto dei nanotubi di carbonio, molecole scoperte all’inizio degli anni Novanta del secolo passato, che si prevede daranno materiali cento volte più resistenti e sei volte più leggeri dell'acciaio, oggi prodotti solo in piccole quantità. Instillando nei polmoni di topi una sospensione di nanotubi aggregati, operazione considerata non proprio equivalente all'inalazione, ma più facile da eseguire in modo controllato, gli animali hanno avuto la stessa reazione di irritazione causata dalla polvere. Quando i nanotubi sono stati somministrati sotto forma di particelle

separate, nei polmoni si sono però verificate lesioni. I nanotubi sono inoltre particelle lunghe e sottili. Nel caso dell'amianto, la forma fibrosa è uno dei fattori più critici. Potrebbe essere lo stesso per i nanomateriali? Alcune ricerche condotte negli anni passati – e, secondo l'Associazione GreenPeace, ignorate dai media - avrebbero dato risultati preoccupanti: inalando una dose di nanotubi di 5 milligrammi per kg di peso corporeo, il 15 % degli animali è morto, ma non a causa della tossicità della sostanza. I nanotubi si sono aggregati fino a ostruire i bronchi dei ratti, che sono rimasti soffocati [10]. Il danno biologico può quindi dipendere, con effetti diversi, sia dalle dimensioni delle nanoparticelle, che dallo stato di aggregazione delle stesse. Altri studi hanno riguardato sistemi molecolari utilizzati per portare farmaci oltre la barriera ematoencefalica o all'interno delle cellule. Finora non sono stati osservati effetti dannosi, ma le ricerche in questi ambiti sono assai scarse. Il Center for biological and environmental nanotechnology della Rice University (Usa) è tra i principali laboratori dove si studia l'impatto ambientale. Qui si è osservato come le buckyball, molecole costituite da 60 atomi di carbonio, "viaggiano" sul suolo: sembra che, se riescono ad aggregarsi, e che vengano assorbite come qualunque altro composto organico essendo libere di disperdersi, penetrino nel terreno senza essere assorbite. Uno dei timori è che tali molecole possano così legarsi ad altri contaminanti, come pesticidi, e magari penetrare nell'organismo di vermi o altri animali, entrando nella catena alimentare.

Recentemente è stata prestata un'enorme attenzione scientifica nonché tecnologica e commerciale a sistemi nanostrutturati, in risposta alla sempre più impellente esigenza di disporre di nuovi materiali funzionali dotati di proprietà peculiari a seconda dell'obiettivo applicativo da raggiungere. Il controllo preciso e la manipolazione dei singoli atomi hanno infatti reso possibile la realizzazione di

strutture artificiali di dimensioni nanometriche con nuove proprietà estremamente interessanti: le nanostrutture rappresentano la frontiera del progresso della tecnologia dei materiali [11].

Una nanostruttura è costituita da un insieme di atomi le cui dimensioni in una, due o tre direzioni sono dell'ordine di grandezza del nanometro.

In tale contesto una nuova generazione di materiali avanzati è costituita da sistemi solidi multifasici metallo-polimero, in cui una delle fasi è costituita da nanostrutture, generalmente di natura metallica o semiconduttiva, introdotte in una matrice polimerica.[12]

Detta classe di materiali suscita particolare interesse in quanto ciascuna fase, ha una funzionalità specifica e le proprietà complessive del materiale derivano dalla combinazione di esse, con tutti i vantaggi applicativi che la possibilità di progettare e modulare le proprietà del materiale comporta.

Alcune interessanti proprietà di tali materiali derivano dall'incremento della superficie d'interfaccia relativamente al volume che li caratterizza [13]: essa, ha proprietà diverse da quelle del inner phase del materiale e quindi, un suo incremento influirà notevolmente sulle proprietà chimico-fisiche del materiale stesso.

Quando si riducono le dimensioni, fino a raggiungere quelle tipiche nanometriche dei cosiddetti clusters infatti, le proprietà magnetiche ed elettriche oltre che quelle ottiche cambiano radicalmente: a causa del basso numero di atomi presenti nel cluster medesimo e del suo volume ridotto, nella struttura elettronica si manifesta una discretizzazione dei livelli energetici che dipende dalle dimensioni del cluster, fenomeno denominato "quantum size effect" [14] dal quale dipenderanno

caratteristiche del tutto nuove e differenti da quelle tipiche del materiale di dimensioni ordinarie.

Tipicamente cluster metallici composti da 13 atomi, a temperatura ambiente, si comportano da non metalli, mentre le proprietà chimico-fisiche dei metalli bulk vengono riacquistate da cluster composti da 309 atomi.

Conviene ricordare che le prime testimonianze riguardanti l'utilizzo di nano particelle di metalliche risalgono all'antica Roma, anche se la natura ed i meccanismi chimico-fisici che ne regolano le proprietà rimasero assolutamente sconosciuti finché Faraday non ne affrontò lo studio sistematico nel XIX secolo.

Fu tuttavia l'avvento della microscopia a risoluzione sub-nanometrica e la convinzione visionaria delle enormi potenzialità delle nano strutture di Feynman, (celeberrima la sua conferenza nel 1959, nella quale dichiarò: "There is a plenty of rooms at the bottom"), che decretarono ufficialmente l'inizio dell'era delle nano strutture ed il conseguente immenso interesse da parte della comunità scientifica: si pensi che nel solo 2002, ad esempio, furono pubblicati più di 5000 articoli concernenti tematiche legate al "nano mondo". Una varietà di metalli nobili, oro ed argento in particolare, e semiconduttori, quando ridotti a sistemi costituiti da poche decine di atomi sottoposti a radiazione ad alta energia (i.e. radiazioni nella regione dell' ultravioletto UV) mostrano proprietà di fotoluminescenza ed assorbimento, ovvero sono capaci di emettere (assorbire) intensa luce colorata.

Tali risultati candidano tali materiali a sostituire ad esempio, i convenzionali fluorofluori organici, garantendo maggiore stabilità di emissione, eccellente purezza del colore, lunghezze di emissione ed assorbimento modulabili, solubilità in diversi solventi (alta processabilità), snellezza tecnologica per la realizzazione di dispositivi di elevate prestazioni. Tra gli innumerevoli campi di utilizzo e dispositivi realizzati

con nanostrutture ricordiamo: Dispersioni in matrici dielettriche: schermi per microonde; schermi per raggi-X trasparenti; plastiche ignifughe; biosensori; biosonde; dispositivi magneto-ottici ed elettroottici; filtri ottici; guide d'onda; materiali ad indice di rifrazione ultra basso/elevato; materiali antistatici; dispositivi ottici non lineari; polarizzatori ottici; membrane catalitiche; convertitori foto-termici; materiali fotoluminescenti; vernici antiradar; sensori ottici.

Sospensioni colloidali: fluidi magnetici; paste ed inchiostri conduttori; inchiostri magnetici; nuovi catalizzatori; liquidi di raffreddamento magnetici; agenti di contrasto per NMR, traccianti citochimici.

Super-reticoli 2D-3D: supporti di registrazione magnetici ad alta densità; sensori; reticoli di diffrazione.

Dispositivi per nano-elettronica: sensori magneto-resistivi; transistor a singolo elettrone. La [15] ad esempio, mostra un dispositivo recentemente realizzato: la bow-tie nanoantenna. Essa è costituita da due nanoprismi in oro, posizionati in modo che uno dei vertici del prisma sia prossimo al vertice dell'altro, opera come un'antenna ma, invece di amplificare onde radio, trae energia da un fascio di luce NIR costringendone il passaggio attraverso il gap che separa i prismi: ciò produce un'amplificazione del segnale che è centinaia di volte più intenso dell'onda che lo ha generato. Il dispositivo potrebbe rendere la possibilità di osservare e ottenere immagini ad alta risoluzione di oggetti nanometrici, come una molecola di DNA o nanotubi che, sarebbero inosservabili con i microscopi attualmente disponibili.

Si è detto che, le strutture complesse nanometriche, metallo-polimero sono costituiti da una matrice polimerica continua, nella quale sono disperse nanoparticelle. È di fondamentale importanza notare che le proprietà funzionali del materiale dipendono dalla microstruttura della fase dispersa (composizione, forma e dimensioni) e dalla

organizzazione spaziale all'interno della matrice polimerica , nonché dalle proprietà chimico-fisiche della matrice polimerica stessa.

Per quel che riguarda l'organizzazione spaziale delle particelle (guest-phase) nella matrice polimerica (host-phase) è necessario distinguere tra dispersione e distribuzione: la distribuzione descrive l'omogeneità spaziale di particelle nel campione, mentre la dispersione ne descrive il livello di agglomerazione (presenza di aggregati).

Particolare rilevanza tecnologica viene data alla realizzazione in situ dei nanocompositi metallo-polimero: l'ottenimento di una soluzione solida di polimero e di un precursore organometallico viene seguita generalmente da un trattamento termico grazie al quale avviene la nucleazione e crescita dei clusters in seno alla matrice polimerica: tale tipo di approccio permette di ottenere vantaggi dal punto di vista della processabilità; inoltre fenomeni di agglomerazione tipici delle particelle 'nude' vengono fortemente limitati. Se è vero inoltre che le proprietà della matrice polimerica entro la quale avviene la nucleazione e la crescita dei clusters sono funzionali alla modulazione della dimensione e forma delle particelle, è altresì vero che tale possibilità comporta la necessità di comprendere e gestire un nutrito numero di fenomeni legati essenzialmente alle interazioni polimero-particelle, che rimangono poco chiari e pertanto oggetto di studio. Da quanto detto emerge che il controllo delle proprietà delle nanoparticelle diventa una necessità assoluta per un'adeguata progettazione del nanocomposto. I parametri essenziali attraverso il monitoraggio e la modifica dei quali è possibile progettare ad hoc un sistema metallo-polimero sono:

- condizioni e metodologie di preparazione del nanocomposto la scelta del solvente, che interagisce con la superficie delle nanoparticelle;

- l'eventuale effetto passivante del polimero,
- le concentrazioni e il rapporto tra ammontare di polimero e quello di precursore,
- la temperatura,
- il tipo di precursore metallico da introdurre nella matrice polimerica, tenendo conto che in alcuni casi l'ammontare di precursore in relazione ai gruppi laterali del polimero può influenzare non solo la dimensione media delle nanoparticelle generate ma anche la loro forma.

Infatti il grado di idrofobicità e gli effetti sterici possono governare la diffusione del precursore nonché la possibilità di interazione con le catene polimeriche della matrice: ad esempio un alto grado di idrofobicità garantisce maggiori possibilità di interazione precursore-polimero.

La scelta del polimero da utilizzare come matrice in cui rendere possibile la nucleazione e crescita delle nanoparticelle è di importanza cruciale. Molti infatti sono i parametri che possono essere utilizzate per il controllo delle caratteristiche delle nanoparticelle: peso molecolare, lunghezza della catena e gruppi laterali, caratteristiche chelanti, proprietà di ingombro sterico. Inoltre la matrice polimerica stabilizza le dispersioni colloidali prevenendo fenomeni di aggregazione delle nanoparticelle, le protegge dalla deattivazione, ne favorisce la processabilità tecnologica migliorando proprietà come la solubilità e stabilità termica.

Il peso molecolare del polimero può controllare il grado di aggregazione delle particelle colloidali formate: tuttavia pesi molecolari troppo alti originano agglomerazione delle nanoparticelle in quanto favoriscono il bridging che può originarsi tra particelle vicine. Il peso molecolare infine è responsabile della diffusione delle particelle in seno al polimero essendo essa dipendente dalla

viscosità: alte viscosità possono controllare la crescita delle particelle favorendo in alcuni casi la crescita di cristalli singoli.

Proprietà templanti e reazioni di crosslinking limitano e dirigono la crescita delle particelle talvolta originando particelle di forme diverse da quella sferica: effetti dello stesso tipo si osservano con polimeri con gruppi laterali particolarmente affini dal punto di vista chimico alle superfici dei clusters in crescita: inoltre i gruppi laterali potrebbero fungere da centri di nucleazione mentre il backbone del polimero, generalmente anfifilico, governa le proprietà di stabilità delle particelle colloidali originatesi.

In tale ambito i polimeri maggiormente utilizzati sono l'acido polimetacrilico, polipropilene, polivinil pirrolidone PVP, polistirene PS, polimetilmetacrilato PMMA, polivinilcloruro PVC, polietilenglicole PEG, policarbonato PC, polivinilacetato PVAc, polivinil alcool PVA.

Il fascino delle tematiche di cui sopra, hanno dato spunto per il progetto di ricerca, i cui risultati ed osservazioni vengono riportati in questo lavoro di tesi: si è data enfasi in particolare a sistemi metallo-polimero, nella fattispecie particelle di oro ottenute in situ in varie matrici polimeriche, viste le innumerevoli opportunità applicative che essi offrono. Il progetto e le procedure sperimentali seguite hanno tenuto in particolare considerazione la snellezza tecnologica e l'applicabilità industriale dei prodotti ottenuti. Partendo dalla sintesi di un precursore organometallico, è facilmente possibile ottenere blend polimeriche per solution casting: un trattamento di annealing termico, in condizioni di temperatura costante ha permesso l'ottenimento di nano strutture in situ, dalle proprietà fisico-chimiche modulabili mediante scelta del polimero appropriato ed oculata regolazione dei parametri di processo.

I campioni ottenuti vengono caratterizzati dal punto di vista morfologico strutturale mediante microscopia elettronica a trasmissione ed analisi XRD; la compatibilità

chimico fisica dei materiali utilizzati, viene verificata mediante analisi calorimetrica (TGA, DSC). L'analisi spettrofotometrica VIS-NIR (Visibile e Vicino InfraRosso) permette di verificare la modulabilità delle proprietà ottiche dell'oro nanostrutturato: successivamente viene proposto un modello matematico di previsione e studio delle proprietà ottiche di nano particelle di qualsivoglia geometria [16].

Seguendo questo scenario e tenendo conto sia degli aspetti innovativi, che delle difficoltà che insorgono a livello di fabbricazione e di impatto ambientale, inteso sia come inquinamento che come compatibilità biologica, nel triennio di dottorato è stata condotta attività di ricerca scientifica di particolari strutture nanometriche volte alla ricognizione, mediante fenomeni fisici elettromagnetici, di differenti tessuti e fluidi biologici. Tutte le strutture che verranno mostrate sono frutto di un'attenta ricerca nella letteratura e sono tutte fisicamente realizzabili.

L'obiettivo del presente elaborato di tesi è volto ad illustrare l'attività di ricerca redatta nell'ambito bioelettromagnetico di nanostrutture volte alla diagnosi di particolari, tessuti, e fluidi biologici, nonché ad esplicitare altre attività svolte nel ciclo triennale della scuola dottorale. In particolare verranno illustrate alcune geometrie alla nanoscala che, propriamente progettate e, sotto determinate condizioni, sono in grado di fornire un notevole ausilio per l'analisi e il riconoscimento di alcune patologie del corpo umano. Essendo queste strutture, notevolmente versatili, possono essere impiegate nelle applicazioni più disparate.

Il presente elaborato è strutturato in tre capitoli:

- Nanoparticelle per applicazioni di biorilevamento.
- Strutture multistrato e multirisonanti alla nanoscala, piattaforme di multidetection per applicazioni biomediche.
- Ulteriori attività scientifiche svolte durante il ciclo triennale di dottorato.

Nel primo capitolo verranno presentate le nanostrutture metalliche e esplicitato il principio fisico alla base del rilevamento della variazione dell'indice di rifrazione della zona circostante. Saranno illustrati modelli analitici, che consentono il controllo e la predizione della risposta delle strutture. Verranno portati alcuni esempi di rilevamento di materiali biologici.

Nel secondo capitolo viene messa in evidenza un'altra peculiarità, di certo non meno importante, delle strutture sotto esame. Ovvero la capacità di essere utilizzate assieme, sia come array, sia a coppie con comportamento elettromagnetico controllato. Ovvero, portando con esso un contributo addizionale di accoppiamento in termini diagnostici, senza alcuno invece, di tipo indesiderato.

Nel terzo capitolo verranno affrontate ulteriori tematiche studiate e elaborate nel triennio della scuola dottorale. In particolare, verranno discussi alcuni aspetti, evidenziando i fattori chiave degli elaborati prodotti.

Più specificamente, verranno illustrati i seguenti argomenti:

- funzione diadica spettrale di Green;
- sensori a metamateriali per la diagnostica di patologie tissutali;
- nanoparticelle in grafene per comunicazioni wireless;
- tecniche di bonifica antinquinamento con utilizzo di nanoparticelle;

- analisi elettromagnetica della stimolazione intracranica.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI - Introduzione

- [1] K.D. Stephan, "Nanotechnology: Ethical and Social Implications," *IEEE Technology and Society Magazine*, vol. 33, No. 1, pp. 10-12, 2014.
- [2] E. Filova, F. Straka, T. Mirejovsky, J. Masin, and L. Bacàková, "Tissue-engineered heart valves," *Physiol. Res.*, vol. 58, pp. S142-S158, 2009.
- [3] Archivio ESF (European Science Foundation), Febbraio 2005.
- [4] S. Jain, D. G. Hirst, and O'Sullivan, "Gold nanoparticles as novel agents for cancer therapy," *The British Journal of Radiology*, vol. 85, pp. 101-113, 2012.
- [5] K. Chaudhury, V. Kumar, J. Kandasamy, and S. RoyChoudhury, "Regenerative nanomedicine: current perspectives and future directions," *International Journal of Nanomedicine*, vol. 9, pp. 4153-4167, 2014.
- [6] K. Takahashi, Q. Kong, Y. Lin, N. Stouffer, D. A. Schulte, L. Lai, Q. Liu, L.-C. Chang, S. Dominguez, X. Xing, G. D. Cuny, K. J. Hodgetts, M. A. Glicksman, and C.-L. Glenn Lin. "Restored glial glutamate transporter EAAT2 function as a potential therapeutic approach for Alzheimer's disease," *The Journal of Experimental Medicine*, vol.3, pp. 319-332, 2012.
- [7] L. Kou, J. Sun, Y. Zhai, and Z. He, "The endocytosis, and intracellular fate of nanomedicines: Implication for rational design," *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 8, No. 1, pp. 1-10, 2013.
- [8] M. Rahman, A: J. Saleh Ahammad, J.-H. Jin, S. J. Ahn, and J.-J. Lee, "A comprehensive Review of Glucose Biosensors Based on Nanostructured Metal-Oxides," *Sensors*, vol. 10, pp. 4855-4886, 2010.
- [9] G. Ciofani, V. Raffa, O. Vittorio, A. Cuschieri, T. Pizzorusso, M. Costa, and G. Bardi, "In vitro and in vivo biocompatibility testing of functionalized carbon nanotubes," *Methods in Molecular Biology*, vol. 652, pp. 67- 83, 2010.

- [10] D. B. Warheit, B. R. Laurence, K. L. Reed, D. H. Roach, G. A. M. Reynolds, and T. R. Webb, "Comparative Pulmonary Toxicity Assessment of Single-wall Carbon Nanotubes in Rats," *Toxicological Sciences*, vol. 77, pp. 117-125, 2004.
- [11] Y. Zhang, H. F. Chain, and K. W. Leong, "Advanced materials and processing for drug delivery: the past and the future," *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 65, No. 1, pp. 104-120, 2013.
- [12] L. Peponi, D. Puglia, L. Torre, L. Valentini, and J. M. Kenny, "Processing of nanostructured polymers and advanced polymeric based nanocomposites," *Materials Science and Engineering: Reports*, vol. 85, pp. 1-46, 2014.
- [13] H. Liu, Z. Yang, L. Meng, Y. Sun, J. Wang, L. Yang, J. Liu, and Z. Tian, "Three-Dimensional and Time-Ordered Surface-Enhanced Raman Scattering Hotspot Matrix," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 136, No. 14, pp 5332-5341, 2014.
- [14] X. Liu, Y. Wu, S. Li, Y. Zhao, C. Yuan, M. Jia, Z. Luo, H. Fu, and J. Yao, "Quantum-size-effect accommodation of gold clusters with altered fluorescence of dyes," *RSC Adv.*, vol. 5, pp.30610-30616, 2015.
- [15] E. M. Atie, Z. Xie¹, A. El Eter, R. Salut, D. Nedeljkovic, T. Tannous, F. I. Baida and T. Grosjean, "Remote optical sensing on the nanometer scale with a bowtie aperture nano-antenna on a fiber tip of scanning near-field optical microscopy," *Appl. Phys. Lett.*, vol. 106, pp. 151104, 2015.
- [16] X. Jiang, Q. Zeng, and A. Yu, "A self-seeding coreduction method for shape control of silver nanoplates," *Nanotechnology*, vol. 17, No. 19, pp. 4929, 2006.

CAPITOLO 1 - Nanostrutture per il biosensing

Negli ultimi anni la ricerca scientifica ha compiuto enormi sforzi e passi in avanti per comprendere le procedure atte allo sviluppo di dispositivi biomedicali. Essa, rappresenta il motore trainante per il progresso dei sistemi all'avanguardia alla nanoscala.

In questo grande insieme che ricoprono i sistemi nanometrici, le nanoparticelle metalliche, sono sotto notevole osservazione in virtù delle loro peculiarità derivanti dalle dimensioni e dalla ultrasensibilità che forniscono nella risposta del segnale elettromagnetico alle variazioni del mezzo circostante [1].

Se, la pulsazione del campo incidente (VIS-NIR) è pari alla frequenza propria di oscillazione degli elettroni del metallo, il campo elettromagnetico che interagisce con gli elettroni liberi del metallo di cui è composta la nanostruttura dà luogo a un'oscillazione collettiva che è risonante. Questa frequenza, anche detta frequenza di risonanza, è fortemente dipendente dalle caratteristiche elettromagnetiche, dalla dimensione, dalla forma delle nanoparticelle stesse nonché dalle proprietà del dielettrico che le circonda. In tali condizioni operative il campo elettrico in prossimità della nanoparticella è fortemente intensificato e localizzato (fenomeno della Risonanza Plasmonica di Superficie Localizzata - LSPR). Ciò rende tali particelle adatte per applicazioni in ambito medico sia di tipo diagnostico che terapeutico. La letteratura fornisce informazioni dettagliate riguardo il loro possibile utilizzo nelle applicazioni di: ablazione fototermica per la distruzione selettiva di cellule tumorali [2], per l'analisi del DNA [3], e come mezzo di contrasto per l'intensificazione dello Spettro Raman [4].

Considerando che le attuali tecniche di sintesi delle nanoparticelle consentono di realizzare strutture dalle forme diverse da quella sferica [5], l'attività di ricerca è stata indirizzata sullo studio di particolari nanoparticelle caratterizzate da peculiari proprietà elettromagnetiche che possano essere di interesse per il progetto di dispositivi diagnostici ultrasensibili; tutto questo manipolando la geometria della struttura, i parametri geometrici e il materiale o i materiali di cui essa è composta.

Si è proceduto quindi, nell'analisi delle proprietà ottiche di diverse tipologie di nanoparticelle, sviluppando una modellistica elettromagnetica che permetta di predirne il comportamento. Tali modelli sono stati confrontati con simulazioni numeriche di tipo full-wave, con codici sviluppati basandosi sul Boundary Element Method e con valori sperimentali ricavati dalla letteratura tecnica.

1.1 FENOMENO ELETTROMAGNETICO

Le nanoparticelle presentano proprietà ottiche interessanti che sono determinate dalle dimensioni, dalla forma, dallo stato di aggregazione e dalla loro composizione [6]. Sono caratterizzate da assorbimenti molto intensi nella regione dell'UltraVioletto (UV), del Visibile (Vis) e del Vicino InfraRosso (NIR), da cui deriva spesso un'intensa colorazione. Tale fenomeno è da attribuirsi alle interazioni tra la radiazione elettromagnetica incidente e gli elettroni della banda di conduzione del metallo [7].

A tali frequenze, le nanoparticelle hanno una dimensione estremamente più piccola rispetto alla lunghezza d'onda del campo elettromagnetico incidente (Visibile-Vicino Infrarosso) e quindi si può considerare che tutti gli elettroni confinati sulla nanoparticella vedano lo stesso valore di campo elettromagnetico ad un determinato istante di tempo (approssimazione quasi statica) [8]. Lo spostamento della nube di

elettroni sotto l'effetto del campo elettrico porta alla distribuzione di cariche superficiali. Le cariche complessivamente positive associate ai nuclei e agli elettroni legati degli atomi metallici vengono attratte in verso opposto alle cariche negative associate agli elettroni liberi (Figura 1.1).

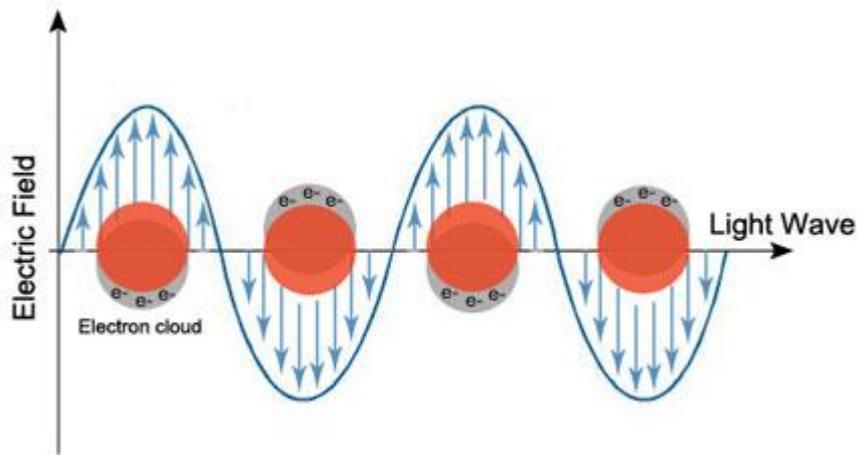


Figura 1.1: Oscillazione delle cariche libere presenti nel metallo in seguito all'illuminazione del campo elettromagnetico [9].

L'idea è quella di determinare le condizioni per cui la “nuvola di elettroni” può entrare in risonanza con la radiazione incidente.

Considerando che gli elettroni subiscono una forza di richiamo in contrasto con il campo esterno applicato è possibile descrivere la posizione x di un elettrone posto in un campo elettrico oscillante nell'approssimazione quasi-statica con la seguente equazione differenziale del secondo ordine:

$$m_e \frac{d^2 x}{dt^2} + m_e \Gamma \frac{dx}{dt} + K \chi = q\mathbf{E} \quad (0.1)$$

La soluzione dell'equazione differenziale è la seguente:

$$\chi = \frac{q\mathbf{E}}{m_e} \sqrt{\frac{1}{(\omega_r^2 - \omega^2 - j\Gamma\omega)}} e^{j\varphi}. \quad (0.2)$$

L'ampiezza di χ raggiunge il massimo per $\omega \rightarrow \omega_r$ per cui si ha il fenomeno della risonanza.

Questo è un modello meccanico che fa ben comprendere come sia possibile che la radiazione elettromagnetica incidente induca il cosiddetto fenomeno di Risonanza Plasmonica Localizzata di Superficie (LSPR) provocando un'intensificazione locale del campo.

Tuttavia, per stimare in maniera quantitativa il processo di estinzione (diffusione e assorbimento) nell'interazione radiazione elettromagnetica/nanoparticella, è necessario risolvere in maniera analitica e completa di condizioni al contorno le equazioni di Maxwell.

La soluzione per via chiusa delle equazioni di Maxwell è stata operata da Gustav Mie nel 1908 per strutture di forma sferica [10]. In realtà visti i recenti sviluppi delle tecnologie e la disponibilità di nanoparticelle dalle forme più disparate sono stati sviluppati algoritmi numerici/modelli matematici che permettono, teoricamente, la risoluzione approssimata delle equazioni di Maxwell per qualsiasi geometria delle nanoparticelle.

Le soluzioni analitiche studiate e proposte nell'ambito dell'attività di ricerca sono basate sull'approssimazione quasi-statica.

In tali condizioni operative è possibile correlare le proprietà elettromagnetiche macroscopiche in termini di costanti dielettriche della nanoparticella e del mezzo elettromagnetico circostante con la polarizzabilità della nanoparticella attraverso la seguente espressione [11]:

$$\bar{\alpha} = V \varepsilon_e \sum_{l=1}^3 \frac{\varepsilon_i - \varepsilon_e}{\varepsilon_e + L_l (\varepsilon_i - \varepsilon_e)} \bar{u}_l \bar{u}_l \quad (0.3)$$

dove: V rappresenta il volume della nanoparticella; ε_i ed ε_e rappresentano rispettivamente la permittività dielettrica della nanoparticella e del mezzo circostante; \bar{u}_l rappresentano i vettori unitari nelle direzioni principali del sistema di riferimento; L_l rappresentano le tre componenti della corrispondente diade di depolarizzazione $\bar{L} = L_1 \bar{u}_1 \bar{u}_1 + L_2 \bar{u}_2 \bar{u}_2 + L_3 \bar{u}_3 \bar{u}_3$.

La valutazione della diade di depolarizzazione tiene conto della forma della nanoparticella ed è definita come:

$$\bar{L} = \oint \frac{\mathbf{n} \mathbf{u}_r'}{4\pi |\mathbf{r}' - \mathbf{r}|^2} dS' \quad (0.4)$$

dove l'integrazione è su tutta la superficie che racchiude il volume della nanoparticella, \mathbf{n} è il vettore unitario normale alla superficie orientato verso l'esterno del volume della nanoparticella variabile rispetto al punto di integrazione, \mathbf{r}' rappresenta il vettore posizione relativo al punto di integrazione, \mathbf{r} è il vettore di posizione del punto di campo interno alla superficie.

Il vettore $\mathbf{u}_r' = (\mathbf{r}' - \mathbf{r}) / |\mathbf{r}' - \mathbf{r}|$ rappresenta un vettore unitario orientato dal punto di campo al punto di sorgente. La diade di polarizzazione è simmetrica con traccia unitaria [12].

Molto spesso per la modellistica elettromagnetica e per le relative applicazioni in bioelettromagnetismo è di notevole importanza la risposta elettromagnetica delle strutture sotto una particolare condizione del campo incidente. Assumendo tipicamente il campo elettromagnetico incidente come un'onda piana avente il

campo elettrico \mathbf{E} parallelo ad un asse geometrico della nanoparticella è sufficiente valutare una sola componente scalare del fattore di depolarizzazione per la valutazione della risposta elettromagnetica.

In simili circostanze, per la risoluzione del problema elettromagnetico è d'interesse il calcolo di una sola componente scalare della diade di polarizzabilità e quindi il calcolo della seguente espressione:

$$\alpha_l = V \varepsilon_e \frac{\varepsilon_i - \varepsilon_e}{\varepsilon_e + L(\varepsilon_i - \varepsilon_e)} \bar{u}_l \bar{u}_l \quad (0.5)$$

Essendo \bar{u}_l il vettore unitario parallelo alla direzione di oscillazione del campo elettrico incidente.

Dalla valutazione dell'espressione della polarizzabilità è possibile agevolmente calcolare lo spettro di assorbimento (C_{abs}) e di diffusione (C_{sca}) sotto l'ipotesi di eccitazione elettromagnetica di tipo onda piana polarizzata con campo elettrico oscillante parallelamente all'asse \bar{u}_l attraverso le seguenti espressioni [13]:

$$C_{abs} = k \operatorname{Im}[\alpha_l] \quad (0.6)$$

$$C_{sca} = \frac{k^4}{6\pi} |\alpha_l|^2 \quad (0.7)$$

dove $k = 2\pi n / \lambda$ è il numero d'onda, λ è la lunghezza d'onda del campo incidente e $n = \sqrt{\varepsilon_e}$ rappresenta l'indice di rifrazione del mezzo dielettrico circostante la nanoparticella. Il termine $\operatorname{Im}[\alpha_l]$ rappresenta la parte immaginaria della polarizzabilità. Lo spettro di estinzione della radiazione elettromagnetica (C_{ext}) può esser visto come la somma dei due processi di assorbimento e diffusione appena descritti e valutabile attraverso l'espressione $C_{ext} = C_{abs} + C_{sca}$.

1.2 NANOPARTICELLA CONICA

Nella continua ricerca di strumenti diagnostici ultra-sensibili per il rilevamento di composti organici, in [14] è stato proposto un sensore basato su nanoparticelle coniche per il rilevamento della concentrazione di emoglobina in soluzione liquida (Figura 1.2). L'emoglobina è una proteina contenente quattro atomi di ferro, fondamentali per il trasporto dell'ossigeno dai polmoni ai vari tessuti corporei. La stessa molecola, inoltre, si fa carico di veicolare una parte dell'anidride carbonica dai tessuti che l'hanno prodotta ai polmoni. La misura della concentrazione di tale proteina è molto importante in quanto valori alti e bassi rispetto alla norma si proiettano in valori alti e bassi dell'ematocrito che possono essere molto pericolosi: valori elevati sono associati ad un sangue troppo denso e che di conseguenza incontra maggiori difficoltà nel suo percorso.

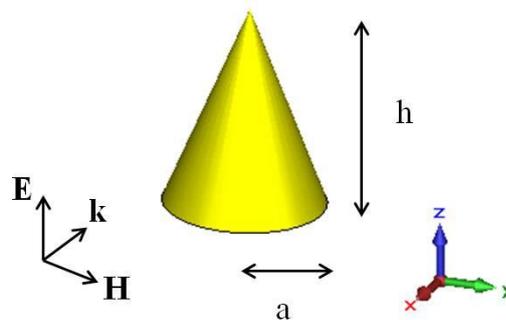


Figura 1.2: Geometria della nanoparticella conica con $a=20nm$; $h=100 nm$ [14].

In tali circostanze il cuore, deve quindi contrarsi con forza maggiore per vincere le resistenze periferiche ed imprimere al sangue una notevole pressione. Per questo motivo un ematocrito troppo alto può peggiorare patologie cardiache preesistenti e vincere la resistenza dei vasi causando, per esempio, una pericolosissima emorragia cerebrale. Un elevato ematocrito favorisce anche la formazione di coaguli di sangue

(trombi), che possono andare ad occludere vasi importanti, con tutte le conseguenze negative del caso (infarto e ictus nei casi più gravi). Al contempo un basso valore di ematocrito può portare pallore, debolezza, cefalea, diminuzione della vista, malessere e facile affaticamento.

In [14] è stata studiata una struttura a forma conica in approssimazione quasi statica. In particolare, la generica espressione analitica della polarizzabilità della nanoparticella dipende dalla geometria della struttura, dalle sue proprietà metalliche e dalla permittività del dielettrico circostante. La struttura è eccitata da un'onda piana che ha il campo elettrico e vettore di propagazione, orientati come illustrato in Figura 1.2. Nella stessa figura sono illustrati i parametri della geometria considerata. Essa rappresenta la singola cella di un array planare.

Allo scopo di studiare le proprietà elettromagnetiche della nanoparticella sono state considerate alcune assunzioni:

- La particella è considerata “elettricamente piccola”; questo perché le sue dimensioni sono molto più piccole della lunghezza d'onda operativa [15]. Conseguentemente, il comportamento risonante può essere studiato nei termini dell'approccio cosiddetto quasi statico.
- La particella è considerata omogenea e il mezzo dielettrico circostante è omogeneo isotropico e non assorbitore.

Sotto queste condizioni le proprietà ottiche risonanti delle nanoparticelle possono essere valutate dall'espressione della polarizzabilità. E' ben risaputo [16] che, la componente lungo la direzione dell'asse z della polarizzabilità (nel caso di approccio quasi-statico), può essere espressa nel seguente modo:

$$\alpha_z = V \epsilon_e \frac{\epsilon_i - \epsilon_e}{\epsilon_e + L_z (\epsilon_i - \epsilon_e)} \quad (0.8)$$

dove V è il volume della particella, ϵ_e la permittività del mezzo dielettrico circostante, ϵ_i è la permittività delle inclusioni dielettriche e L_z è il fattore di depolarizzazione. Come mostrato nella formula (1.8) le proprietà elettromagnetiche dell'inclusione sono fortemente dipendenti dai parametri geometrici (V e L), dalle proprietà del metallo (ϵ_i) e del mezzo circostante (ϵ_e).

Considerando ora che la permittività delle inclusioni è descritta dal modello di Drude attraverso la seguente espressione:

$$\epsilon_i = \epsilon_\infty - \frac{\omega_p^2}{\omega^2 - j\omega\gamma} \quad (0.9)$$

essendo ϵ_∞ la permittività alla frequenza limite, $\omega = 2\pi f$ la frequenza angolare, ω_p la frequenza di plasma e γ la frequenza di collisione.

Queste particelle sono immerse in un mezzo circostante dispersivo con permittività ϵ_e . E' ben noto che la polarizzabilità dipolare α è massimizzata (la nanoparticella è alle condizioni di risonanza) quando il denominatore va a zero sia con la parte immaginaria che con quella reale [17]. Inserendo la (1.9) nell'espressione generale della polarizzabilità (1.8) il comportamento risonante della nanoparticella è raggiunto quando:

$$a_4 f^4 + a_2 f^2 + a_0 = 0 \quad (0.10)$$

dove f è la frequenza risonante con:

$$\begin{aligned}
 a_4 &= 16\pi^4 [(L-1)\epsilon_e - L\epsilon_{\Psi}]^2 \\
 a_2 &= \gamma^2 \frac{a_4}{4\pi^2} + 8\pi^2 \sqrt{a_0} \\
 a_0 &= L_z^2 \omega^4
 \end{aligned} \tag{0.11}$$

Ottenendo le condizioni della lunghezza d'onda di risonanza corrispondenti:

$$\lambda = c \frac{\sqrt{\frac{\sqrt{a_2^2 - 4a_0 a_4} - a_2}{a_0}}}{\sqrt{2}} \tag{0.12}$$

Usando la (1.12) è possibile predire come i parametri geometrici ($L_z(a, h)$), le proprietà elettromagnetiche del metallo (ϵ_{∞} e γ) e il dielettrico circostante. Per descrivere il comportamento elettromagnetico delle nanoparticelle è necessario valutare le proprietà dello spettro di estinzione elettromagnetico, in termini di scattering e assorbimento. La valutazione separata di scattering e assorbimento è cruciale per capire perché certe strutture sono preferite ad altre per quelle specifiche applicazioni. In altre parole, valutando le proprietà dello spettro di estinzione attraverso la sua espressione chiusa, è possibile correlare le proprietà elettromagnetiche delle nanoparticelle con le loro caratteristiche geometriche. Tutto questo allo scopo di descrivere il suo comportamento risonante in termini di lunghezza d'onda, ampiezza e larghezza di banda. La soluzione elettromagnetica analitica esiste solo per un numero ristretto di geometrie: per la sfera, per il cilindro [18] e per il cubo [19] la polarizzabilità è legata all'assorbimento e allo scattering attraverso le espressioni, (1.6) e (1.7) rispettivamente. Allora, attraverso la stessa procedura condotta in [13] e considerando la polarizzazione del campo elettrico e la

geometria della particella, i modelli analitici di cross-section dello scattering e dell'assorbimento sono stati sviluppati e riportati qui rispettivamente:

$$C_{\text{abs}} = k \frac{\pi h a^2}{3} \text{Im} \left[\frac{\epsilon_e (\epsilon_i - \epsilon_e)}{\epsilon_e + L_{\text{cone}} (\epsilon_i - \epsilon_e)} \right] \quad (0.13)$$

$$C_{\text{sca}} = \frac{k^4}{6\pi} \left| \frac{\left(\frac{\pi h a^2}{3} \right) \epsilon_e (\epsilon_i - \epsilon_e)}{\epsilon_e + L_{\text{cone}} (\epsilon_i - \epsilon_e)} \right|^2 \quad (0.14)$$

dove L_{cone} vale:

$$L_{\text{cone}} = \frac{1}{2} \left(1 - \frac{1}{\sqrt{4 \frac{a^2}{h^2} + 1}} \right). \quad (0.15)$$

In Figura 1.3 vi è raffigurato il confronto fra il modello analitico e quello numerico dello spettro di estinzione della particella.

In particolare:

- per la nanoparticella d'oro, i valori sperimentali della funzione della permittività complessa sono stati raccolti da [21].
- il mezzo circostante è supposto essere vuoto.

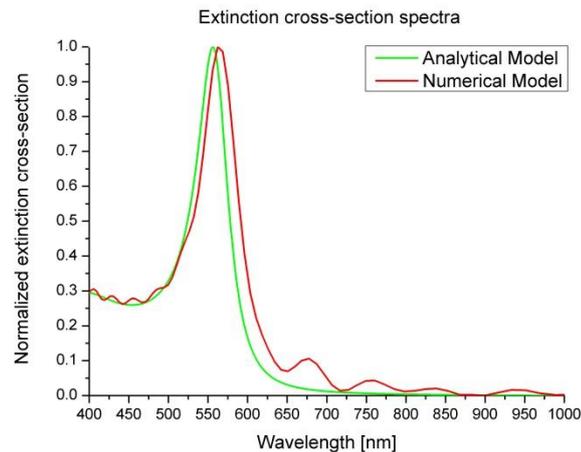


Figura 1.3: Confronto in termini di variazione della lunghezza d'onda rispetto all'indice di rifrazione, fra il modello analitico e quello numerico [14].

Il modelli analitici proposti sono stati verificati attraverso il confronto con le simulazioni numeriche full-wave e i valori sperimentali presenti in letteratura delle nanoparticelle coniche d'oro [22], argento [23] e rame [24] sono stati valutati e riportati al variare dei parametri geometrici (Tabella 1.1). L'analisi ha riportato un buon accordo dei dati di tutte e tre le geometri. Gli errori relativi sono espressi nel seguente modo:

$$E_{a-n} = \frac{\lambda_{\text{analitico}} - \lambda_{\text{numerico}}}{\lambda_{\text{numerico}}} \quad (0.16)$$

$$E_{a-e} = \frac{\lambda_{\text{analitico}} - \lambda_{\text{sperimentale}}}{\lambda_{\text{sperimentale}}} \quad (0.17)$$

Il passo successivo è stato quello di valutare la sensibilità delle nanoparticelle coniche, comunemente definita $S = \Delta\lambda / \Delta n$ espressa in nm/RIU (Indice di Rifrazione Unitario). Tipicamente, se il range della variazione dell'indice di rifrazione è sufficientemente ridotto, entrambi i risultati numerici (Figura 1.4) e

Tabella 1.1: Confronto fra le frequenze di risonanza dei valori analitici, numerici e sperimentali per le nanoparticelle d'oro, argento e di rame [14].

Particella	Dimensione[nm]	Lunghezza d'onda di risonanza (λ [nm])			$E_{a-n}(\%)$	$E_{a-e}(\%)$
		Valori analitici	Valori numerici	Valori sperimentali		
Oro	a=45, h=25	540	570	550	5.263	1.818
	a=45, h=50	560	590	570	5.085	1.754
	a=45, h=100	620	650	610	4.615	1.639
Argento	a=28, h=93	650	670	650	2.985	0
	a=46, h=100	580	600	586	3.333	1.024
	a=70, h=115	582	610	588	4.590	1.020
Rame	a=190, h=20	750	780	764	3.850	1.83
	a=190, h=40	720	740	713	2.70	0.98
	a=190, h=60	660	700	685	5.71	3.65

le simulazioni full-wave (Figura 1.5) sottolineano come la relazione tra l'ingresso e l'uscita, quindi fra indice di rifrazione e posizione della lunghezza d'onda di risonanza, può essere considerata lineare. Come test attorno alla nanoparticella, è stato scelto un materiale con indice di rifrazione variabile nel range 1-3. In Tabella 1.2 invece, sono comparati i valori analitici, numerici e sperimentali per le nanoparticelle coniche d'oro, d'argento e di rame.

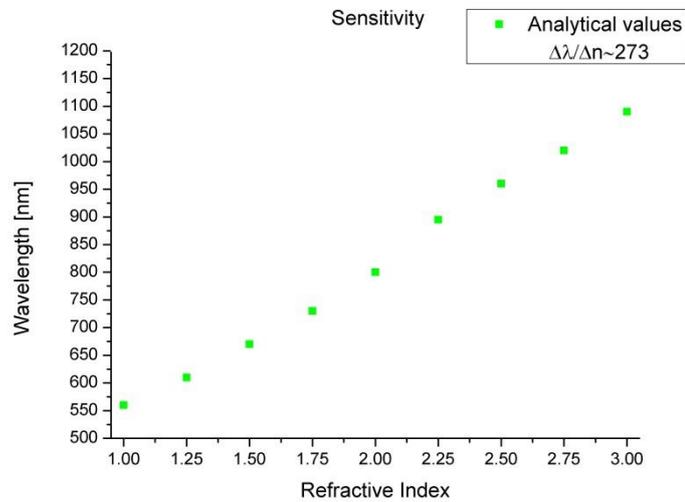


Figura 1.4: Variazione della lunghezza d'onda di risonanza in funzione dell'indice di rifrazione del mezzo circostante ($a=20nm$; $h=20nm$, nanoparticella d'oro): valori analitici [14].

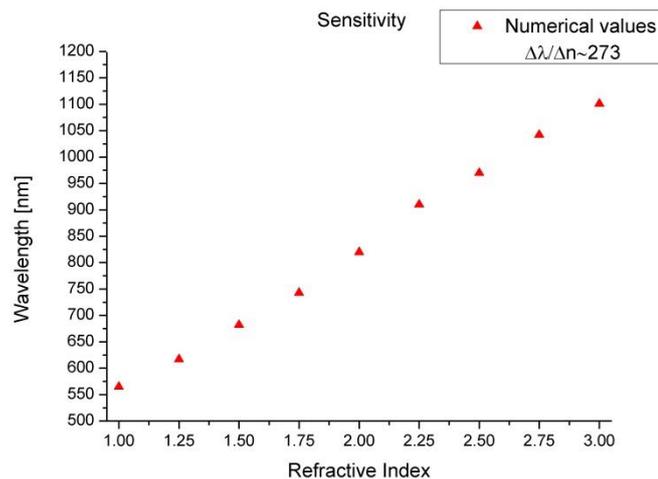


Figura 1.5: Variazione della lunghezza d'onda di risonanza in funzione dell'indice di rifrazione del mezzo circostante ($a=20nm$; $h=20nm$, nanoparticella d'oro): risultati ottenuti con simulazioni full-wave [14].

Tabella 1.2: Confronto dei valori di sensibilità di nanoparticelle coniche d'argento, oro, e rame per differenti valori analitici, numerici e sperimentali [14].

Particella	Sensibilità [nm/RIU]		
	Sensibilità Analitica	Sensibilità Numerica	Sensibilità Sperimentale
Oro	300	275	239
Argento	200	210	197
Rame	280	250	200

Lo scopo dell'elaborato [14] è quello di progettare un array di nanoparticelle coniche come piattaforma di sensing per il rilevamento di differenti patologie del sangue. Le proprietà dielettriche dei campioni biologici possono essere descritte attraverso la seguente espressione dell'indice di rifrazione complesso:

$$n_c = n_r + jk \quad (0.18)$$

Dove n_r è la parte reale e k è la parte immaginaria dell'indice di rifrazione del campione. Le sue proprietà elettromagnetiche sono legate alla parte reale e alla parte immaginaria dell'indice di rifrazione in funzione della frequenza. Le proprietà dielettriche dei tessuti e la loro risposta in frequenza sono i risultati delle interazioni tra la radiazione elettromagnetica e i loro elementi costitutivi a livello molecolare e cellulare. Queste variazioni implicano significativi cambiamenti nelle loro proprietà elettromagnetiche. E' ben risaputo che le patologie ematologiche inducono nei globuli rossi del sangue, cambiamenti meccanici, biochimici e strutturali [25]. Le variazioni strutturali implicano significativi cambiamenti nelle proprietà

elettromagnetiche delle cellule. Alle frequenze ottiche, l'indice di rifrazione di differenti tipi di globuli rossi differisce nella parte reale e immaginaria. Di conseguenza, attraverso la misura della permittività del campione sotto studio, è possibile rilevare queste differenze. La piattaforma di sensing, attraverso la quale avvengono queste misure è mostrata in Figura 1.6.

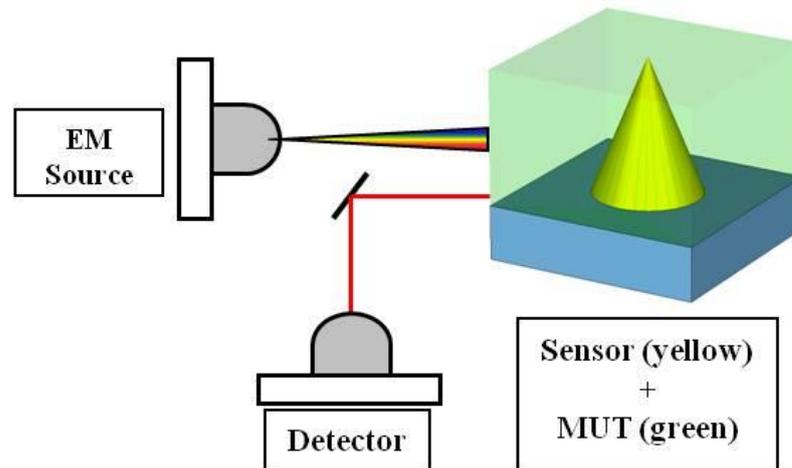


Figura 1.6: Piattaforma di sensing [14].

Il sensore, senza uno specifico campione da testare (MUT – Material Under Test), ha una specifica frequenza di risonanza. Quando invece il materiale è posizionato il sistema sensore-campione (Sensor-MUT) è illuminato da un campo elettromagnetico. Il sensore, costituito dalla nanoparticella (in giallo), è in diretto contatto con il campione biologico (in verde chiaro). In questa configurazione, le proprietà elettromagnetiche del campione biologico giocano un ruolo fondamentale nella variazione effettiva della permittività totale e delle proprietà di scattering della piattaforma di sensing. Il segnale rilevato (lo Scattering Cross-Section) avrà la posizione della lunghezza d'onda di risonanza, l'ampiezza e la larghezza di banda dipendente dalle caratteristiche elettromagnetiche del sistema globale (Sensor-MUT). In particolare, questo sensore è composto da nanoparticelle coniche disposte

in una configurazione ad array, poggiate su un substrato di SiO_2 ($\epsilon_{\text{SiO}_2} = 2.08$) come mostrato in Figura 1.6. La possibilità di implementare coni metallici su uno strato dielettrico piatto è presente in letteratura: nanolitografia e evaporazione a fascio di elettroni [26] e nanostrutture per le celle solari [27].

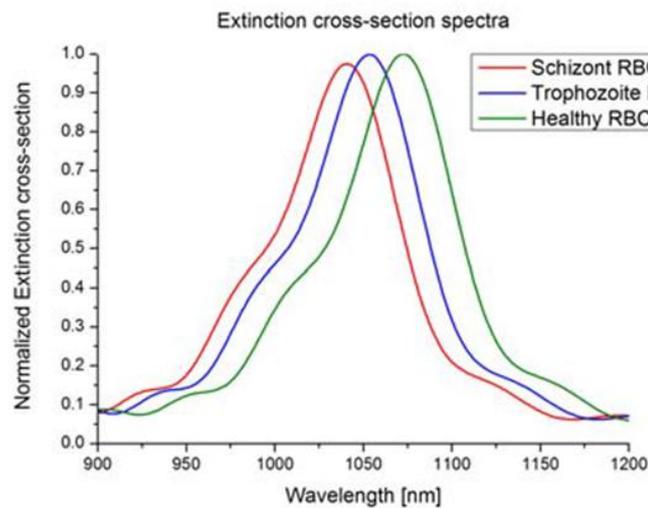


Figura 1.7: Spettro della Scattering Cross-Section per differenti cambiamenti strutturali dei globuli rossi ($a=20\text{nm}$; $h=100\text{nm}$) [14].

Utilizzando i modelli sopracitati, è stata progettata una piattaforma di sensing con lunghezza d'onda di risonanza compresa fra 900 e 1220 nm . Per descrivere il comportamento elettromagnetico del campione biologico considerato, sono stati utilizzati i modelli dell'indice di rifrazione presenti in letteratura [28]. Le proprietà dei coefficienti di scattering del sensore cambiano la loro posizione in funzione delle differenti strutture dei globuli rossi (Figura 1.7). In questo modo, attraverso le misure dell'indice di rifrazione, il sensore è in grado di rilevare le modificazioni strutturali dei globuli rossi, permettendo, attraverso le misure dell'indice di rifrazione, di rilevare differenti patologie del sangue. La Figura 1.6 riporta le differenti risposte del sensore ai cambiamenti strutturali dei globuli rossi presenti

nei campioni sotto test. Grazie allo shift della lunghezza d'onda di risonanza, la struttura risponde e segnala queste variazioni.

1.3 NANOPARTICELLE BICONICHE TRONCATE

Lo scopo di questo paragrafo è quello di mettere in luce un'ulteriore peculiarità delle strutture nanometriche. In particolare, si vuole dimostrare le migliorie in termini di prestazioni che hanno queste strutture quando utilizzate in configurazioni a coppia.

Il lavoro prodotto in [29] utilizza gli stessi principi affrontati finora, ma gode di un ulteriore aspetto innovativo.

Il colesterolo è il componente più presente nelle cellule eucariocite della membrana del plasma e giocano un ruolo fondamentale nel mantenimento della fluidità ed integrità della membrana [30]. E' ben risaputo che elevati livelli di colesterolo presenti nella membrana lipidica possono essere associati alla fase iniziale dei tumori [31]. Per esempio, le cellule cancerose della mammella e della prostata contengono alti valori di colesterolo. Le maggiori ragioni sono che:

- le cellule cancerose tendono ad accumulare colesterolo nelle loro membrane cellulari per facilitare il proprio sviluppo.
- Alti livelli di colesterolo attivano molti segnali delle proteine come la proteina della chinasi B (PKB).
- Ecco quindi come i risultati indicano l'importanza della valutazione delle concentrazioni di colesterolo della membrana lipidica.

La particella ideata per fungere da sensore dei parametri vitali suddetti consiste di due coni troncati messi su facce opposte illuminati da un'onda piana, avente il campo elettrico e il campo magnetico orientati come mostrato in Figura 1.8.

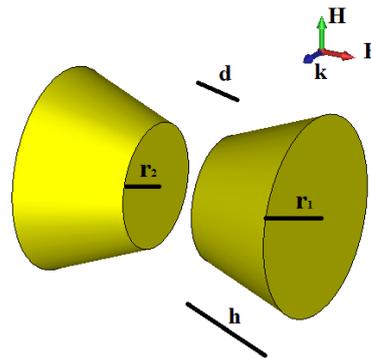


Figura 1.8: Geometria del sensore proposto [29].

Allo scopo di ottimizzare la struttura e massimizzare quindi le sue performance è stata condotta l'analisi della risposta elettromagnetica della struttura attraverso le simulazioni full-wave e variando alcuni parametri geometrici. Le assunzioni fatte nelle simulazioni di Figura 1.9a e 1.9b sono le seguenti:

- i valori sperimentali utilizzati sono riportati in [21];
- il mezzo circostante è supposto essere vuoto.

Attraverso quindi lo studio della risposta del sensore al variare dei parametri geometrici è stato possibile scegliere quelli ottimali in termini di prestazioni del sistema (Figura 1.9a, 1.9b, 1.9c).

La piattaforma di sensing considerata è rappresentata in Figura 1.10. Ecco consiste di una coppia di nanoparticelle biconiche poggiate su un substrato di silicio.

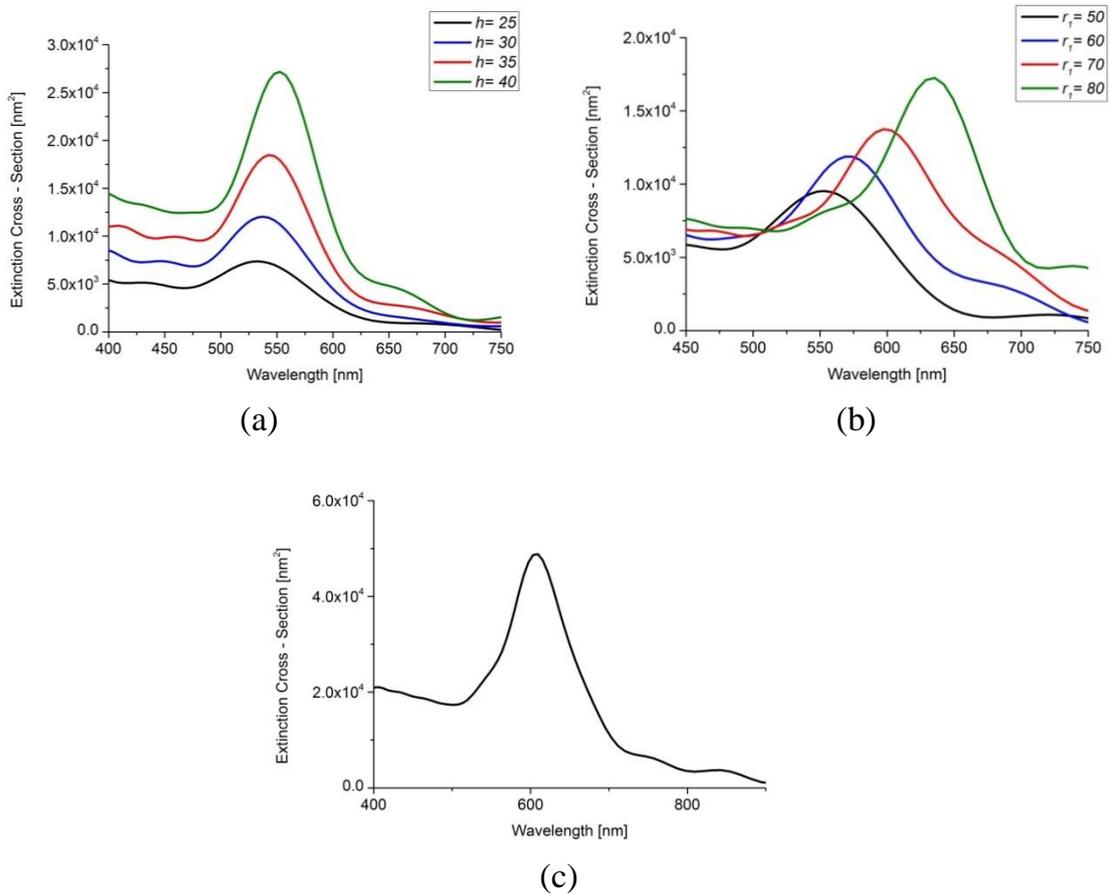


Figura 1.9: Spettro d'estinzione della Cross-Section per (a) $r_1=40$, $r_2=25$, $d=10$, $25 < h < 40$, (b) $50 < r_1 < 80$, $d=10$, $h=25$ and (c) $r_1=80\text{nm}$, $r_2=25\text{nm}$, $d=10\text{nm}$, $h=40\text{nm}$ [29].

In Figura 1.11 è rappresentata la distribuzione del campo elettrico vicino alla lunghezza d'onda di risonanza. La Figura 1.11 dimostra come la struttura concentra il campo nel gap presente fra i due coni e una piccola focalizzazione dovuta agli effetti delle punte. Per testare la sensibilità del dispositivo, sono stati utilizzati dei valori presenti in letteratura dell'indice di rifrazione di differenti concentrazioni di colesterolo [32]. In questo modo, la posizione della lunghezza d'onda di risonanza è legata alla concentrazione della sostanza campione.

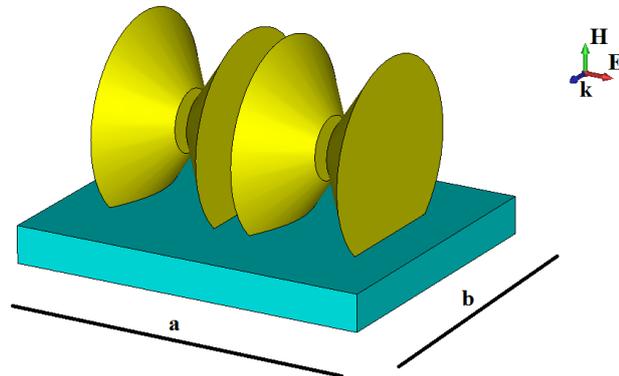


Figura 1.10: Coppia di nanoparticelle biconiche disposte su un substrato di silicio. Parametri geometrici: $a=290$; $b=240$; $r_1=80$; $r_2=25$; $h=40$. Tutte le dimensioni sono espresse in nm [29].

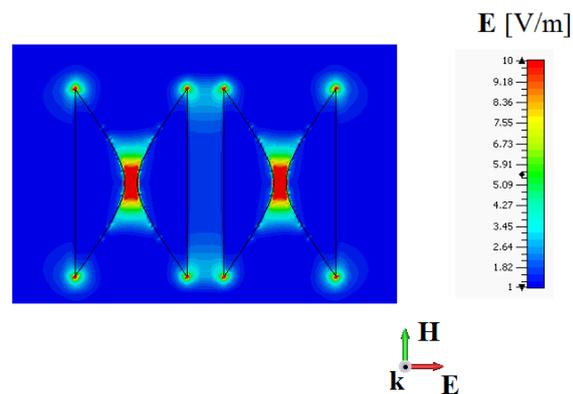


Figura 1.11: Distribuzione di campo elettrico vicino alla lunghezza d'onda di risonanza (609 nm). L'ampiezza del campo elettromagnetico incidente è di $1V/m$ [29].

La Figura 1.12 evidenzia la differente risposta del sistema alle variazioni della concentrazione di colesterolo della membrana lipidica.

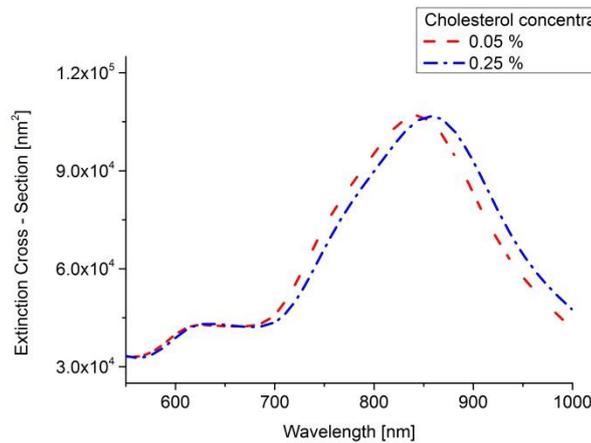


Figura 1.12: Spettro di estizione della cross-section per differenti concentrazioni della membrane lipidica. I parametri geometrici delle particelle coniche sono: $r_1=80$, $r_2=25$, $d=10$, $h=40$, la distanza interparticellare fra i coni è di 30 . Tutte le dimensioni sono espresse in nm [29].

1.4 PIATTAFORME LSPR MULTIRISONANTI

Le strutture alla nanoscala, come visto visti fin qui, risultano essere estremamente duttili in termini di configurazione, accoppiamento, progettazione, massimizzazione dell'efficienza e più in generale in termini di manipolazione.

Tra i vari aspetti sfruttabili in questo tipo di strutture vi è la possibilità di configurare affinché esse possano discriminare, applichino un detecting biologico multiplo. Contestualmente alla proprietà illustrata nel precedente paragrafo (coupling-effect, l'utilizzo di nanoparticelle a coppia [29]), qui, verrà presentata una particolare configurazione che possiede, in aggiunta alla proprietà nota, quella di effettuare sensing contemporaneo di diversi campioni biologici.

Come mostrato in Figura 1.13, la struttura consiste di due prismi d'oro posizionati a facce opposte, aventi degli intagli rettangolari. La struttura è eccitata da un'onda piana orientata come mostrato nella Figura 1.13. L'eccitazione è impiegata al fine di analizzare le proprietà elettromagnetiche della struttura.

I valori sperimentali della permittività complessa dell'oro sono riportati in [21]. Come discusso in [34], la presenza di una singola incisione dielettrica in una configurazione bow-tie, permette di ottenere una frequenza di risonanza addizionale rispetto alla struttura classica bow-tie.

Nella configurazione proposta, ci sono due incisioni dielettriche asimmetriche fra loro (Figura 1.13), che permettono di avere due valori di capacità per ogni prisma ($a \neq c$). I valori della capacità, sono fortemente dipendenti dai parametri geometrici degli intagli.

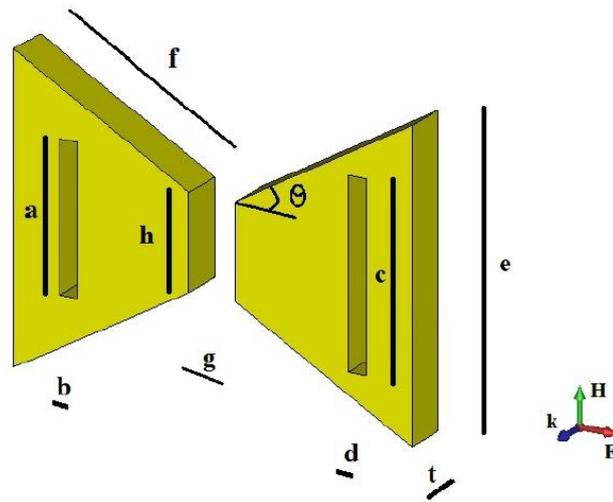


Figura 1.13: Nanoparticella bow-tie modificata attraverso delle incisioni dielettriche asimmetriche.

$$50 < a < 80, b = d = 10, 90 < c < 100, e = 160, g = 25, h = 50, t = 25, \theta = 30^\circ.$$

Tutte le dimensioni sono espresse in nm [33].

Attraverso diverse simulazioni software, è stato osservato che per incrementare la capacità, occorreva incrementare l'altezza dell'incisione. Questo fenomeno può essere spiegato considerando la cavità modellata come un condensatore equivalente, che fisicamente giustifica la risposta di risonanza elettromagnetica nel visibile e vicino infrarosso. Modellando opportunamente i parametri geometrici a , b , c e d è possibile ottenere l'effetto multirisonante.

Assumendo $a < c$ la condizione di multirisonanza è verificata. Con questa scelta parametrica, la nanoparticella bow-tie esibisce due frequenze di risonanza (Picco II e III) aggiuntive a quella appartenente alla struttura classica (senza incisioni). La Figura 1.14 mostra chiaramente il comportamento. Variando i parametri geometrici delle incisioni, è possibile progettare la struttura affinché le frequenze di risonanza addizionali (Picchi II e III) nel range del visibile e vicino infrarosso.

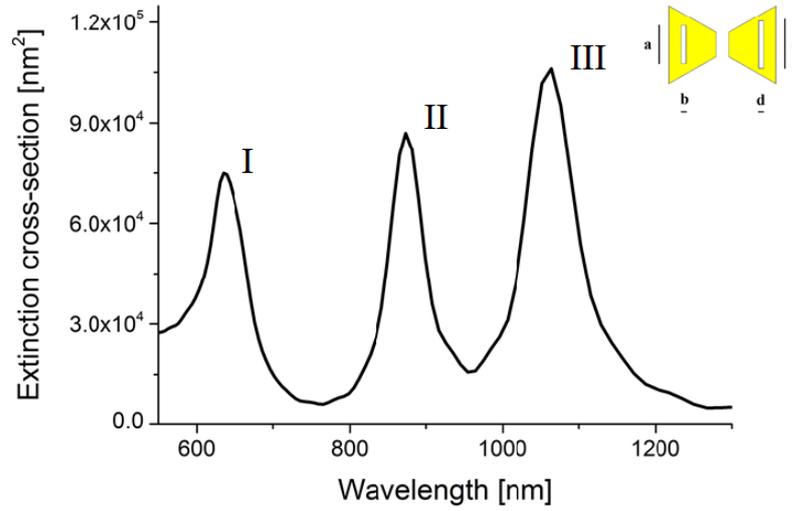


Figura 1.14: Spettro di estinzione della nanoparticella bow-tie modificata attraverso delle incisioni asimmetriche con $a=80$, $b=d=10$, $c=100$, $e=160$, $g=25$, $h=50$, $t=25$, $\theta=30^\circ$. Tutte le dimensioni sono espresse in nm [33].

Allo scopo di predire in maniera precisa ed accurata, la risposta elettromagnetica della nanoparticella bow-tie, è stato sviluppato un modello analitico. Ricordando la sopracitata considerazione che, sotto la condizione di approccio quasi statico è possibile correlare lo spettro di estinzione come segue $C_{ext}=C_{abs}+C_{sca}$, seguendo la stessa procedura condotta in [34] è possibile sviluppare un modello analitico. La polarizzabilità α è valutata come somma della polarizzabilità di una bow-tie classica (α_1) e della polarizzabilità delle incisioni dielettriche (α_2 e α_3).

A questo punto, similmente alla procedura condotta in [34] le polarizzabilità delle incisioni dielettriche varranno rispettivamente:

$$\alpha_3 = c d t \frac{\epsilon_e (\epsilon_i - \epsilon_e)}{\epsilon_e + L_3 (\epsilon_i - \epsilon_e)} \quad (0.19)$$

$$\alpha_2 = a b t \frac{\epsilon_e (\epsilon_i - \epsilon_e)}{\epsilon_e + L_2 (\epsilon_i - \epsilon_e)} \quad (0.20)$$

I termini a , b , c , d e t sono direttamente legati alle incisioni applicate sulla geometria (Figura 1.13). ε_e e ε_i indicano i valori di permittività del materiale di cui sono composte le incisioni. I termini L_2 e L_3 sono i fattori di depolarizzazione di cui ad esempio L_3 , dipende dai parametri geometrici secondo la seguente espressione:

$$L_3 = \frac{1}{3\pi} \left(1 - \frac{c}{\sqrt{16t^2 + c^2}} \right) \text{sinc} \left(\sqrt{\frac{2}{5}} \frac{d}{c} + 1 \right) \quad (0.21)$$

Nel regime del visibile e vicino infrarosso, per un tessuto biologico è possibile assumere la permeabilità magnetica relativa μ_r uguale a 1. In questa condizione i valori di permittività di un tessuto è direttamente legato ai valori dell'indice di rifrazione. È risaputo che i tessuti biologici nel visibile e vicino infrarosso hanno uno specifico indice di rifrazione (RI), che rappresenta una proprietà fisica unica. Le variazioni locali nell'indice di rifrazione dei tessuti sono direttamente legati a condizioni patologiche differenti. In stati patologici, come le neoplasie o le infiammazioni i cambiamenti nel colore dei tessuti biologici causa variazioni nell'indice di rifrazione, quale significa variazione della permittività elettrica. I cambiamenti della costante dielettrica sono la conseguenza di redistribuzioni della densità di elettroni del tessuto che è quindi associata a differenti condizioni patologiche.

Le prestazioni in termini di sensibilità della struttura proposta vengono analizzate variando l'indice di rifrazione del materiale interno alle incisioni. La sensibilità è valutata come $S = \Delta\lambda / \Delta RI$ espressa in nm/RIU (Indice di Rifrazione Unitario). I test di sensibilità per le incisioni dielettriche, sono mostrati in Figura 1.15 e in Figura 1.16. In particolare, in Figura 1.15, lo slittamento del picco, $\Delta\lambda$ dovuto alla variazione di indice di rifrazione locale alla zona azzurrina relativa all'incisione,

va da 717 nm a 820 nm per $1 < RI < 1.6$. Per un valore di sensibilità pari a 171 nm/RIU . Mentre, in Figura 1.16 lo slittamento del picco III, dovuto alla variazione di indice di rifrazione locale alla zona azzurrina relativa alla seconda incisione, va da 964 nm a 1185 nm per $1 < RI < 1.6$. Per un valore di sensibilità di 368 nm/RIU .

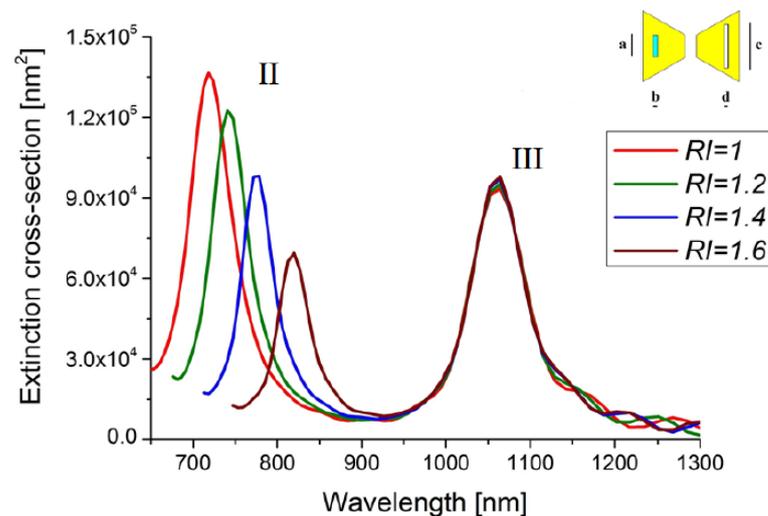


Figura 1.15: Spettro di estinzione della nanoparticella bow-tie modificata variando l'indice di rifrazione dell'incisione evidenziata in azzurro. Parametri utilizzati nella simulazione: $a=50$, $b=d=10$, $c=100$, $e=160$, $g=25$, $h=50$, $t=25$, $\theta=30^\circ$. Tutte le dimensioni sono espresse in nm [33].

Dalle Figure 1.15 e 1.16 è possibile notare che ogni spostamento della frequenza risonante è influenzata solo dall'indice di variazione locale della corrispondente incisione. Questo risultato, incoraggia la possibilità di progettare la struttura, affinché sia capace di rilevare più tessuti contemporaneamente.

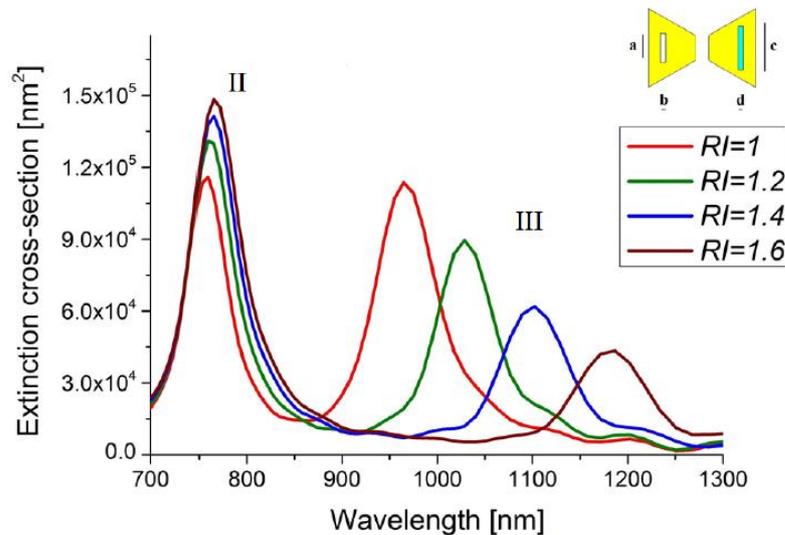


Figura 1.16: Spettro di estinzione della nanoparticella bow-tie modificata variando l'indice di rifrazione dell'incisione evidenziata in azzurro. Parametri utilizzati nella simulazione: $a=60$, $b=d=10$, $c=100$, $e=160$, $g=25$, $h=50$, $t=25$, $\theta=30^\circ$. Tutte le dimensioni sono espresse in nm [33].

Per testare effettivamente le capacità della struttura, sono stati utilizzati i modelli di indice di rifrazione di tessuti con lesioni cerebrali [35]. Le analisi numeriche sono state condotte considerando simultaneamente differenti campioni di tessuti cerebrali lesionati posizionati all'interno delle incisioni. Gli spettri ottenuti attraverso le simulazioni full-wave (Figura 1.17 e 1.18) mostrano lo spostamento dei picchi di risonanza quando differenti campioni sono considerati e dimostrano l'abilità della struttura a compiere un multi-sensing ottimizzato.

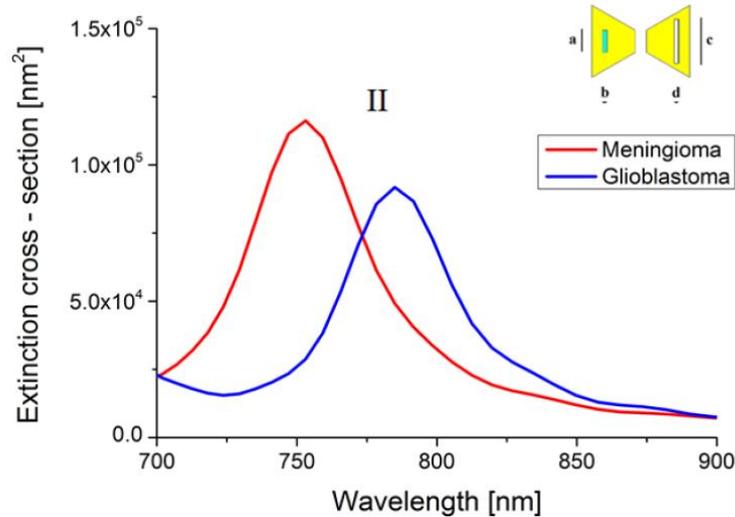


Figura 1.17: Spettro di estinzione della nanoparticella bow-tie modificata variando l'indice di rifrazione dell'incisione evidenziata in azzurro. Parametri utilizzati nella simulazione: $a=60$, $b=d=10$, $c=100$, $e=160$, $g=25$, $h=50$, $t=25$, $\theta=30^\circ$. Tutte le dimensioni sono espresse in nm [33].

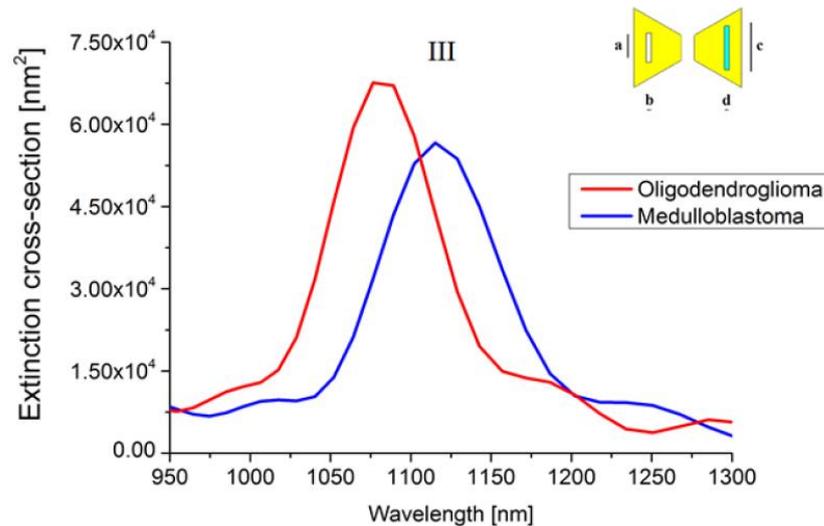


Figura 1.18: Spettro di estinzione della nanoparticella bow-tie modificata variando l'indice di rifrazione dell'incisione evidenziata in azzurro. Parametri utilizzati nella simulazione: $a=60$, $b=d=10$, $c=100$, $e=160$, $g=25$, $h=50$, $t=25$, $\theta=30^\circ$. Tutte le dimensioni sono espresse in nm [33].

1.5 NANOPARTICELLE MULTIRISONANTI -

Risonanza di Fano

Fra le varie proprietà presenti nelle strutture nanometriche nel visibile e vicino infrarosso, molti ricercatori hanno focalizzato la loro attenzione nella risonanza di Fano e nelle loro caratteristiche ottiche [36]. In via del tutto intuitiva, e per comprendere meglio il fenomeno della risonanza di Fano, l'esempio che più comunemente si utilizza, è quello di un oscillatore armonico in configurazione a coppia [37].

Le proprietà ottiche possono essere espresse attraverso la combinazione della risonanza plasmonica tradizionale delle nanoparticelle plasmoniche. Per esempio, i modi plasmonici di un nanoguscio metallico, composto di un nucleo metallico e di un guscio dielettrico, possono essere considerati come nati dall'interazione tra i modi dipolari dello strato metallico e i modi dipolari dello strato dielettrico. Qualche ricerca riguardo le nanostrutture multistrato (metallo-dielettrico-metallo) ha evidenziato che l'aggiunta di uno strato metallico in una nanoparticella cambia la risonanza plasmonica di bassa energia in un cambiamento antilegame di alata energia, e modo di legame di bassa energia può essere progettato affinché sia operativo nel regime del visibile e del vicino infrarosso; in particolare variando lo spessore dello strato di silicio [38, 39].

In particolare, nel caso di nanostrutture multistrato (metallo-dielettrico-metallo), la risonanza plasmonica di Fano ha mostrato un incremento di sensibilità allo spazio dielettrico circostante, rispetto alla sensibilità di una struttura semplice monostrato. Questo aspetto è cruciale perché rappresenta il principio fisico del sensore alla

nanoscala basato sul fenomeno della Risonanza Plasmonica di Superficie Localizzata (LSPR).

Lo scopo di questo paragrafo è quello di presentare un nanocilindro multistrato (MNC) utilizzato come sensore del dielettrico circostante.

La geometria considerata è quella rappresentata in Figura 1.19.

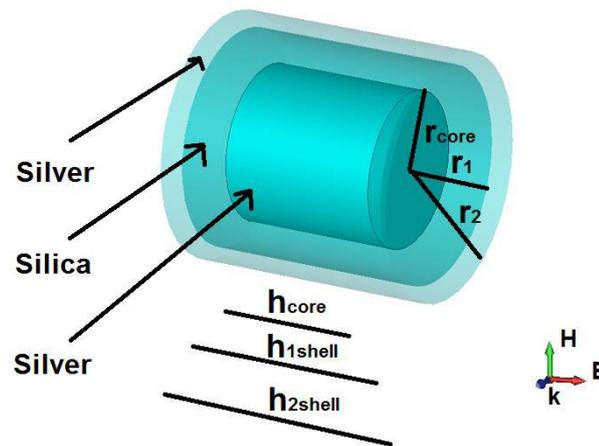


Figura 1.19: Geometria della nanoparticella multistrato. Parametri geometrici: $40 < r_{core} < 50$, $r_1 = 66$, $r_2 = 75$, $80 < h_{core} < 100$, $h_{1shell} = 132$, $h_{2shell} = 150$. Tutte le dimensioni sono espresse in nm [40].

La struttura è eccitata da un 'onda piana elettromagnetica, avente il campo \mathbf{E} parallelo e il vettore \mathbf{k} perpendicolare al piano contenente la particella come rappresentato in Figura 1.19.

Per valutare l'effettiva migioria di sensibilità fra una struttura nanometrica semplice (multistrato) e una struttura multistrato e operante attraverso la risonanza di Fano, è stato necessario confrontare le prestazioni di due geometri similari (nanocilindri) in termini di sensibilità.

Affinché si possa scegliere la migliore delle strutture in termini di performance, è stato prima condotto uno studio sull'influenza delle prestazioni al variare dei

parametri geometrici. In Figura 1.20 è riportato lo spettro di estinzione del nanocilindro multistrato al variare del raggio più interno (r_{core}).

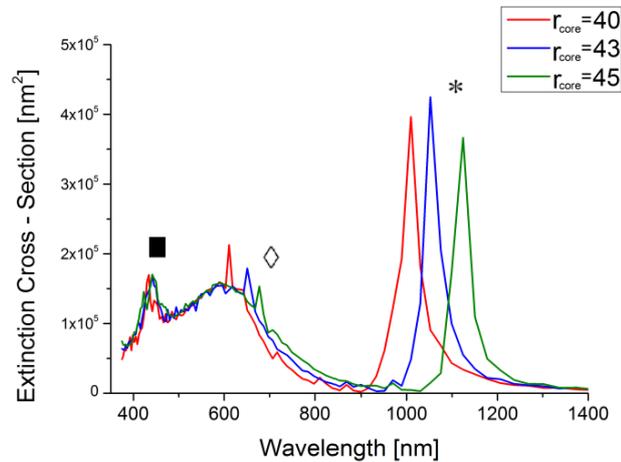


Figura 1.20: Spettro di estinzione della nanocilindro multistrato al variare del raggio del nucleo ($r_{core}=l/2$ h_{core}). Le altre dimensioni sono considerate costanti: $r_1=66$, $r_2=75$, $h_{1shell}=132$, $h_{2shell}=150$. Tutte le dimensioni sono espresse in nm [40].

Tabella 1.3: Confronto fra le sensibilità di un nanocilindro classico, con la struttura speculare multistrato.

Parametri geometrici $l = 80 ; l_{core} = 100nm ;$ $l_{1shell} = 132nm ; l_{2shell} = 150nm$	Picco LSPR	Lunghezza d'onda di risonanza λ [nm]				Sensibilità [nm/RIU]
		$n=1$	$n=1.2$	$n=1.4$	$n=1.6$	
		<i>Nanocilindro d'argento</i>	■	426	504	
<i>Nanocilindro multistrato</i>	■	494	543	568	595	168
	◇	618	716	785	883	441
	*	1030	1075	1150	1268	401

Successivamente, per giustificare la possibile implementazione della struttura multi strato, la sensibilità di quest'ultima è stata confrontata con quella della struttura classica (singolo strato). I risultati del confronto sono riportati in Tabella 1.3.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI - Cap. 1

- [1] Y. F. Chau, Z.-H. Jiang, H. Y. Li, G. M. Lin, F. L. Wu, and W. H. Lin, "Localized resonance of composite core-shell nanospheres, nanobars and nanospherical chains," *Progress In Electromagnetics Research*, Vol. 28, , pp. 183-199, 2011.
- [2] K. Jakobsohn, M. Motiei, M. Sinvani, and R. Popovtzer, "Towards real-time detection of tumor margins using photothermal imaging of immune-targeted gold nanoparticles," *Int. J. Nanomedicine*, Vol. 7, pp. 4707-4713, 2012.
- [3] X.-J. Chen, B. L. Sanchez-Gaytan, Z. Qian, and S.-J. Park, "Noble metal nanoparticles in DNA detection and delivery," *WIREs Nanomed Nanobiotechnol*, Vol. 4, No. 3, pp. 273-290, 2012.
- [4] X. Yang, J. Li, H. Pei, D. Li, Y. Zhao, J. Gao, J. Lu, J. Shi, C. Fan, and Q. Huang, "Pattern Recognition Analysis of Proteins Using DNA-Decorated Catalytic Gold Nanoparticles," *Small*, 2013.
- [5] N. L. Rosi, and C. A. Mirkin, "Nanostructures in biodiagnostics," *Chem. Rev.*, Vol. 105, No. 4, pp. 1547-1562, 2005.
- [6] A. D. McFarland, R. P. Van Duyne, "Single silver nanoparticles as real-time optical sensors with zeptomole sensitivity," *Nano Lett.*, Vol. 3, No. 8, pp. 1057-1062, 2003.
- [7] D. Yelin, D. Oron, S. Thiberge, E. Moses, Y. Silberberg, and I. Willner, "Multiphoton plasmon-resonance microscopy," *Opt. Express*, Vol. 11, No. 9, pp. 1385-1391, 2003.
- [8] S. Y. Parck, and D. Stroud, "Surface-plasmon dispersion relations in chains of metallic nanoparticles: An exact quasistatic calculation," *Phys. Rev. B*, vol. 69, pp. 125418, 2004.

- [9] <http://www.cytodiagnosics.com>.
- [10] http://www.orc.soton.ac.uk/publications/theses/1460T_Inn/1460T_Inn_03.pdf.
- [11] A. Sihvola, "Electromagnetic Mixing Formulas and Applications," The Institution of Engineering and Technology, London, 2008.
- [12] I.V. Lindell, "Methods for electromagnetic field analysis," IEEE Press and Oxford University Press, 1995.
- [13] J.G. Van Bladel, "Electromagnetic Fields," John Wiley & Sons, Hoboken, 2007.
- [14] L. La Spada, R. Iovine, R. Tarparelli, and L. Vegni, "Conical nanoparticles for blood disease detection," *Advances in Nanoparticles*, vol. 2, No. 3, pp. 259-265, August 2013.
- [15] C. Bohren, and D. Huffmann, "Absorption and Scattering of Light by Small Particles," John Wiley, New-York, 1983.
- [16] M. R. Gartia, M. Lu, and G. L. Liu, "Surface Plasmon Coupled Whispering Gallery Mode for Guided and Free-Space Electromagnetic Waves," *Plasmonics*, 2012.
- [17] L. La Spada, R. Iovine and, L. Vegni, "Nanoparticle Electromagnetic Properties for Sensing Applications," *Advances in Nanoparticles*, Vol. 1, No. 2, pp. 9-14, 2012.
- [18] A. D. Yaghjian, "Electric dyadic Green's functions in the source region," *Proc. IEEE*, Vol. 68, No. 2, pp. 248-263, 1980.
- [19] J. Avelin, A. N. Arslan, J. Brännback, M. Flykt, C. Icheln, J. Juntunen, K. Kärkkäinen, T. Niemi, O. Nieminen, T. Tares, C. Toma, T. Uusitupa, and A. Sihvola, "Electric fields in the source region: the depolarization dyadic for a cubic cavity," *Electrical Engineering*, Vol. 81, No. 4, pp. 199-202, 1998.
-

- [20] L. D. Landau, and E. M. Lifshitz, "Electrodynamics of Continuous Media," 2th edition, Pergamon Press, Oxford, 1984.
- [21] P. B. Johnson, and R. W. Christy, "Optical Constants of the Noble Metals," *Phys. Rev. B*, Vol. 6, No. 12, 1972, pp. 4370-4379.
- [22] W. Cai, T. Gao, H. Hong, and J. Sun, "Applications of gold nanoparticles in cancer nanotechnology," *Nanotechnology, Science and Applications*, Vol. 1, pp. 17-32, 2008.
- [23] R. Jensen, M. L. Duval, K. L. Kelly, A. A. Lazarides, G. C. Schatz, and R. P. Van Duyne, "Nanosphere Litography: Effect of the External Dielectric Medium on the Surface Plasmon Resonance Spectrum of a Periodic Array of Silver Nanoparticles," *J. Phys. Chem. B*, vol. 103, No. 45, pp. 9846-9853, 1999.
- [24] H. C. George, Z. Jing, M. H. Erin, C. S. George, and R. P. Van Duyne, "Plasmonic Properties of Copper Nanoparticles Fabricated by Nanosphere Lithography," *Nano Lett.*, vol. 7, 2007, pp. 1947-1952.
- [25] A. Kilejian, "Characterization of a protein correlated with the production of knob-like protrusions on membranes of erythrocytes infected with Plasmodium falciparum," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, pp. 4650-4653, 1979.
- [26] J. M. Kontio, J. Simonen, J. Tommila and M. Pessa, "Arrays of metallic nanocones fabricated by UV-nanoimprint lithography," *Microelectronic Engineering*, Vol. 87, pp. 1711-1715, 2010.
- [27] J. Baohua, and G. Min, "Advanced light management in solar cells with nanostructure," *Conference on Optical Fibre Technology*, pp. 274-275, 2014.
- [28] Y. Park, M. Diez-Silva, G. Popescu, G. Lykotrafitis, W. Choi, M. S. Feld, and S. Suresh, "Refractive index maps and membrane dynamics of human red blood cells parasitized by Plasmodium falciparum," *Proceedings of the*
-

- National Academy of Sciences of the United States of America*, Vol.105, pp. 13730-13735, 2008.
- [29] R. Tarparelli, R. Iovine, and L. Vegni, "Optical Sensor Based on LSPR Phenomenon to Reveal Cholesterol Concentrations for Biomedical Applications," *Progress in Electromagnetics Research Symposium Proceedings (PIERS)*, pp. 797-800, Stockholm, August 2013.
- [30] Silvius, J.R. "Role of cholesterol in lipid raft formation: lessons from lipid model systems," *Biochim. Biophys Acta*, Vol. 1610, No. 2, 174-183, 2003.
- [31] Kolanjiappan, K., Ramachandran, C.R., Manoharan, S. "Biochemical changes in tumor tissues of oral cancer patients," *Clin Biochem*, Vol. 36, 61-65, 2003.
- [32] Jin, Y.L., Chen, J.Y., Xu, L. and Wang, P.N. "Refractive index measurements for biomaterial samples by total internal reflection," *Phys. Med. Biol.*, Vol. 51, N371-N379, 2006.
- [33] R. Iovine, L. La Spada, R. Tarparelli, and L. Vegni, "Multi resonant platform based on modified metallic nanoparticles for biological tissue characterization," *Proc. SPIE Optical Metrology, Modeling Aspects in Optical Metrology IV*, Vol. 87890Q, pp. 1-6, Munich, May 2013.
- [34] R. Iovine, L. La Spada, and L. Vegni, "Modified Bow-Tie Nanoparticles Operating in the Visible and Near Infrared Frequency Regime," *Advances in Nanoparticles*, Vol. 2, No. 1, 21-27, 2013.
- [35] T. K. Biswas, S. Ramadan, S. N. Ghosh, and R. N. Bhattacharya, "Uniqueness of refractive index as an effective diagnostic parameter for brain lesions: a novel noninvasive technique to predict refractive index from ct-mr fusion image by applying feynman's equation," *The Internet Journal of Radiology*, vol. 14, No. 1, 2012.
-

- [36] B. Luk'yanchuk, N.L. Zheludev, S.A. Maier, N.J. Halas, P. Nordlander, H. Giessen and C.T. Chong, "The Fano resonance in plasmonic nanostructures and metamaterials," *Nature Materials*, vol. 9, pp. 707-715, 2010.
- [37] Y.S. Joe, A.M. Satanin, and C.S. Kim, "Classical analogy of Fano resonances," *Physica Scripta*, vol. 74, no. 2, pp. 259-279, 2006.
- [38] A. Pena-Rodriguez, A. Rivera, M. Campoy-Quiles, and U. Pal, "Tunable Fano resonance in symmetric multilayered gold nanoshells," *Nanoscale*, vol. 5, no. 1, pp. 209-216, 2013.
- [39] D. Wu, X. Xu, and X. Liu, "Tunable near-infrared optical properties of three-layered metal nanoshells," *J. Chem. Phys.*, vol. 129, no. 7, pp. 0747111-0747115, 2008.
- [40] R. Iovine, R. Tarparelli and L. Vegni, "Plasmon Hybridization of Multilayer Cylinder Nanoparticles," *Proc. of the Sixteenth Biennial IEEE Conference on Electromagnetic Field Computation CEFC 2014*, Annecy, France, 25-28 May, 2014.

CAPITOLO 2: Funzionalizzazione di nanoparticelle

In questo capitolo verrà affrontata e spiegata la possibilità di manipolare le nanostrutture, affinché queste possano essere funzionalizzate per particolari applicazioni. La duttilità, la manipolabilità, le particolari proprietà e le elevatissime performance, permettono a queste strutture di essere oggi, oggetto di numerosi studi di ricerca nei più disparati settori. La chiave che accomuna ogni settore all'interesse verso questo tipo di tecnologia nasce dalle dimensioni e dalla ultrasensibilità che esse manifestando rispetto all'ambiente circostante. Per quanto la tecnologia alla microscala sia in grado di rilevare e operare a dimensioni non accessibili agli organi umani diretti, essa possiede delle problematiche di comprensione e strutturali che non la spingono a vedere oltre un determinato limite. Nasce così l'esigenza di spingersi oltre, arrivare alla composizione molecolare, conoscere i comportamenti del DNA, manipolare il campo elettromagnetico a lunghezze d'onda impensabili fino ad oggi, costruire cellule solari che abbiano delle proprietà controllabili fino ad un punto che le rende altamente performanti. In questo contesto si colloca la nanotecnologia, in grado di spendersi in ogni tipo di disciplina e in grado di portare l'uomo oltre i confini della scala micrometrica e illuminare orizzonti che aprono tematiche sconosciute fino ad oggi e che possono migliorare sia la qualità della vita ma anche la salute stessa. In questo capitolo vedremo come, le strutture possano essere accoppiate e funzionalizzate affinché queste siano rese il più efficiente possibile per la particolare applicazione.

2.1 NANOPARTICELLE MULTISTRATO IN GRAFENE

In questo paragrafo verrà illustrato il comportamento di particolari materiali impiegati nella nanoscienza, in grado di rilevare il cambiamento dell'indice di rifrazione della zona circostante ad esse.

Recentemente, molti studi hanno focalizzato la loro attenzione in un particolare tipo di materiali denominati Epsilon-Near-Zero (ENZ) [1]. Questi materiali sono caratterizzati da valori della permittività elettrica relativa vicino allo zero (tra -1 e 1), ed hanno interessanti applicazioni in diversi settori: come antenne direttive [2], come nanocircuiti ottici [3], per confinare il campo elettromagnetico [4], per migliorare i sistemi di sensing [5].

Nei metalli, il comportamento ENZ è mostrato nelle vicinanze della loro frequenza di plasma, ma in alcuni casi, come quello dei metalli nobili, la frequenza si riduce un poco e confina nella zona dell'ultravioletto [6]. Un materiale che si presta molto bene ad essere impiegata in questo tipo di contesto è il grafene. Sebbene, molte ricerche hanno investigato le caratteristiche e le proprietà delle nanoparticelle composte di grafene, molte meno lo hanno fatto sul come modellizzare il loro comportamento, affinché questo venga massimizzato nelle applicazioni di sensing.

Lo scopo di questo paragrafo è quello di illustrare il modello analitico sviluppato in [7], allo scopo di descrivere il comportamento elettromagnetico di queste strutture e di esplicitare come avviene il progetto di massimizzazione dell'efficienza della nanoparticella metallica caricata col grafene, nelle applicazioni di sensing.

In particolare, nel contributo [7], è stato studiato un nanoguscio d'oro e grafene-PMMA (PoliMetilMetAcrlato) per la sensoristica nel biologico (Figura 2.1).

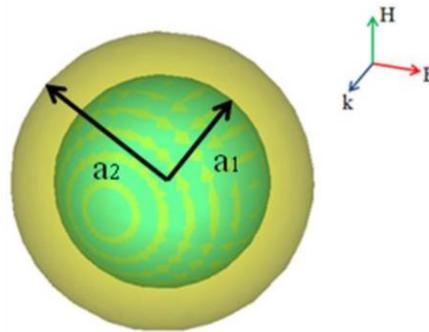


Figura 2.1: Nanoguscio con nucleo di PMMA-Grafene (in verde) e guscio d'oro (in giallo) [7].

Per controllare la risposta in termini di spettro d'estinzione (scattering e assorbimento) è stato sviluppato un modello analitico.

Le espressioni generali dello scattering e dell'assorbimento di una particella sferica sono:

$$C_{\text{abs}} = k \text{Im}[\alpha], C_{\text{sca}} = \frac{k^4}{6\pi} |\alpha|^2 \quad (2.1)$$

dove $k = 2\pi n/\lambda$ è il numero d'onda, λ è la lunghezza d'onda, $n = \sqrt{\epsilon_e}$ è l'indice di rifrazione dell'ambiente dielettrico circostante e α è la polarizzabilità della particella.

Lo spettro di assorbimento di un materiale mostra la frazione di radiazione elettromagnetica incidente assorbita in un certo intervallo di frequenze. Invece lo scattering cross-section è un'area ipotetica che descrive la probabilità di dispersione del campo elettromagnetico disperso da una particella, detto anche centro di dispersione. Si tratta di una misura della forza di interazione tra le particelle disperse e uno o più centri di dispersione.

E' ben noto che la polarizzabilità di una particella sferica è:

$$\alpha = V \varepsilon_e \frac{\varepsilon_i - \varepsilon_e}{\varepsilon_e + L(\varepsilon_i - \varepsilon_e)} \quad (2.2)$$

dove V è il volume della particella, ε_e è la permittività dielettrica dell'ambiente circostante, ε_i è la permittività dell'inclusione dielettrica e L è il fattore di depolarizzazione. Il fenomeno della risonanza plasmonica di superficie (LSPR) dipende fortemente dalla forma dell'inclusione (L , V) e dalle sue proprietà dielettriche ($\varepsilon_i = \varepsilon_{real} + j\varepsilon_{imm}$).

L'espressione analitica dipolare generica per una struttura sferica a due strati è la seguente:

$$\alpha_{2\text{-layered sphere}} = V_2 \varepsilon_m \frac{(\varepsilon_1 + 2\varepsilon_2)(\varepsilon_2 - \varepsilon_m) + \beta(\varepsilon_1 - \varepsilon_2)(2\varepsilon_2 + \varepsilon_m)}{2\beta(\varepsilon_1 - \varepsilon_2)(\varepsilon_2 - \varepsilon_m) + (\varepsilon_1 + 2\varepsilon_2)(\varepsilon_2 + 2\varepsilon_m)} \quad (2.3)$$

essendo $\beta = a_1/a_2$, a_1 il raggio del nucleo, a_2 il raggio del strato esterno, V_2 il volume della particella, ε_1 e ε_2 la permittività dielettrica del nucleo e del guscio rispettivamente, e ε_m è la permittività dielettrica dell'ambiente circostante.

Successivamente, ai fini di ottimizzare i parametri si è analizzata la risposta della struttura al variare del raggio del nucleo a_1 (Figura 6B). A questo punto, assumendo la particella composta di un materiale dispersivo e con perdite e, invece l'ambiente, meno dispersivo e con meno perdite, l'espressione generale della polarizzazione effettiva è:

$$\alpha = 3V_2 \varepsilon_m \frac{\beta(2f_2 - \varepsilon_m - 2\varepsilon_{\infty 2})(f_1 - f_2 + \varepsilon_{\infty 2} - \varepsilon_{\infty 1}) + (\varepsilon_{\infty 2} - f_2 - \varepsilon_m)(-f_1 - 2f_2 + \varepsilon_{\infty 1} + 2\varepsilon_{\infty 2})}{-(f_1 + 2f_2 - \varepsilon_{\infty 1} - 2\varepsilon_{\infty 2})(-f_2 + 2\varepsilon_m + \varepsilon_{\infty 2}) - 2\beta(-f_2 - \varepsilon_m + \varepsilon_{\infty 2})(f_1 - f_2 - \varepsilon_{\infty 1} + \varepsilon_{\infty 2})} \quad (2.4)$$

Utilizzando il modello analitico precedente è stato possibile descrivere il comportamento risonante della nanoparticella, in modo da predire le sue proprietà elettromagnetiche. I risultati analitici sono stati comparati con i risultati numerici come mostrato in Figura 2.2.

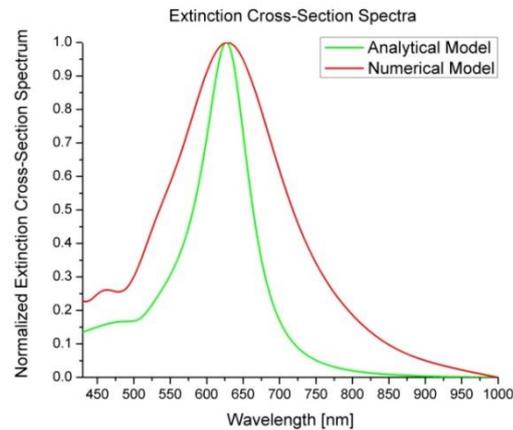


Figura 2.2: Confronto tra lo spettro d'estinzione ottenuto con il modello analitico e quello numerico per:

$$a_1 = 60 \text{ nm}, a_2 = 70 \text{ nm} [7].$$

Quando le dimensioni delle nanoparticelle analizzate sono poche decine di nanometri, la diffusione di un'onda incidente non è più trascurabile rispetto al suo assorbimento e l'estinzione risulta essere la somma di entrambi i contributi:

$$C_{ext} = C_{abs} + C_{sca} = k \text{Im}[\alpha] + \frac{k^4}{6\pi} |\alpha|^2 \quad (2.5)$$

In Figura 2.3 è mostrata la risposta elettromagnetica dello spettro di estinzione, in particolare si può osservare l'effetto della variazione del raggio del nucleo sulla lunghezza d'onda di risonanza della nanoparticella plasmonica.

I risultati dell'analisi numerica in funzione dei parametri geometrici della struttura è riportata in Tabella 2.1. Attraverso la raccolta di questi dati, e attraverso al confronto analitico, ottenuto con il modello matematico, è stato possibile ricavare i parametri che massimizzano la sensibilità della struttura per l'applicazione richiesta.

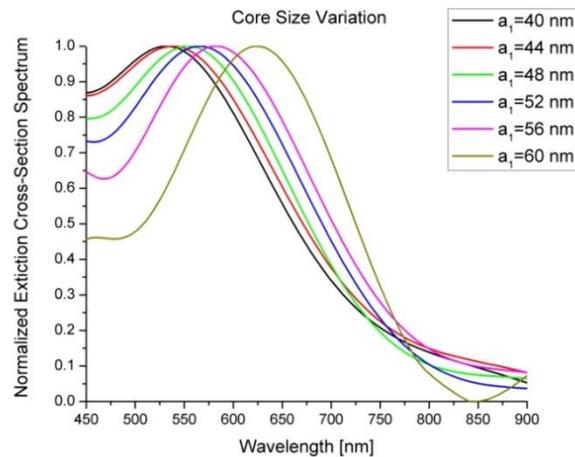


Figura 2.3: Spettro d'estinzione del nanoguscio per differenti valori del raggio del nucleo e $a_2=70$ nm [7].

Tabella 2.1: Performance di sensibilità del nanoguscio particellare, per differenti valori del raggio interno (a_1) e del raggio esterno (a_2) [7].

Lunghezza Nanoparticella [nm]	Lunghezza d'onda di risonanza λ [nm]				Valori di sensibilità [nm/RIU]
	n=1	n=1.2	n=1.4	n=1.6	
$a_2 = 70$ $a_1 = 40$	521	602	673	755	390
$a_2 = 70$ $a_1 = 44$	529	606	685	762	388
$a_2 = 70$ $a_1 = 48$	540	622	691	770	375
$a_2 = 70$ $a_1 = 52$	556	638	711	787	385
$a_2 = 70$ $a_1 = 56$	583	661	740	822	398
$a_2 = 70$ $a_1 = 60$	617	698	778	870	421

Una volta noti i parametri ottimali si è valutata la sensibilità della struttura, secondo lo schema operativo di sensing riportato in Figura 2.4, nel discriminare diversi tessuti animali in relazione alla patologia (Figura 2.5).

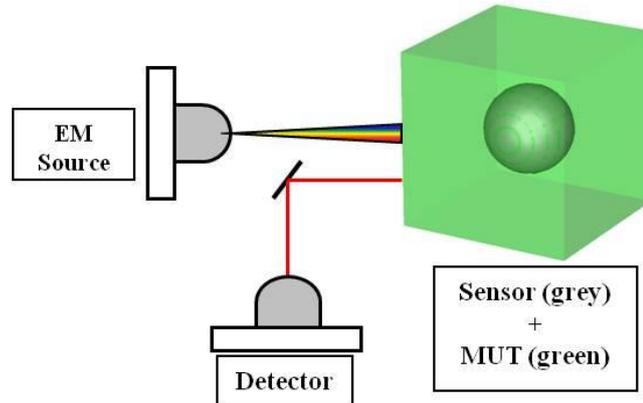


Figura 2.4: Schema di misura per la sensoristica biologica. [7].

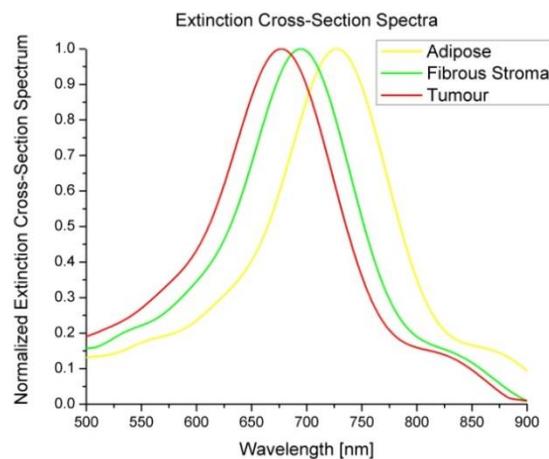


Figura 2.5: Risposta del sensore a differenti tessuti della mammella di un ratto: detection di tessuto adiposo, fibroso stromale e tessuto canceroso [7].

La struttura quindi è stata progettata affinché il materiale ENZ abbia una frequenza di risonanza nel range richiesto (450-900 nm). Le simulazioni full-wave hanno confermato l'abilità del sensore proposto di identificare differenti patologie tissutali attraverso la misura dell'indice di rifrazione.

2.2 PIATTAFORME NANOMETRICHE PER IL RILEVAMENTO DI SEQUENZE DI DNA

L'implementazione di nanostrutture sta diventando di grande interesse anche per lo sviluppo di applicazioni di rilevamento biologico per la discriminazione di alterazioni genetiche. Diversi contributi scientifici [8, 9] hanno combinato l'utilizzo di nanoparticelle con la tecnica di ibridazione del DNA al fine di individuare marcatori genetici associati al cancro.

Le tecniche proposte in letteratura si basano sull'amplificazione del segnale proveniente da marcatori di tipo Raman funzionalizzati sulla superficie della nanoparticelle e quindi rientrano nelle classe di applicazioni basate su spettroscopia Raman per la rilevazione del DNA.

Tuttavia, la lettura dello spettro Raman non è di facile comprensione in quanto in presenza di più alterazioni e quindi di più marcatori, lo spettro che si ottiene è estremamente rigato con sovrapposizioni in banda che rendono difficile una diagnostica certa senza la necessità di ulteriori esami di conferma.

Le attività di ricerca su questa tematica hanno proposto l'utilizzo di nanoparticelle plasmoniche di differenti geometrie per il multi-rilevamento di alterazioni geometriche senza l'utilizzo di marcatori di tipo Raman.

Gli aspetti relativi alla spettroscopia di tipo Raman e gli studi condotti verso l'impiego di tecniche senza marcatori è una disciplina a sé che ha richiesto un notevole impiego di energie per comprendere gli aspetti chimici e fisici che vi sono dietro.

Il fisico Raman dimostrò per primo l'effetto anelastico presente nelle molecole di un liquido o un gas quando questi vengono illuminati da una radiazione elettromagnetica [10].

Il dott. Raman, nel suo esperimento, concentrò la radiazione solare utilizzando un telescopio e una seconda lente con una lunghezza focale di 5 cm. Successivamente, pose nel fuoco della lente un liquido e sull'obiettivo del telescopio una coppia di filtri complementari (blu-viola, giallo-verde) al fine di bloccare la radiazione incidente in uscita sul liquido stesso.

In tali condizioni, se la luce avesse subito solamente diffusione elastica nell'interazione con le molecole del liquido, lo spostamento di uno dei due filtri (posti sull'obiettivo del telescopio) tra il campione e l'osservatore avrebbe dovuto continuare a bloccare la radiazione luminosa. In realtà riapparivano tracce di luce.

Una delle difficoltà che incontrano la spettroscopia Raman, se non la più importante, si trova nel processo di diffusione. La sezione d'urto delle molecole, in tale situazione particolare, si aggira attorno a $10 \div 25 \text{ cm}^2/\text{molecola}$.

Per rendere quindi il segnale di ordini di grandezza apprezzabili, si necessita di prelevare la grandezza fisica da più molecole, in particolare il più possibile.

Assai rilevante fu la scoperta attuata da Raman nel 1974 nel verificare un elevato valore nei segnali Raman effettuato da molecola di piridina assorbite sulla superficie di un elettrodo di argento immerso all'interno di una soluzione acquosa.

Questo effetto, che nel tempo ha trovato l'espressione scientifica di SERS (Surface Enhanced Raman Scattering) è stato verificato per diversi tipi di molecole assorbite sulla superficie di strutture metalliche (in particolare sui metalli nobili).

Questi studi nel tempo, si sono spalmati in diverse discipline, fino ad arrivare a quella che è oggetto di questo paragrafo; ovvero la tecnica SERS accoppiata all'ibridizzazione plasmonica, alla scopo di rilevare i marcatori genetici indicativi del cancro.

Dal punto di vista chimico il DNA è un polimero organico costituito da monomeri chiamati nucleotidi. Tutti i nucleotidi sono costituiti da un gruppo fosfato, il deossiribosio e una base azotata. Le basi azotate che possono essere utilizzate nella formazione dei nucleotidi da incorporare nella molecola di DNA sono l'adenina, la guanina, la citosina e la timina. Ogni nucleotide è costituito da uno scheletro laterale, che ne permette il legame covalente con i nucleotidi adiacenti, e da una base azotata, che instaura legami idrogeno con la corrispondente base azotata presente sul filamento opposto (Figura 2.6)

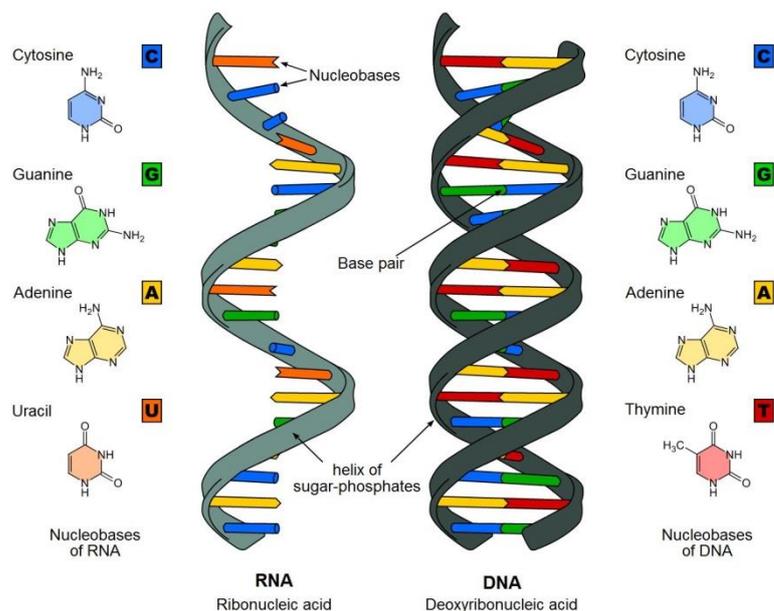


Figura 2.6: Composizione schematica del DNA [11].

Le neoplasie hanno sempre origine a partire da una singola cellula che, esposta ad un agente mutageno, subisce un danno irreversibile del proprio DNA (vengono anche dette monocloni). La nascita del tumore, si sviluppa in più steps. Difatti, affinché un tumore si instauri, è necessario che esso compia più attacchi verso i geni, affinché si verifichino diverse mutazioni. E' necessario però, che i geni colpiti siano i diretti responsabili di attività cellulari precise. Attualmente sono stati individuati diversi geni, cosiddetti responsabili, perché risultano mutati nella stragrande maggioranza dei tumori ed in particolare è stato riportato come sia possibile per il BRCA1 (BREast CANcer susceptibility gene 1) che, è un gene oncosoppressore del tumore della mammella e dell'ovaio, analizzare diversi tipi di mutazioni [12].

Una mutazione del BRCA1 fa perdere il controllo del ciclo cellulare e la riproduzione cellulare potrà dare origine a cellule figlie con mutazioni del DNA con conseguente suscettibilità alla formazione di neoplasie. I ricercatori hanno evidenziato tantissime tipologie di mutazione nel gene BRCA1 e, alcune di esse collegate al carcinoma mammario [13]. La conseguenza delle mutazioni è che il gene inizia a produrre proteine con comportamenti alterati e, quindi, non in grado di contribuire a risolvere le mutazioni che si verificano in altri geni. Questi difetti si accumulano e possono consentire alle cellule di crescere e dividersi in maniera incontrollata per formare la neoplasia.

Per mettersi nelle condizioni ottimali di rilevamento del gene BRCA1 attraverso la procedura SERS, è indispensabile dividere i due filamenti costituenti, ovvero dar luogo al processo di ibridizzazione del DNA (Figura 2.6).

Poiché la struttura del DN è piuttosto semplice e ripetitiva ed è composta da combinazioni di legami che mantengono inalterati i propri partner, sarà sufficiente

creare la sequenza complementare per agganciare il giusto tratto di DNA ricercato. Difatti, l'acido deossiribonucleico, possiede legami standard: adenina-timina e citosina-guanina, che facilitano notevolmente il compito di questa ricerca.

Negli studi riportati in [12] sono state considerate le tipologie di mutazioni più frequenti del gene BRCA1 che vengono utilizzate per valutare una determinata propensione nei confronti della neoplasia comprendono in genere diversi gruppi di esoni. Un esone è la porzione di un gene che viene trascritta dalla RNA polimerasi (enzima indispensabile per la replicazione cellulare) durante la trascrizione. Tutta la sequenza che codifica per una proteina risiede sempre in uno o più esoni. Il gene BRCA1 comprende ben 24 esoni di cui sono state considerate le quattro possibili mutazioni nella sequenza di esoni del gene BRCA1 corrispondenti rispettivamente ai tratti 11-12, 8-12, 3-6, 5-7.

La tecnica utilizzata è quella di prendere la sequenza di DNA da identificare ovvero la Target Sequence (TS) ad esempio quella corrispondente alla mutazione del tratto 11-12 risulta CAT-AGT-CCC-ACT-TCG-TCG-TAG-ACC e suddividerla dal punto di vista schematico in due sottosequenze ovvero:

CAT-AGT-CCC-ACT - TCG-TCG-TAG-ACC. Di questa sequenza ne viene costruita la complementare GTA-TCA-GGG-TGA-AGC-AGC-ATC-TGG. La prima sottosequenza complementare PS (Probing Strand) viene funzionalizzata alla nanoparticelle con marcatore Raman attraverso il legame covalente che si viene a instaurare tra la nanoshell e la sottosequenza stessa per mezzo del tiolo T10. La seconda sottosequenza complementare CS (Capturing Strand) viene funzionalizzata ad un substrato per mezzo del legame covalente che si instaura tra l'oro e la sottosequenza per mezzo del tiolo.

La nanoparticella può legarsi a costituire esclusivamente se è presente nel campione da analizzare la sequenza TS. Quanto detto è ripetibile per tutti i tipi di mutazioni.

Specifiche sequenze di mutazioni possono essere estratte dalla banca dati dei geni (GenBank).

A titolo di esempio si riporta lo spettro Raman presente nella letteratura tecnica in [12] ottenuto in presenza di un campione con tutte le mutazioni utilizzando nanoparticelle funzionalizzate con quattro tipi diversi di marcatori Raman e quattro sequenze polinucleotidiche complementari a quelle delle mutazioni, illuminando il campione alla lunghezza d'onda di 785 nm . Da [12] si evince come sia possibile identificare picchi corrispondenti alla presenza di singole mutazioni relativamente alla presenza del marcatore Raman. La tecnica prevede l'acquisizione singola di quattro spettri con la presenza di una sola mutazione per volta al fine di correlare i picchi di ogni spettro con quello complessivo.

Purtroppo, la procedura sopradescritta, incontra una limitazione sostanziale: lo spettro ricavato risulta essere piuttosto difficile da decifrare. Occorre quindi in questo contesto letterale, trovare una soluzione ad hoc che sia protocollabile, e il quale spettro sia di facile, almeno più semplice interpretazione.

Lo scopo del lavoro [14] è stato proprio il seguente. A partire dalle tecniche di modellizzazione illustrate in questo capitolo e nel precedente e con il fondamentale contributo dell'elaborato scientifico [15] sono state scelte e progettate alcune geometrie nanometriche specifiche.

In particolare un nanocubo, un nanorod e un nanocilindro ellittico.

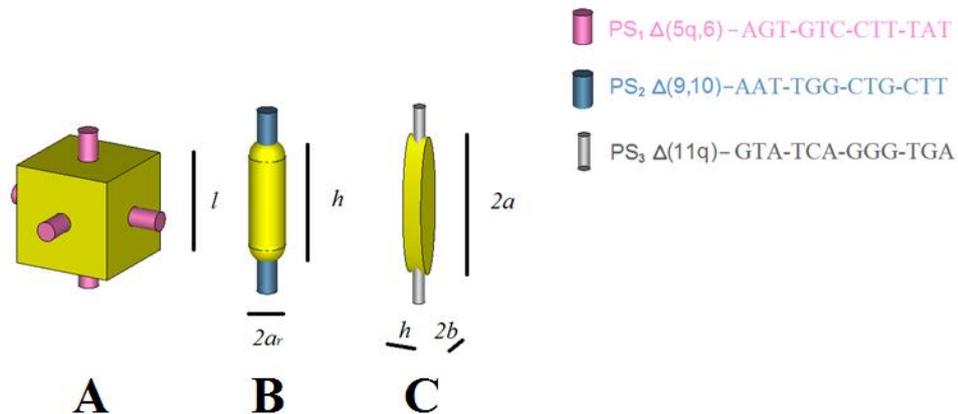


Figura 2.7: Modello schematico di nanoparticelle a forma di A) cubo, B) rod e C) cilindro ellittico. In alto a destra è riportata una leggenda che illustra a quale sequenze di DNA si riferiscono le funzionalizzazioni illustrate [14].

I parametri geometrici ottimali sono i seguenti: $l=51\text{nm}$, $h=64\text{nm}$, $a_r=9\text{nm}$, $a=35\text{nm}$, $b=7\text{nm}$ e $h=10\text{nm}$. La scelta ha consentito di avere una struttura nanometrica di multi-sensing, e fortemente indipendente dal punto di vista elettromagnetico; in particolare alla frequenza di risonanza. Difatti, il nanocubo, il nanorod e il cilindro ellittico mostrano frequenze di risonanza differenti: 542 nm , 671 nm e 808 nm e quindi con bande spettrali non sovrapposte. Partendo dallo stato attuale delle conoscenze sulla possibilità di funzionalizzare singoli filamenti di DNA sulla superficie di nanoparticelle non sferiche [16] è stata considerata ciascuna tipologia di nanoparticella funzionalizzata con una sequenza PS corrispondente a sequenze di basi azotate relative a differenti mutazioni del gene BRCA1 come riportato nella schematizzazione di Figura 2.7.

Le tre corrispondenti sequenze di cattura (CS) si considerano funzionalizzate sulla superficie di piccoli patch di forma quadrata e poste su una piattaforma di sensing di silicio (Figura 2.8).

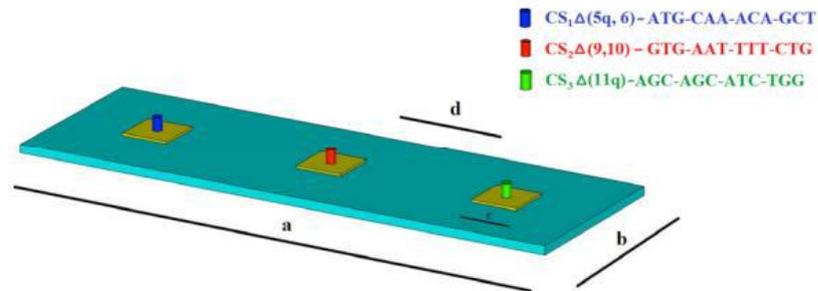


Figura 2.8: Piattaforma di rilevamento. $a=600nm$; $b=200nm$; $c=50nm$; $d=150nm$ [14].

Ogni particella è funzionalizzata con uno specifico tratto di DNA. Quando la particella incontra la rispettiva alterazione si lega ad essa. Successivamente, irradiando con un campo elettromagnetico opportuno è possibile rilevare l'alterazione tramite lo spettro d'estinzione. In [14], per avvalorare l'efficienza della piattaforma di biorilevamento, sono stati analizzati due casi: quello asincrono e quello sincrono. In un scenario come quello rappresentato in Figura 2.9, lo sciame delle particelle viene inviato da un trasmettitore e lasciato libero di agire in un processo di diffusione fino ad arrivare al target e quindi alla ricezione.

In questo contesto si è ipotizzato di lanciare una tipologia di nanoparticella alla volta presentando i seguenti risultati (Figura 2.10(a), 2.10(b) e 2.10(c)).

In particolare, come si può notare in Figura 2.11, osservando i picchi presenti nello spettro, ognuno rappresentativo di uno dei tre tipi di nanoparticelle, è possibile risalire alla presenza distinta delle tre alterazioni nel funzionamento sincrono.

2.2 PIATTAFORME NANOMETRICHE PER IL RILEVAMENTO DI SEQUENZE DI DNA

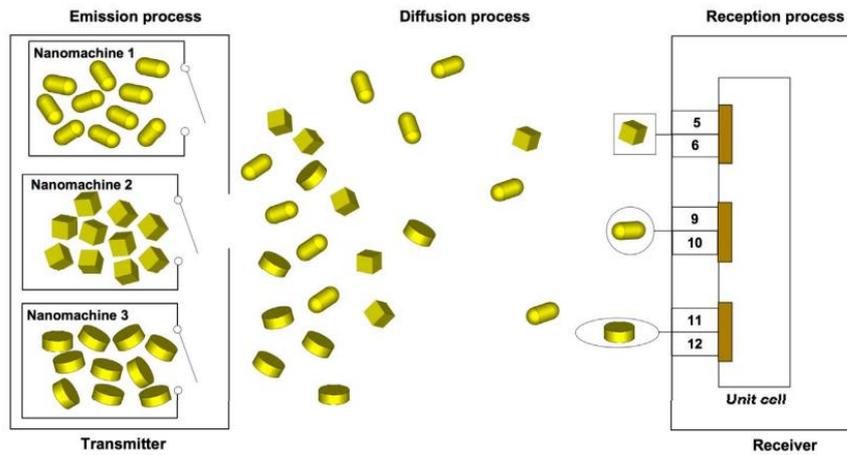


Figura 2.9: Processo di emissione, di ricezione e di trasmissione delle nanoparticelle [14].

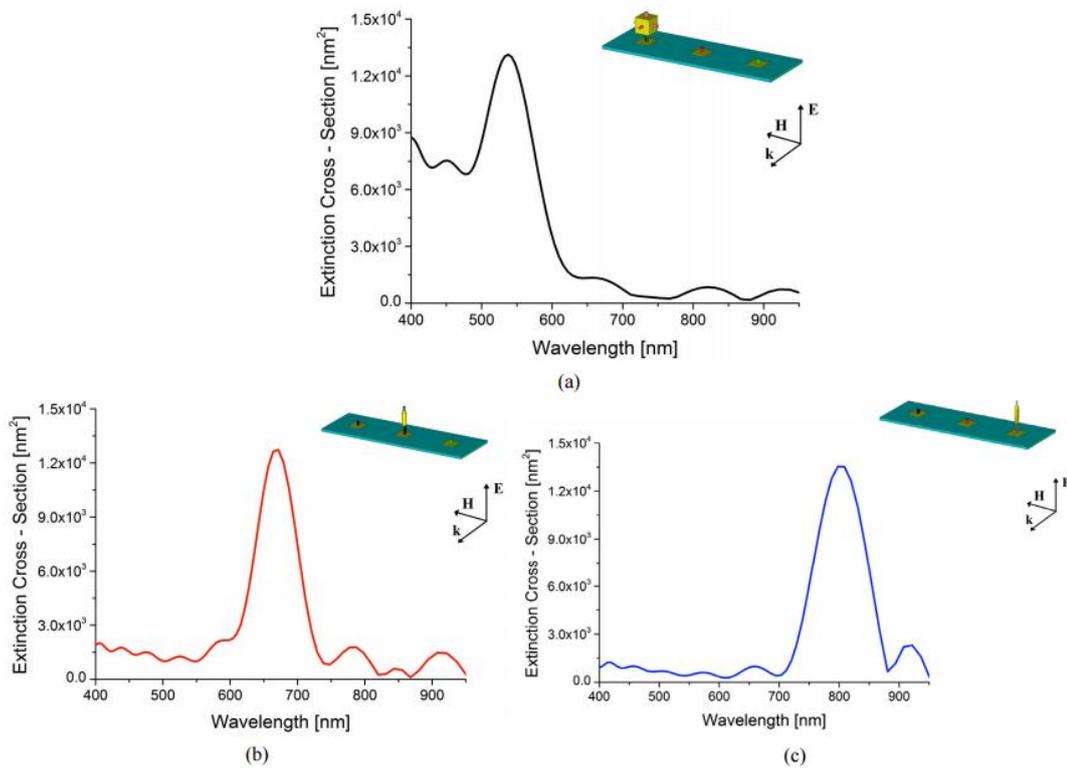


Figura 2.10: Spettro di estinzione ottenuto per il legame della nanoparticella di tipo: (a) nanocubo con la piattaforma in caso di presenza di alterazione del tratto 5-6 del gene BRCA1, (b) nanorod con il tratto 9-10 e (c) cilindro ellittico con il tratto 11 [14].

2.2 PIATTAFORME NANOMETRICHE PER IL RILEVAMENTO DI SEQUENZE DI DNA

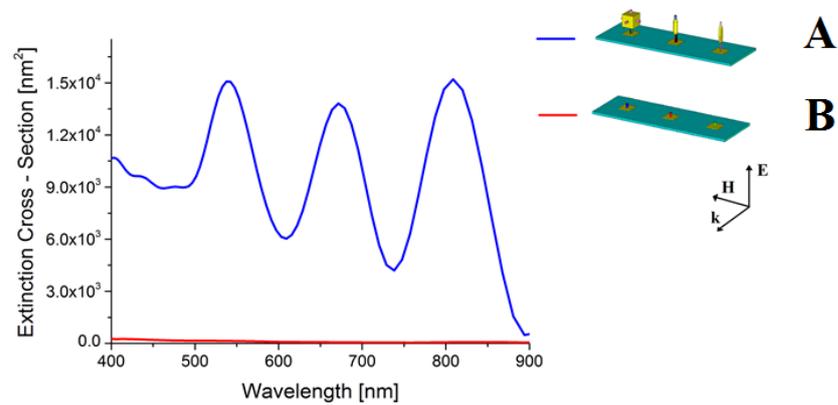


Figura 2.11: Spettro di estinzione in presenza di A) tripla alterazione (in blu) e nel caso di B) assenza di alterazione (in rosso) [14].

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI - Cap. 2

- [1] A. Alù, N. Engheta, A. Erentok, R.W. Ziolkowski, "Single-Negative, Double-Negative, and Low-index Metamaterials and their Electromagnetic Applications," *IEEE Ant. Prop. Mag.*, vol. 49, pp. 23-26, February 2007.
- [2] R.W. Ziolkowski, "Propagation in and scattering from a matched metamaterial having a zero index of refraction, " *Phys. Rev. E*, vol.70, pp. 046608-1-12, October 2004.
- [3] N. Engheta, "Circuits with Light at Nanoscales: Optical Nanocircuits Inspired by Metamaterials," *Science*, vol. 317, pp. 1698-1702, September 2007.
- [4] M.G. Silveirinha, N. Engheta, "Theory of supercoupling, squeezing wave energy, and field confinement in narrow channels and tight bends using ϵ near-zero metamaterials," *Phys. Rev. B*, vol.76, pp. 245109-1-57, June 2007.
- [5] A. Alù, N. Engheta, "Cloaking a sensor," *Phys. Rev. Letters*, vol. 102, pp. 233901-1-4, June 2009.
- [6] P.B. Johnson, and R.W. Christy, "Optical Constants of the Noble Metals," *Phys. Rev. B*, vol. 6, pp. 4370-4379, December 1972.
- [7] R. Tarparelli, R. Iovine, L. La Spada and L. Vegni, "Surface Plasmon Resonance of Nanoshell Particles with PMMA-Graphene Core," *COMPEL - The International Journal for Computation and Mathematics in Electrical and Electronic Engineering*, Vol. 33, No. 6, 2014.
- [8] D. Graham, B.J. Mallinder, D. Whitcomb, N.D. Watson and W.E. Smith, "Simple Multiplex Genotyping by Surface – Enhanced Resonance Raman Scattering," *Anal. Chem.*, Vol.74, pp. 1069-1074, 2002.

- [9] M.B. Wabuyele and T. Vo – Dinh, “Detection of human immunodeficiency virus type 1 DNA sequence using plasmonic nanoprobles,” *Anal. Chem.*, vol.77, pp. 7810-7815, 2005.
- [10] C.V. Raman and K.S. Krishnan, “A New Type of Secondary Radiation,” *Nature*, Vol.121, pp. 501-502, 1928.
- [11] <https://sciencevirtualnotebook.files.wordpress.com/2013/05/dna-rna.jpg>
- [12] L. Sun, C. Yu, and J. Irudayaraj, “Raman Multiplexers for Alternative Gene Splicing,” *Anal. Chem.*, Vol.80, pp. 3342-3349, 2008.
- [13] D. A. Lawson, N. R. Bhakta, K. Kessenbrock, K. D. Prummel, Y. Yu, K. Takai, A. Zhou, H. Eyob, S. Balakrishnan, C.-Y. Wang, P. Yaswen, A. Goga, and Z. Werb, “Single-cell analysis reveals a stem-cell program in human metastatic breast cancer cells,” *Nature*, vol. 526, pp. 131-135, 2015.
- [14] R. Iovine, V. Loscri, S. Pizzi, R. Tarparelli, and A. M. Vegni, “Model of Multi-Source Nanonetworks for the Detection of BRCA1 DNA Alterations Based on LSPR Phenomenon,” *Advances in Nanoparticles*, vol. 2, No. 4, pp. 301-312, September 2013.
- [15] L. La Spada, R. Iovine and, L. Vegni, “Nanoparticle Electromagnetic Properties for Sensing Applications,” *Advances in Nanoparticles*, Vol. 1, No. 2, pp. 9-14, 2012.
- [16] B. Gupta, W. Rouesnel, I. Y. Goon, R. Amal and J. J. Gooding, “DNA Hybridization for Nanocube Function- alization,” *International Conference on Nanoscience and Nanotechnology (ICONN)*, Sydney, 22-26 pp. 166-170, Febraury 2010.

CAPITOLO 3: Ulteriori tematiche

L'attività scientifica svolta nel triennio della scuola dottorale si è occupata anche di altre tematiche. Nel seguito, verranno discussi, quest'ultimi aspetti, evidenziando in particolare, i fattori chiave degli argomenti di ricerca e degli elaborati che hanno prodotto.

In particolare, verranno illustrati i seguenti argomenti:

- funzione diadica spettrale di Green;
- sensori a metamateriali per la diagnostica di patologie tissutali;
- nanoparticelle in grafene per comunicazioni wireless;
- tecniche di bonifica antinquinamento con utilizzo di nanoparticelle;
- analisi elettromagnetica della stimolazione intracranica.

3.1 FUNZIONE DIADICA SPETTRALE DI GREEN

La Risonanza plasmonica di Superficie, anche detta brevemente (SPR) consiste in un'oscillazione collettiva delle cariche libere presenti all'interfaccia di due mezzi (dielettrico-metallo). Le componenti del campo SPR raggiungono il loro massimo valore proprio in prossimità dell'interfaccia, per poi decadere esponenzialmente allontanandosi da essa. Ad oggi, esistono diversi sensori e fibre geometriche che sfruttano il fenomeno dell'SPR [1, 2]. Ancor di più, la possibilità di implementare il principio fisico dell'SPR in diverse applicazioni, è stato, negli ultimi tempi, motivo di grande interesse [3,4].

Sebbene molti gruppi di ricerca, abbiano tratto vantaggio dalle caratteristiche e proprietà del fenomeno fisico dell'SPR [5], molto meno la ricerca ha investigato la possibilità di trovare una espressione rigorosa del campo elettromagnetico, utile alle

applicazioni di sensori e elettromagnetici e optoelettronici. Modellare il comportamento elettromagnetico delle meta-superfici ci permetterebbe di comprendere:

- Gli effetti della propagazione delle onde elettromagnetiche e come il campo elettromagnetico li influenza e interagisce con loro.
- Come i parametri geometrici (ad esempio lo spessore) e le proprietà elettromagnetiche del mezzo circostante, influenzano l'espressione del campo elettromagnetico.

L'utilizzo della funzione di Green per calcolare la distribuzione di campo in una data regione, è un approccio teorico noto in letteratura. Recenti studi hanno utilizzato questa tecnica per le seguenti applicazioni: strutture 3-D elastiche e anisotropiche [6], linee di trasmissione con perdite [7] e analisi spettrali di mezzi dielettrici [8]. La tecnica della funzione di Green è stata impiegata per comprendere l'interazione delle onde elettromagnetiche con diversi materiali, come i materiali multistrati dielettrici [9], stratificati e bisotropici [10] e multistrato sferici [11].

Nel contributo [12] è stata affrontata la problematica della valutazione della funzione di Green nel dominio di Fourier 2-D per descrivere il fenomeno della Risonanza Plasmonica di Superficie in una meta-struttura. È stato affrontato il caso generale di un'eccitazione planare impulsiva applicata ad un mezzo artificiale, per dimostrare la possibilità di ottenere l'espressione rigorosa e in forma chiusa del campo elettromagnetico nella regione riferita al fenomeno del SPR.

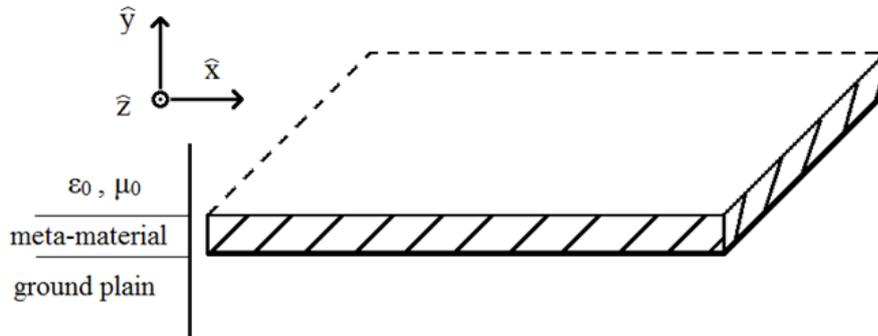


Figura 3.1: Geometria della metamateriale infinitamente esteso nel piano xz [12].

Il materiale artificiale è uno strato di metamateriale con dei parametri costitutivi definiti in accordo con [13]. Come mostrato in Figura 3.1, il metamateriale è collocato fra il piano di massa e il vuoto.

Lo studio elettromagnetico della struttura può essere studiato a partire dalle equazioni di Maxwell nel sistema tempo-variante, dove la corrente impulsiva \mathbf{J} , come mostrato in Figura 3.2, è posizionata alla seguenti coordinate $(x=0, y=-h, z=0)$.

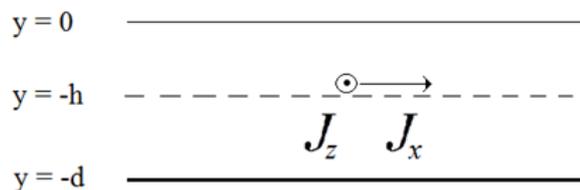


Figura 3.2: Proiezione laterale della metastruttura e sorgente impulsiva planare [12].

L'espressione del campo elettrico può essere ottenuto da [14]:

$$\mathbf{E} = \int_V \mathbf{G}(\mathbf{r}|\mathbf{r}') \cdot \mathbf{J}(\mathbf{r}') dV, \quad (3.1)$$

dove $\underline{\mathbf{G}}(\mathbf{r}|\mathbf{r}')$ è la funzione diadica di Green spaziale, che nel caso generale è costituita da una matrice 3x3, ma nel caso di eccitazione planare, essa si riduce a una diade 2x2. La corrispondente espressione 2D nel dominio di Fourier è:

$$\tilde{\mathbf{E}}(\alpha, y, \beta) = \int_{-\infty}^{+\infty} \tilde{\mathbf{G}}(\alpha, y, \beta|y') \cdot \tilde{\mathbf{J}}(y') dy' . \quad (3.2)$$

Per valutare l'espressione del campo spaziale è necessario tornare al dominio di partenza:

$$\begin{cases} E_x(x, y, z) = \frac{1}{4\pi^2} \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} \tilde{\mathbf{G}}_{xx}(\alpha, y, \beta|-h) \tilde{\mathbf{J}}_x(\alpha, -h, \beta) e^{j(\alpha x + \beta z)} d\alpha d\beta \\ E_y(x, y, z) = \frac{1}{4\pi^2} \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} \tilde{\mathbf{G}}_{yx}(\alpha, y, \beta|-h) \tilde{\mathbf{J}}_x(\alpha, -h, \beta) e^{j(\alpha x + \beta z)} d\alpha d\beta . \\ E_z(x, y, z) = \frac{1}{4\pi^2} \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} \tilde{\mathbf{G}}_{zx}(\alpha, y, \beta|-h) \tilde{\mathbf{J}}_x(\alpha, -h, \beta) e^{j(\alpha x + \beta z)} d\alpha d\beta \end{cases} \quad (3.3)$$

Come fatto in [14], considerando una corrente impulsiva planare lungo l'asse \hat{x} e usando la formula di trasformazione:

$$d\alpha d\beta = |\det[\text{Jacobian}(\xi, \delta)]| d\xi d\delta = \xi d\xi d\delta , \quad (3.4)$$

per $y > 0$ il campo elettrico spaziale diventa:

$$\begin{cases} E_x(x, y, z) = \frac{-j\mathfrak{J}_0}{4\pi^2} \omega \mu \int_0^{2\pi} \cos^2 \delta \int_0^{+\infty} \xi \frac{\text{sh}[\gamma_1(d-h)]}{\Phi(\gamma_1 d)} e^{-\gamma_2 y} e^{j\xi(\sin \delta x + \cos \delta z)} d\xi d\delta + \\ - \frac{j\mathfrak{J}_0}{4\pi^2 \omega \epsilon_0} \int_0^{2\pi} \sin^2 \delta \int_0^{+\infty} \xi \gamma_1 \gamma_2 \frac{\text{sh}[\gamma_1(d-h)]}{\Gamma(\gamma_1 d)} e^{-\gamma_2 y} e^{j\xi(\sin \delta x + \cos \delta z)} d\xi d\delta \\ E_y(x, y, z) = \frac{\mathfrak{J}_0}{4\pi^2 \omega \epsilon_0 \epsilon_r} \int_0^{2\pi} \sin \delta \int_0^{+\infty} \xi^2 \gamma_1 \frac{\text{sh}[\gamma_1(d-h)]}{\Gamma(\gamma_1 d)} e^{-\gamma_2 y} e^{j\xi(\sin \delta x + \cos \delta z)} d\xi d\delta \\ E_z(x, y, z) = \frac{j\mathfrak{J}_0}{8\pi^2} \omega \mu \int_0^{2\pi} \sin 2\delta \int_0^{+\infty} \xi \frac{\text{sh}[\gamma_1(d-h)]}{\Phi(\gamma_1 d)} e^{-\gamma_2 y} e^{j\xi(\sin \delta x + \cos \delta z)} d\xi d\delta + \\ + \frac{j\mathfrak{J}_0}{8\pi^2 \omega \epsilon_0} \int_0^{2\pi} \sin^2 2\delta \int_0^{+\infty} \xi \gamma_1 \gamma_2 \frac{\text{sh}[\gamma_1(d-h)]}{\Gamma(\gamma_1 d)} e^{-\gamma_2 y} e^{j\xi(\sin \delta x + \cos \delta z)} d\xi d\delta \end{cases} \quad (3.5)$$

dove \mathfrak{J}_0 è la trasformata di Fourier 2D della corrente impulsiva \mathbf{J} , e:

$$\Phi(\gamma_1 d) = \gamma_1 \text{ch}(\gamma_1 d) + \gamma_2 \text{sh}(\gamma_1 d) \quad (3.6)$$

$$\Gamma(\gamma_1 d) = \varepsilon_r \gamma_2 \text{ch}(\gamma_1 d) + \gamma_1 \text{sh}(\gamma_1 d) \quad (3.7)$$

$$\begin{cases} \gamma_1^2 = \xi^2 - k_0^2 \varepsilon_r \\ \gamma_2^2 = \xi^2 - k_0^2 \end{cases}, \quad k_0^2 = \omega^2 \mu_0 \varepsilon_0. \quad (3.8)$$

Formule analoghe, sono valide per le regioni di campo $y \in (-h, 0]$ e $y \in [-d, -h]$.

Utilizzando le coordinate polari (ρ, φ) sul piano xz : $\{x = \rho \cos \varphi, z = \rho \sin \varphi\}$ e svolgendo l'integrale in δ , l'espressione (3.5) diventa:

$$\begin{cases} \boxed{\rho, \xi \in \mathbb{R}} \\ E_x(x, y, z) = \frac{-j \mathfrak{I}_0}{4\pi^2} \omega \mu \int_0^{+\infty} J_1(\rho \xi) \frac{\text{sh}[\gamma_1(d-h)]}{\Phi(\gamma_1 d)} e^{-\gamma_2 y} d\xi + \\ - \frac{j \mathfrak{I}_0}{2\pi \omega \varepsilon_0} \int_0^{+\infty} \xi \gamma_1 \gamma_2 \left(\frac{J_1(\rho \xi)}{\rho \xi} - J_2(\rho \xi) \right) \frac{\text{sh}[\gamma_1(d-h)]}{\Gamma(\gamma_1 d)} e^{-\gamma_2 y} d\xi. \\ E_y(x, y, z) = \frac{j \mathfrak{I}_0}{4\pi^2 \omega \varepsilon_0 \varepsilon_r} \int_0^{+\infty} \xi^2 \gamma_1 J_1(\rho \xi) \frac{\text{sh}[\gamma_1(d-h)]}{\Gamma(\gamma_1 d)} e^{-\gamma_2 y} d\xi \\ E_z(x, y, z) = 0 \end{cases} \quad (3.9)$$

Per riuscire ad ottenere la dimostrazione del campo elettrico plasmonico è necessario:

- imporre la condizione di campo superficiale;
- esaminare l'interfaccia del piano ($y=0$), ma in particolare ai limiti del semispazio, che rispettivamente sono ($y=0^+$) e ($y=0^-$).

Il primo passo necessario è quello di imporre $E_y(x, y, z) = 0$. Questa situazione è resa possibile, scegliendo la condizione di polo dominante, che è:

$$\gamma_1 = 0 \quad (3.10)$$

oppure

$$\xi = k_0 \sqrt{\epsilon_r} . \quad (3.11)$$

E' questo il caso in cui un dielettrico con basse perdite è compatibile con l'espressione (3.9). Seguendo questo percorso, il campo elettrico plasmonico possiede uno spettro di numeri d'onda ridotto alla circonferenza di raggio $\xi = k_0 \sqrt{\epsilon_r}$, e l'integrale dipenderà solo dal contributo spettrale.

I materiali che si prestano maggiormente all'instaurarsi del campo elettrico plasmonico sono le seguenti metastrutture:

- dielettrico Epsilon-Near-Zero (ENZ);
- dielettrico di tipo Single Negative (SNG);
- dielettrico SNG e ENZ.

Partendo dalla (3.9) noi otteniamo:

$$\left\{ \begin{array}{l} \boxed{y = 0^+} \\ E_x(x, y, z) = -\frac{j\mathfrak{I}_0}{2\pi} \omega \mu \frac{d-h}{1+d k_0 \sqrt{\epsilon_r} - 1} \frac{J_1(\rho k_0 \sqrt{\epsilon_r})}{\rho} \\ E_y(x, y, z) = 0 \\ E_z(x, y, z) = 0 \end{array} \right. \quad (3.12)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \boxed{y = 0^-} \\ E_x(x, y, z) = -\frac{j\mathfrak{I}_0}{2\pi} \omega \mu (d-h) \frac{J_1(\rho k_0 \sqrt{\epsilon_r})}{\rho} \\ E_y(x, y, z) = 0 \\ E_z(x, y, z) = 0 \end{array} \right. \quad (3.13)$$

Le formule (3.12) e (3.13) mostrano una discontinuità del campo elettrico all'interfaccia. Il campo elettrico totale all'interfaccia vale:

$$\begin{cases} E_x^{(SPR)}(x, y, z) = -\frac{j\tilde{\mathcal{S}}_0}{2\pi\rho}\omega\mu(d-h)\left(\frac{J_1(\rho k_0\sqrt{\varepsilon_r})}{1+d k_0\sqrt{\varepsilon_r}-1} - J_1(\rho k_0\sqrt{\varepsilon_r})\right), \\ E_y^{(SPR)}(x, y, z) = 0, \\ E_z^{(SPR)}(x, y, z) = 0. \end{cases} \quad (3.14)$$

Ovviamente, il campo elettrico plasmonico potrebbe essere composto da altri contributi, ma quest'ultimi si troveranno in altri punti spettrali che non rientrano nell'espressione (3.11). In ogni modo, essendo descritte dal polo dominante, le espressioni (3.10) e (3.11) includono la quasi totalità se non la stessa dei contributi spettrali.

3.2 SENSORI A METAMATERIALI PER LA DIAGNOSTICA DI PATOLOGIE TISSUTALI

In [14] è stato sviluppato un sensore a metamateriali per diagnosticare le patologie della pelle. Per progettare il sensore e ottenere una risposta elettromagnetica ben precisa è stato sviluppato un modello analitico. Lo schema del modello di funzionamento del sistema di rilevamento è riportato in Figura 3.3A. Il sensore è costituito da un array planare di nanoparticelle d'oro di cui solo la singola unità è mostrata (Figura 3.3B).

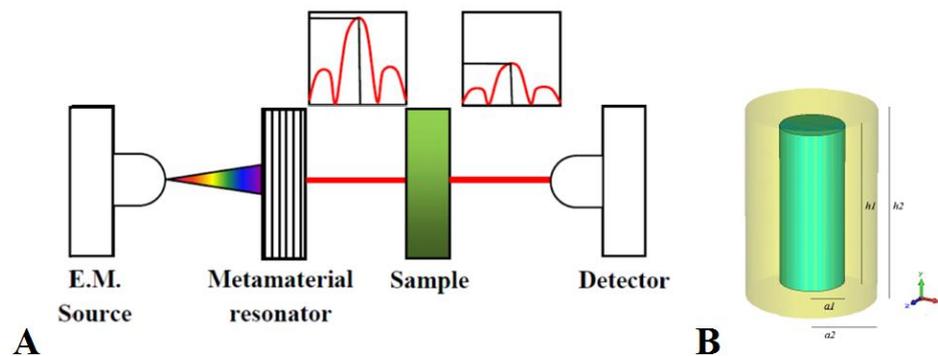


Figura 3.3: A) Modello di funzionamento del sistema di rilevamento, B) singola unità del sensore [15].

Lo spettro in Figura 3.4A rappresenta il confronto fra il modello analitico sviluppato e quello numerico. Il modello ha permesso di tunare la struttura con parametri ottimali. In Figura 3.4B si può osservare come il sensore sia in grado di distinguere, attraverso la lettura elettromagnetica dei campioni biologici, differenti patologie della pelle. Le frequenze di risonanza nello spettro, variano la loro larghezza di banda e ampiezza in funzione del tasso di assorbimento del campione biologico considerato.

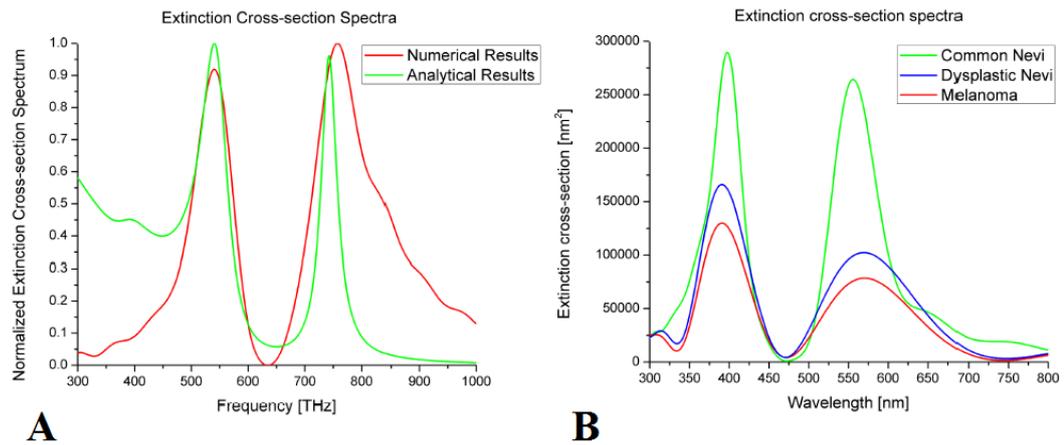


Figura 3.4: A) confronto fra modello numerico e analitico, B) risposta del sensore in termini di spettro d'estinzione, per differenti patologie della pelle [15].

3.3 NANOPARTICELLE IN GRAFENE PER COMUNICAZIONI WIRELESS

In [16], sono state presentate nuove strutture nanometriche al grafene e sono state investigate le loro proprietà elettromagnetiche. Le particelle consistono in un anello circolare e uno rettangolare entrambe di grafene immerse in un mezzo dielettrico, come mostrato in Figura 3.5.

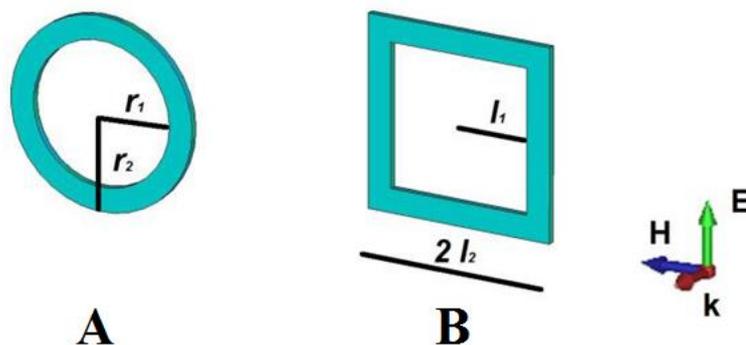


Figura 3.5: Nanostrutture sotto studio: A) anello circolare, B) anello rettangolare [16].

Per queste nanostrutture è stato valutato il comportamento elettromagnetico, ovvero l'assorbimento e la distribuzione del campo elettrico vicino in termini di larghezza di banda, ampiezza e posizione della frequenza di risonanza. Gli spettri di assorbimento mostrati in Figura 3.6A e 3.6B mostrano un esempio degli effetti della variazione dei parametri geometrici sulla risposta dell'anello circolare e rettangolare di grafene. In particolare, questi andamenti evidenziano la possibilità di ottenere due tipi di comportamenti per le strutture: applicazioni per larga banda e funzionamento multirisonante.

I risultati numerici in Figura 3.7, mostrano come le nanoparticelle operano nelle bande richieste (wireless), offrono la possibilità di due tipi di funzionamenti (banda

larga e multirisonante) e che alla frequenza di risonanza confinano il campo in prossimità della struttura.

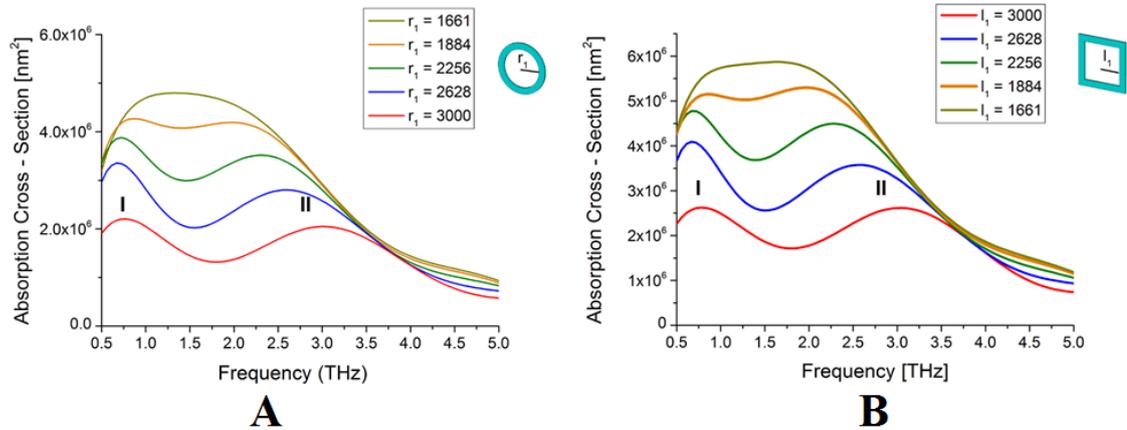


Figure 3.6: Spettro di assorbimento per : A) anello circolare al variare di r_1 e con $r_2 = 4000$, B) anello rettangolare, al variare di l_1 con $l_2 = 4000$ [16].

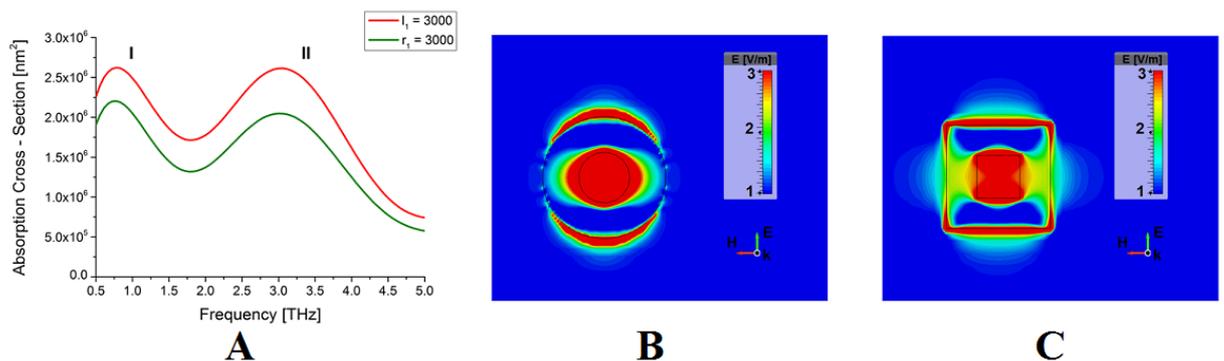


Figura 3.7: A) Spettro d'assorbimento per il nanoanello circolare (in verde) con $r_1=3000$ nm e $r_2=4000$ nm e per quello rettangolare (in rosso) con $l_1=3000$ nm e $l_2=4000$ nm. Distribuzione del campo elettrico vicino per B) l'anello circolare a 1.5 THz con $r_1=1661$ nm e $r_2=4000$ nm e C) per l'anello quadrato a 1.4 THz con $l_1=1661$ nm e $l_2=4000$ nm [16].

All'interno della stessa tematica, è stata studiata una piattaforma nanometrica, per le comunicazioni wireless [17]. La struttura considerata è rappresentata in Figura 3.8. La geometria è una bow-tie in grafene. La piattaforma di sensing è eccitata da un'onda piana, avente il campo elettrico diretto a seconda della polarizzazione come mostrato in Figura 3.8.

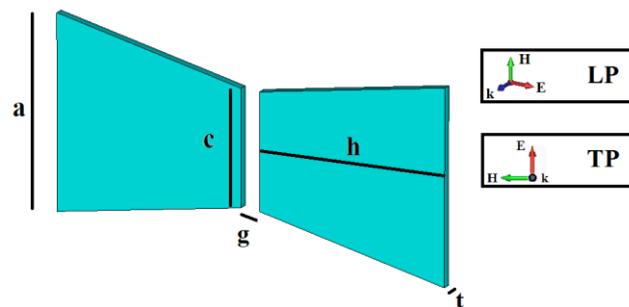


Figura 3.8: Nanostruttura sotto esame. Sono stati considerati due tipi di polarizzazione: longitudinale (LP) e trasversale (TP). Per la particella sono stati assunti i seguenti parametri geometrici: $a = 5000 \text{ nm}$, $c = 3000 \text{ nm}$, $h = 5000 \text{ nm}$, $g = 500 \text{ nm}$, and $t = 200 \text{ nm}$ [17].

L'eccitazione è impiegata per analizzare le proprietà elettromagnetiche, in termini di assorbimento. Come mostrato in Figura 3.9A, la frequenza di risonanza dell'antenna in grafene è posizionata a 1.37 THz , che rappresenta la gamma di lunghezze d'onda per le comunicazioni wireless. La Figura 3.9B mostra la distribuzione del campo elettrico alla frequenza di risonanza, e come quest'ultimo sia confinato nelle vicinanze della piattaforma radiante, soprattutto tra i due prismi. Per ottimizzare le performance della struttura per specifiche applicazioni è necessario conoscere la dipendenza della risposta elettromagnetica alla variazione dei parametri geometrici.

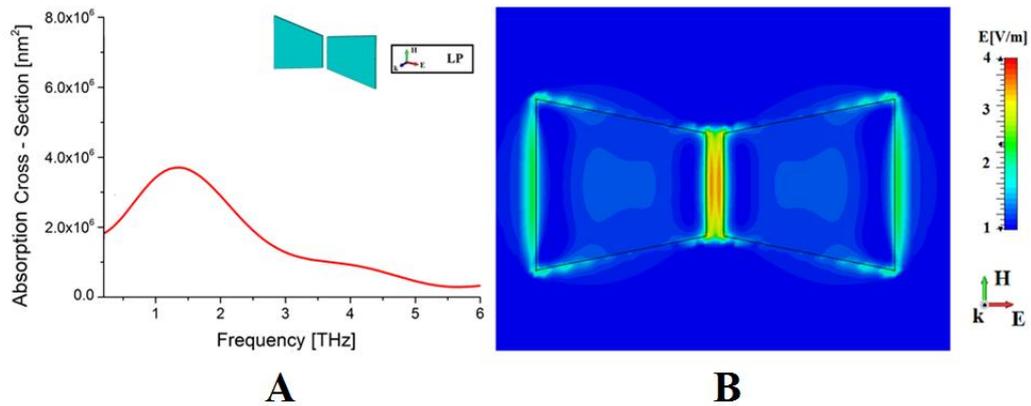


Figura 3.9: A) spettro d'assorbimento della piattaforma radiante ottenuto con la Polarizzazione Longitudinale (LP). B) Monitor di campo elettrico vicino alla frequenza di risonanza (1.37 THz) in LP con $a=5000 \text{ nm}$, $c=3000 \text{ nm}$, $h=5000 \text{ nm}$, $g=500 \text{ nm}$ e $t=200 \text{ nm}$ [17].

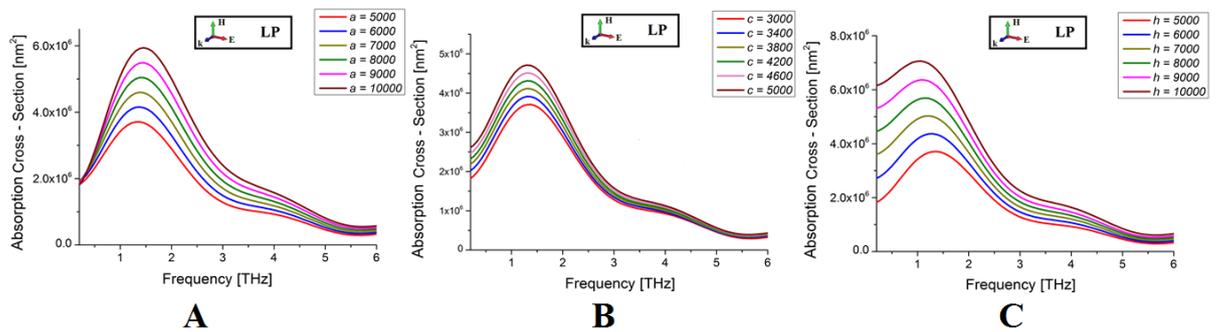


Figura 3.10: A) spettro d'assorbimento della piattaforma radiante ottenuto con la Polarizzazione Longitudinale (LP) variando la dimensione maggiore dei prismi ($3000 \leq a \leq 5000 \text{ [nm]}$), B) variando la dimensione minore dei prismi ($3000 \leq c \leq 5000 \text{ [nm]}$) e C) l'altezza dei prismi ($5000 \leq h \leq 10000 \text{ [nm]}$) [17].

In particolare, la Figura 3.10 rappresenta proprio questa dipendenza per la polarizzazione longitudinale. La Figura 3.10A, mostra come incrementando a si riscontra un aumento dell'ampiezza del picco di risonanza. Anche aumentando la dimensione minore del prisma (b) è possibile osservare un aumento

dell'assorbimento, specialmente sul picco di risonanza (Figura 3.10B). Invece, incrementando h è possibile osservare una lieve diminuzione della frequenza di risonanza (Figura 3.10C).

Gli spettri in Figura 3.11, mostrano, in maniera speculare, la dipendenza dello spettro di assorbimento al variare delle dimensioni geometriche nel caso di polarizzazione trasversale.

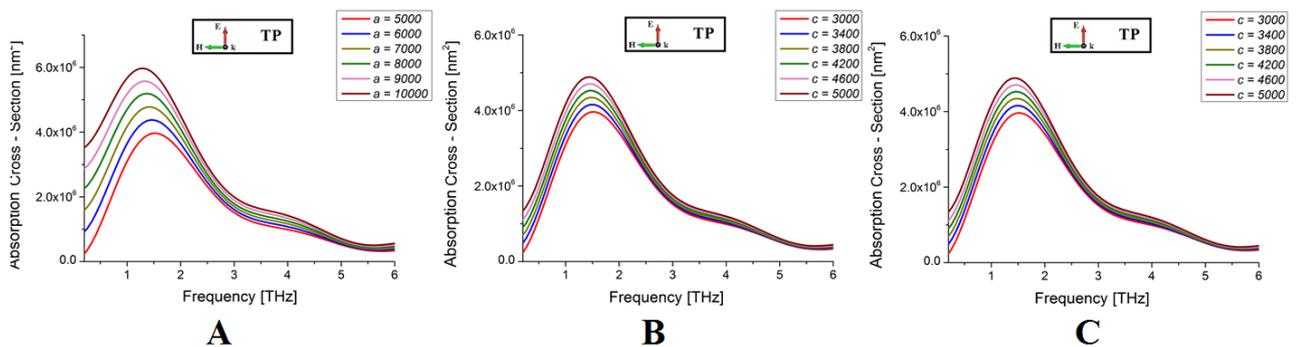


Figura 3.11: A) spettro d'assorbimento della piattaforma radiante ottenuto con la Polarizzazione Longitudinale (LP) variando la dimensione maggiore dei prismi ($5000 \leq a \leq 10000$ [nm]), B) variando la dimensione minore dei prismi ($3000 \leq c \leq 5000$ [nm]) e C) l'altezza dei prismi ($3000 \leq h \leq 5000$ [nm]) [17].

3.4 • TECNICHE DI BONIFICA ANTINQUINAMENTO CON UTILIZZO DI NANOPARTICELLE

Per quanto concerne la tematica relativa allo studio delle tecniche di tutela ambientale basate su nanoparticelle, in [18], sono state messe in evidenza le procedure attraverso le quali avvengono i processi di bonifica di siti contaminati da composti organici del cloro.

Questi materiali inquinanti sono più densi dell'acqua e assumono strutture a strati che penetrano nelle zone più profonde dell'acquifero, questo aspetto li rende difficili da eliminare e sono categorizzati con la nomenclatura di DNAPLs (Dense Non Aqueous Phase Liquids) [19]. La ripulitura dei materiali inquinanti risulta assai complicata, rimanendo all'interno della falda per diversi anni aggravano il tasso di inquinamento. Esiste un'inquinante piuttosto pericoloso perché se inalato a lungo termine, provoca gravi danni al sistema nervoso [20].

Per determinare il tipo di tecnica da attuare al fine di eliminare tali composti inquinanti, occorre conoscere e analizzare molti aspetti:

- caratteristiche specifiche del sito;
- tipo di contaminante;
- tipologia del suolo;
- tempo disponibile per attuare la procedura di antinquinamento [21, 22].

Le procedure di bonifica sono solamente due: eliminare l'inquinante, oppure rimuoverlo dal suolo.

Le soluzioni possono essere distinte in interventi in situ o in ex situ.

Tendenzialmente si preferisce applicare tecniche in situ piuttosto che in ex situ. I motivi principali sono il costo e la non necessità di trasportare l'inquinante. Nelle tecniche ex situ, è necessario trasportare il materiale estratto per poi lavorarlo in altro luogo. Il Pump&Treat (Figura 3.12) è una delle procedure più comuni fra quelle di antinquinamento dei siti contaminati. E' una procedura ex-vivo in quanto il materiale viene assorbito tramite delle pompe e poi lavorato in altro sito.

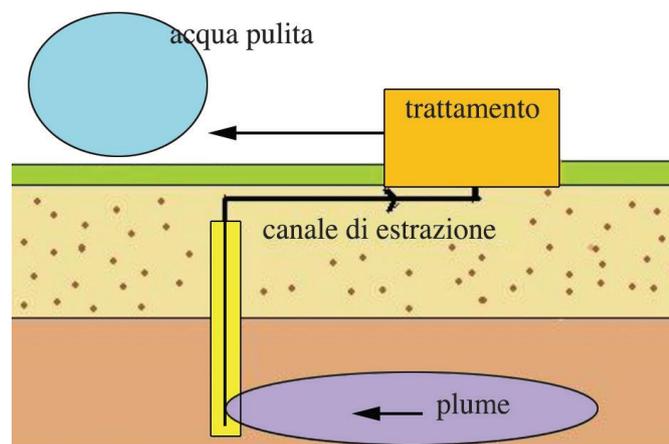


Figura 3.12. Metodo Pump&Treat per l'estrazione del plume contaminato [18].

Ad oggi, molte ricerche e applicazioni in loco, hanno portato in evidenza una nuova tecnica, l'utilizzo di nanoparticelle ferro valente [23]. Il materiale ferro valente è di per sé molto reattivo, ma la sua capacità di reattività si incrementa in configurazioni nanostrutturate. Attraverso particolari procedure reattive, le nanoparticelle ferro valenti sono in grado di eliminare i contaminanti DNAPLs o di renderli in forme, biodegradabili. Dal contributo [18] si evince che l'utilizzo di nanostrutture di ferro zero valente costituisce una delle tecniche più promettenti per la rimozione dei solventi organo clorurati.

3.5 ANALISI ELETTROMAGNETICA DELLA STIMOLAZIONE INTRACRANICA

Recentemente, moltissimi gruppi scientifici hanno focalizzato la loro attenzione sulla stimolazione intracranica terapeutica [24]. In patologie quali il morbo di Parkinson, l'epilessia o altre condizioni patologiche riguardanti il sistema nervoso centrale e periferico, è stato dimostrato che l'utilizzo di queste tecniche di stimolazione ha particolari risultati benefici e terapeutici [25]. In particolare, nel contributo [26], vengono messi in luce gli aspetti più performanti della DBS che è a tutti gli effetti riconosciuta come protocollo terapeutico per il morbo di Parkinson, la sindrome di Tourette, e altri disturbi ossessivo compulsivi [27].

La procedura prevede l'applicazione di elettrodi nel subtalamo e l'invio di campi elettromagnetici opportunamente configurati. L'attività elettrica degli elettrodi, interferisce i disturbi del paziente, più specificamente le cause dei tremori, inibendo quindi la causa dei sintomi più difficili da gestire. La difficoltà del trattamento sorge nella scelta della tipologia del segnale applicato. Molto spesso il chirurgo, testa direttamente sul paziente, il migliore dei segnali da inviare, facendo delle vere e proprie prove. Fra le altre attività svolte vi è quella dello studio della propagazione elettromagnetica dei segnali nei circuiti neuronici quando questi sono inibiti da stimolazioni esterne [26], al fine di ridurre questo tempo di set-up che avvengono proprio durante l'intervento. Le analisi sono state condotte con Neuron Software. Nel software è stata modellata una rete neurale, la cui topologia è riportata in Figura 3.13. In particolare la rete neurale considerata è costituita da 176 neuroni (0-175) suddivisi in tre strati:

- primo strato: 100 neuroni connessi direttamente all'elettrodo di stimolazione;

- secondo strato o strato intermedio: 50 neuroni;
- terzo strato: 25 neuroni connessi con i neuroni bersaglio.

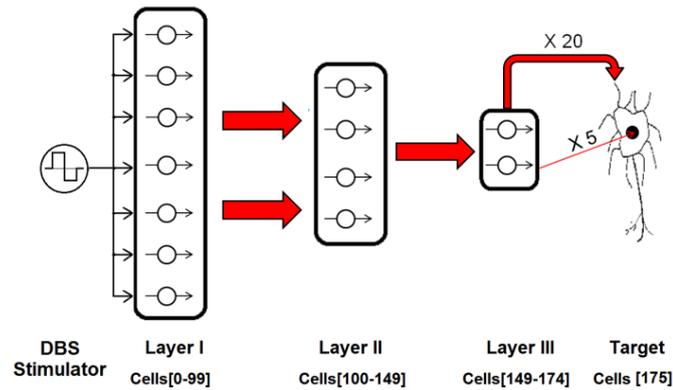


Figura 3.13: topologia della rete neurale [26].

Lo scopo del lavoro è stato quello di determinare gli effetti della DBS ed in particolare trovare la frequenza ottimale di stimolazione assegnate la forma d'onda e l'ampiezza dello stimolo. In Figura 3.14 è riportata la frequenza ottimale di stimolazione in funzione dell'ampiezza dello stimolo.

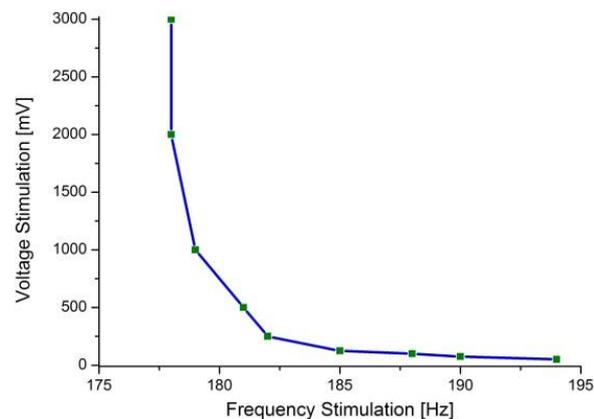


Figura 3.14: relazione tra frequenza massima e ampiezza di stimolazione [26].

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI - Cap. 3

- [1] X. Xiong, G. Qin and L. Zhan, "Highly sensitivity sensors using thin planar dielectric gratings on flat metallic substrate," *International Conference on: Systems and Informatics*, pp. 1320-1322, 2012.
- [2] S.A. Kim, S.J. Kim, H. Moon and S. Beom, "In vivo optical neural recording using fiber-based surface plasmon resonance," *Optics Letters*, Vol. 37 p. 614-616, 2012.
- [3] A. Abbas, M.J. Linman and Q. Cheng, "New trends in instrumental design for surface plasmon resonance-based biosensors," *Biosensors and Bioelectronics*, Vol. 26, pp. 1815-1824, 2011.
- [4] G. Safina, "Application of surface plasmon resonance for the detection of carbohydrates, glycoconjugates, and measurement of the carbohydrate-specific interactions: A comparison with conventional analytical techniques. A critical review," *Analytica Chimica Acta*, Vol. 712, pp. 9-29, 2012.
- [5] S. Roh, T. Chung and B. Lee, "Overview of the Characteristics of Micro- and Nano-Structured Surface Plasmon Resonance Sensors," *Sensors*, Vol. 11, pp. 1565-1588, 2011.
- [6] H. Kocak and A. Yildirim, "Overview of the Characteristics of Micro- and Nano-Structured Surface Plasmon Resonance Sensors," *Physics Letters A*, Vol. 373, pp. 3145-3150, 2009.
- [7] G. Antonini, "A Dyadic Green's Function Based Method for the Transient Analysis of Lossy and Dispersive Multiconductor Transmission Lines," *IEEE Transactions on Microwave Theory and Techniques*, Vol. 56, pp. 880-895, 2008.

- [8] T. Danov and T. Melamed, "Spectral Analysis of Relativistic Dyadic Green's Function of a Moving Dielectric-Magnetic Medium," *IEEE Transactions on Antennas and Propagation*, Vol. 59, pp. 2973-2979, 2011.
- [9] N.K. Das and D.M. Pozar, "A Generalized Spectral Domain Green's Function for Multilayer Dielectric Substrates with Application to Multilayer Transmission Line," *IEEE Transactions on Microwave Theory and Techniques*, Vol. 35, pp. 326-335, 1997.
- [10] W. Pin, P. Li and W. Wang, "The theory of dyadic Green's function and the radiation characteristics of sources in stratified bi-isotropic media," *Progress in Electromagnetics Research, PIER*, Vol. 9, pp. 117-136, 1994.
- [11] L-W. Li, P.-S. Kooi, M.-S. Leong and T.-S. Yee, "Electromagnetic dyadic Green's function in spherically multilayered media," *IEEE Transaction on Microwave Theory and Techniques*, Vol. 42, pp. 2302-2310, 1994.
- [12] R. Iovine, L. La Spada, R. Tarparelli and L. Vegni, "Spectral Green's function for SPR meta-structures," *Materials Science Forum, Vol. Applied Electromagnetic Engineering for Magnetic, Superconducting, Multifunctional and Nano Materials*, 2014.
- [13] V.G. Veselago, "The electrodynamics of substances with simultaneously negative values of ϵ and μ ," *Soviet Physics Uspekhi*, Vol. 10, pp. 509-514, 1968.
- [14] L. Vegni, R. Cicchetti and P. Capece, "Spectral dyadic Green's function formulation for planar integrated structures," *IEEE Transactions Antennas and Propagation*, Vol. 36, p. 1057-1065, 1988.
- [15] L. La Spada, R. Iovine, R. Tarparelli, and L. Vegni, "Metamaterial-based sensor for skin disease diagnostics," *Proc. SPIE Microtechnologies, Integrated*

- Photonics: Material, Devices, and Applications II, vol. 8767-29, pp. 1-6,
Grenoble, April 2013.
- [16] R. Iovine, R. Tarparelli and L. Vegni, "Electromagnetic Analysis of Graphene Nanoparticles operating in the TeraHertz Band," *Advances in Nanoparticles*, Vol. 3, No. 3, pp. 72-76, 2014,
- [17] R. Iovine, R. Tarparelli, A.M. Vegni, "Graphene Bow-tie Nanoantenna for Wireless Communications in the Terahertz Band," *Proc. of 1st ACM International Conference on Nanoscale Computing and Communication*, Atlanta, Georgia, USA, 13-14 May, 2014.
- [18] E. Di Lascio, R. Iovine, R. Tarparelli, A. Lozito, and L. Vegni, "Tecniche di bonifica per siti contaminati," *Bollettino degli esperti ambientali*, vol. 1, pp. 14-20, 2013.
- [19] J.B. Ajo-Franklin, J.T. Geller, J.M. Harris, "A survey of the geophysical properties of chlorinated DNAPLs," *Journal of Applied Geophysics*, Vol. 59, pp. 117-189, 2006.
- [20] E. Grandjean, R. Munchinger, V. Turrian, P.A. Haas, H.K. Knoepfel and H. Rosenmund, "Investigations into the Effects of Exposure to Trichlorethylene in Mechanical Engineering," *British Journal of Industrial Medicine*, Vol. 12, ,pp. 131-142, 1955.
- [21] F.I. Khan, T. Husain and R. Hejazi, "An overview and analysis of site remediation technologies," *Journal of Environmental Management*, Vol. 71, pp. 95-122, 2004.
- [22] C.N. Mulligan, R.N. Yong and B.F. Gibbs, "Remediation technologies for metal-contaminated soils and groundwater: an evaluation," *Engineering Geology*, Vol. 60, pp. 193-207, 2001.
-

- [23] A.B. Cundy, L. Hopkinson and R.L.D. Whitby, "Use of iron-based technologies in contaminated land and groundwater remediation: A review," *Science of The Total Environment*, Vol. 400, pp.42-51, 2008.
- [24] A.-L. Benabid, B. Wallace, J. Mitrofanis, C. Xia, B. Piallat, V. Fraix, A. Batir, P. Krack, P. Pollak, and F. Berger, "Therapeutic electrical stimulation of the central nervous system", *Comptes Rendus Biologies*, vol. 328, pp. 177-186, February 2005.
- [25] C.C. McIntyre, and P.J. Hahn, "Network perspectives on the mechanisms of deep brain stimulation", *Neurobiology of Disease*, Vol. 38, pp. 329-337, 2010.
- [26] R. Tarparelli, R. Iovine, L. La Spada, and L. Vegni, "Electromagnetic Analysis of Deep Brain Stimulation," *ICEAA 2013 International Conference on Electromagnetics in Advanced Applications*, Turin, September 2013.
- [27] J.S. Perlmutter, and J.W. Mink, "Deep Brain Stimulation", *Neuroscience*, Vol. 29, pp. 229-257, 2006.

CONCLUSIONI

L'attività di ricerca affrontata nel dottorato, nell'ambito del tema assegnato "Modellistica elettromagnetica di nanoparticelle per le comunicazioni molecolari", ha riguardato lo studio dell'interazione della radiazione elettromagnetica con nanoparticelle di geometrie e materiali metallici, polimerici e materiali non convenzionali per lo sviluppo di piattaforme di rilevamento per diversi strutture organiche con tecniche bioelettromagnetiche all'avanguardia e al passo con la ricerca scientifica odierna.

L'obiettivo di tali ricerche è stato quello di elaborare soluzioni tecnologiche di avanguardia che consentano future tecniche diagnostiche-terapeutiche o che si affianchino a quelle già esistenti con elevato valore aggiunto in termine di diagnosi precoce e/o una terapia selettiva ed efficace.

Seguendo questo scenario e tenendo conto sia degli aspetti innovativi, che delle difficoltà che insorgono a livello di fabbricazione e di impatto ambientale, inteso sia come inquinamento che come compatibilità biologica, nel triennio di dottorato è stata condotta attività di ricerca scientifica di particolari strutture nanometriche volte alla ricognizione delle comunicazioni molecolari, mediante fenomeni fisici elettromagnetici, di differenti tessuti e fluidi biologici.

L'obiettivo del presente elaborato di tesi è stato volto ad illustrare l'attività di ricerca redatta nell'ambito bioelettromagnetico di nanostrutture per la diagnosi di particolari tessuti, e fluidi biologici, nonché ad esplicitare altre attività svolte nel ciclo triennale della scuola dottorale. In particolare sono state illustrate alcune geometrie alla nanoscala che, propriamente progettate e, sotto determinate condizioni, sono in grado di fornire un notevole ausilio per l'analisi e il

riconoscimento di alcune patologie del corpo umano. Essendo queste strutture, notevolmente versatili, possono essere impiegate nelle applicazioni più disparate.

Nel primo capitolo sono state presentate nanostrutture metalliche e esplicitato il principio fisico alla base del rilevamento della variazione dell'indice di rifrazione della zona circostante. Sono stati illustrati modelli analitici, che consentono il controllo e la predizione della risposta delle strutture; con alcuni esempi di rilevamento di materiali biologici.

Nel secondo capitolo è stata messa in evidenza un'altra peculiarità, di certo non meno importante, per le strutture sotto esame. Ovvero la capacità di essere utilizzate assieme, sia come array, sia a coppie con comportamento elettromagnetico controllato. Ovvero, portando con esso un contributo addizionale di accoppiamento in termini diagnostici, senza alcuno invece, di tipo indesiderato.

In particolare è stato proposto l'utilizzo di nanoparticelle dalle proprietà multi-risonanti per applicazioni diagnostiche ultrasensibili e il multi-rilevamento di tessuti biologici; l'utilizzo di nanoparticelle multi-strato e in grafene anche per comunicazioni wireless e l'utilizzo di nanoreti per l'analisi di tratti del DNA, nonché per il progetto di biosensori basati su misure di indice di rifrazione del campione biologico.

Nel terzo capitolo sono state affrontate ulteriori tematiche studiate nel triennio della scuola dottorale. In particolare, sono stati discussi alcuni aspetti, evidenziando i fattori chiave degli elaborati prodotti: la teoria classica dell'elettromagnetismo descrivente il fenomeno della Risonanza Plasmonica di Superficie (SPR) mediante l'uso della funzione diadica spettrale di Green, sensori a metamateriali per la diagnostica di patologie tissutali, nanoparticelle in grafene per comunicazioni wireless, tecniche di bonifica antinquinamento con utilizzo di nanoparticelle.

L'attività di ricerca, durante la scuola dottorale, ha portato alla produzione di diciannove elaborati scientifici tra riviste (6), congressi (12) e capitoli di libri (1).