

Kvanttipisteet lääketieteellisessä kuvantamisessa

Tapani Hakko
LuK-tutkielma
Fysiikan tutkinto-ohjelma
Luonnontieteellinen tiedekunta
Oulun yliopisto
Toukokuu 2018

Sisältö

1 Johdanto	2
1.1 Tieteelliset julkaisut	2
1.2 Kvanttipisteiden valmistaminen	2
1.3 Erilaiset kvanttipisteet	4
1.3.1 Kadmiumpohjaiset kvanttipisteet	4
1.3.2 Piipohjaiset kvanttipisteet	5
1.3.3 Perovskiittipohjaiset kvanttipisteet	5
1.3.4 Hiilipohjaiset kvanttipisteet	5
1.3.5 Kultapohjaiset kvanttipisteet	5
1.4 Kvanttipisteiden käyttö nykyisin	6
2 Teoria	7
2.1 Johdatus kiinteän aineen energiarakenteeseen	7
2.2 Kvanttipisteiden fysiikkaa	8
2.2.1 Eksitonit	8
2.2.2 Molekyyliorbitaaliteoria	9
2.2.3 Fluoresenssi	10
2.2.4 Kvanttipisteen energiaraon mallintaminen	11
2.2.5 Brusin yhtälön tulkinta	12
2.2.6 Kvanttipisteiden muut ominaisuudet	13
3 Kvanttipisteet lääketieteellisessä kuvantamisessa	14
3.1 Johdanto	14
3.2 Optinen kuvantaminen	14
3.3 MRI-kuvantaminen	15
3.4 Toksikologia	16
3.4.1 Fotodynaaminen terapia	17
3.4.2 Toksisuuden hyödyntäminen	17
4 Kvanttipisteet tulevaisuudessa	19

1. Johdanto

Kvanttipisteet ovat Louis E. Brusin vuonna 1986 löytämiä puolijohde-nanopartikkeleita, joiden halkaisija on vain muutamia nanometrejä. Hyvin pienen kokonsa vuoksi kvanttipisteet käyttäytyvät yllättävällä tavalla. Kvanttipisteiden kokoa muuttamalla niiden energiarakenne muuttuu. Energiarakenteen muuttuminen puolestaan muuttaa materiaalin havaittavia sähköisiä ja optisia ominaisuuksia. Kvanttipisteiden säädettävyys tekee niistä kiinnostavia useilla eri tieteenoilla. Kvanttipisteiden toiminnan fysikaaliseen ymmärtämiseen tarvitaan kvanttimekaniikkaa, mistä kvanttipisteet ovat luultavasti saaneet nimensä.

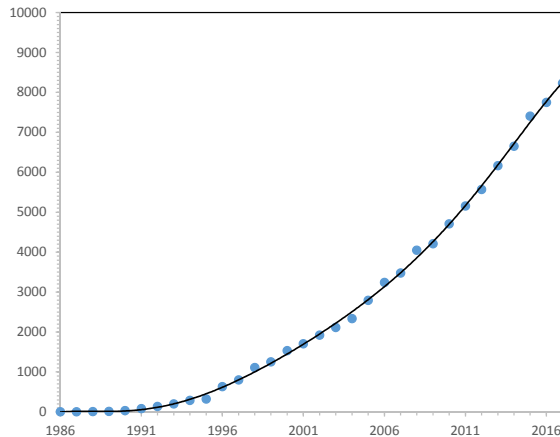
Kvanttipisteiden myrkyllisyys on rajoittanut niiden käyttöä laboratorioden ulkopuolella. Kyky valmistaa myrkyttömiä kvanttipisteitä on tuonut ensimmäiset kvanttipisteet kuluttajakäyttöön kvanttipisteitä hyödyntävässä näyttötekniikassa. Tutkielmassani käsittelen kvanttipisteiden valmistusta, tarkastelen kvanttipisteitä fysiikan näkökulmasta sekä esitän kvanttipisteiden lääketieteellisiä sovellutuksia. Tutkielman ensimmäisessä osiossa käsitellään erilaisia kvanttipisteitä. Tutkielman toinen osio kertoo fysikaalisesta teoriasta, joka tarvitaan kvanttipisteiden ymmärtämiseen. Kolmannessa osiossa on kerrottu kvanttipisteiden käytöstä lääketieteellisissä tutkimuksissa. Viimeisessä osiossa on pohdintaa siitä, millaisia kvanttipisteet voisivat olla tulevaisuudessa.

1.1 Tieteelliset julkaisut

Kvanttipisteitä koskevien tieteellisten julkaisujen määrä on voimakkaassa kasvussa. Web of Science- tietokannasta löytyy hakusanat 'quantum dot*' otsikossa, tiivistelmässä tai avainsanoissa sisältäviä artikkeleita noin 84000 kappaletta. Tietokannan ensimmäinen kvanttipisteitä koskevat artikkeli on julkaistu vuonna 1986. Yleisesti tieteellisten julkaisujen kokonaismäärä on yli kuusinkertaistunut tarkasteluvälillä 1986..2017, mutta edelleen kvanttipisteitä koskevien julkaisujen määrä on kasvanut huomattavan paljon nopeammin. Kuvasta (1) näkee kvanttipisteitä koskevien julkaisujen määrän vuosittain vuodesta 1986 alkaen.

1.2 Kvanttipisteiden valmistaminen

Kvanttipisteiden valmistamiseen on useita eri menetelmiä, joista tutkielmassani käsittelen kahta yleisimmin käytettyä. Mikäli halutaan valmistaa kvanttipisteitä suuressa mittakaavassa, käytetään yleensä kemiallista menetelmää jonka lopputuloksena on kolloidinen liuos, joka sisältää kvant-

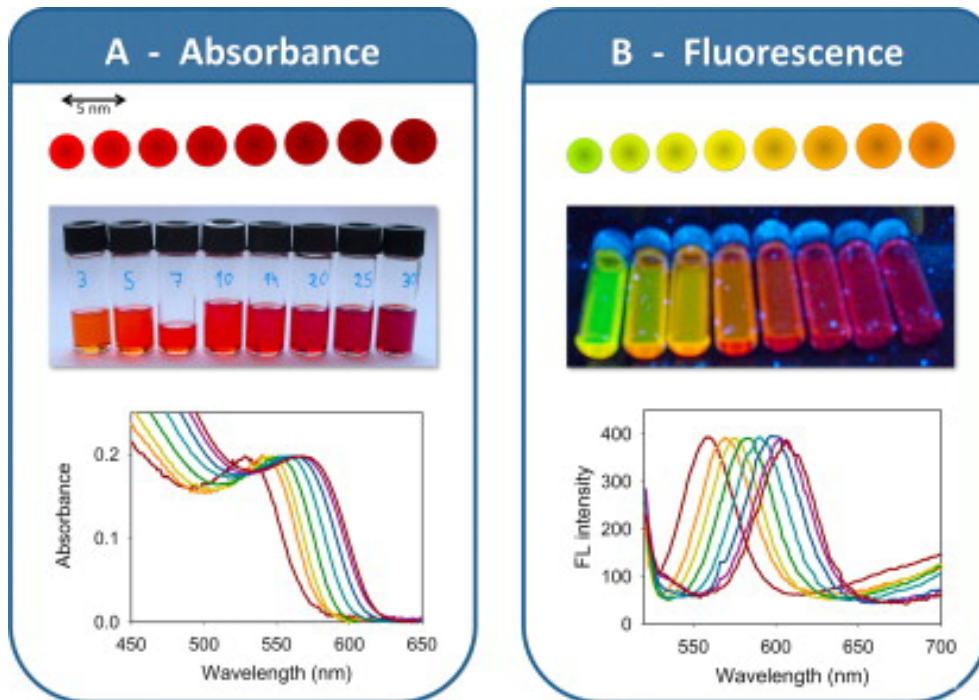


Kuva 1. Web of Science - tietokannan artikkelit hakusanalla "quantum dot*"vuodesta 1986 vuoteen 2017.

tipisteitä. Kolloidinen liuos on homogeenisen ja heterogeenisen seoksen välimuoto koska kolloidisessa liuoksessa hiukkaset ovat niin pienikokoisia, ettei se käyttäydy heterogeenisen seoksen tavoin.

Kemiallisessa menetelmässä kvanttipisteiden muodostumista varten tarvitaan ylikylläinen liuos, jossa tapahtuu hetkellisesti nukleatiota, joka puolestaan laskee liuoksen saturaatiota. Saturaation laskemisen seurauksena kiteet jatkavat kasvua hitaammin siihen saakka, että liuos on kylläinen [1]. Koska kiteiden kasvu saadaan tapahtumaan suhteellisen hitaasti, voidaan reaktio keskeyttää halutussa kohdassa. Näin saadaan valmistettua suurehko määrä halutun kokoisia kvanttipisteitä. Kuvassa (2) nähdään synteesiajan vaikutus kadmiumselenidi-kvanttipisteiden absorptio- ja emissiospektriin. Kemiallisella menetelmällä valmistetaan usein kvanttipisteitä, joita käytetään lääketieteellisissä tutkimuksissa. Tällä tekniikalla valmistettujen kvanttipisteiden laatu ei ole niin hyvä kuin nanolitografialla tai molekyyliisuihkuepitaksialla, mutta etuna on hyvä saanto.

Toinen valmistusmenetelmä on molekyyliisuihkuepitaksia, jossa höyrystetään pieniä määriä puolijohteita ultratyhjiössä [2]. Kaasumaiset puolijohteet härmistyvät tietyissä olosuhteissa kvanttipisteiksi ilman nanolitografisia menetelmiä. Molekyyliisuihkuepitaksialla saadaan aikaan tasalaatuisia kvanttipisteitä joten näin valmistettuja kvanttipisteitä käytetään usein fysikaalisissa tutkimuksissa. Molekyyliisuihkuepitaksia on kirjoitushetkellä kallis menetelmä, jonka saanto on pieni.



Kuva 2 . Kadmiumselenidi-quanttipisteiden kokoriippuvuus liuoksen lämmitysajasta. Synteesiajan kasvaessa myös aallonpituus kasvaa. *Reprinted from Biosensors and Bioelectronics, Volume 41, Francesc A. Esteve-Turrillas, Antonio Abad-Fuentes, Applications of quantum dots as probes in immunosensing of small-sized analytes, Pages 12-29, Copyright (2013), with permission from Elsevier.*

1.3 Erilaiset kvanttipisteet

1.3.1 Kadmiumpohjaiset kvanttipisteet

Kadmiumiin perustuvat kvanttipisteet olivat ensimmäisiä löydettyjä kvanttipisteitä. R. Rossetti, S. Nakarhara ja L.E. Brus raportoivat toukokuussa 1983 havainneensa kadmiumsulfidi(CdS)-partikkeleiden fluoressissa kokoriippuvuutta [3]. Tämä havainto loi pohjan kvanttipisteiden teorialle muutamaa vuotta myöhemmin. Toinen kadmiumyhdiste jonka kvanttipisteen ominaisuudet löydettiin suhteellisen pian kadmiumsulfidin jälkeen on kadmiumselenidi(CdSe). CdSe-quanttipisteitä on suhteellisen helppo valmistaa sekä niiden fluoressilla on korkea intensiteetti, minkä vuoksi CdSe-quanttipisteitä on tutkittu paljon. Kadmium on eliöille ja ympäristölle myrkyllinen alkuaine, joten kadmiumin käyttö kvanttipisteissä ei ole hyvä ratkaisu pitkällä aikavälillä, eikä kadmiumpohjaiset kvanttipisteet sellaisenaan sovellu hyvin lääketieteellisiin tutkimuksiin.

1.3.2 Piipohjaiset kvanttipisteet

Piipohjaisten kvanttipisteiden valmistus on haastavaa johtuen niiden pinnan reaktiivisuudesta ja monimutkaisesta energiarakenteesta. Monimutkaista energiarakennetta voidaan käyttää myös hyödyksi saostamalla piitä muilla ryhmän 4 alkuaineilla. Piin saostaminen mahdollistaa aiempaa käyttökelpoisempien kvanttipisteiden valmistamisen. Piipohjaisia kvanttipisteitä voidaan valmistaa mm. plasmareaktorimenetelmillä sekä laser-ablaatiolla. [4]

Piipohjaiset kvanttipisteet ovat lupaavia kvanttietokoneiden kubittien valmistusmateriaalina. Piipohjaisten kvanttipisteiden toimintatapa on helppo ymmärtää eksitoniteorian avulla.

1.3.3 Perovskiittipohjaiset kvanttipisteet

Perovskiittipohjaisilla kvanttipisteillä on samanlainen kiderakenne kuin perovskiitillä eli kalsiumtitanaatilla (CaTiO_3). Suurin osa tutkimuksista liittyy aurinkokennoihin, koska ohuella kvanttipistekalvolla voitaisiin parantaa merkittävästi aurinkokennojen hyötysuhdetta. Toinen mahdollinen käyttökohde olisi taipuvissa LED-näytöissä. Perovskiittipohjaiset kvanttipisteet ovat kuitenkin toistaiseksi epävakaita ja suurin osa on myös myrkyllisiä lyijyhalideja kuten CsPbI_3 . [5]

1.3.4 Hiilipohjaiset kvanttipisteet

Hiilipohjaiset kvanttipisteet löydettiin vahingossa vuonna 2004 hiilinanoputkia tutkiessa [6]. Hiilipohjaiset kvanttipisteet ovat muiden hiilinanopartikkeleiden tapaan vakaita, sähköä johtavia sekä ympäristöystävällisiä. Ympäristöystävällisyyden ja vakauden takia hiilinanopartikkelit olisivat mahdollisesti hyviä lääketieteellisissä sovellutuksissa.

Hiilipohjaisten kvanttipisteiden toimintamekanismia ei kuitenkaan tunneta vielä tarkasti [7].

1.3.5 Kultapohjaiset kvanttipisteet

Kultananopartikkeleiden tapauksessa molekyyliorbitaaliteoria selittää eksitoniteoriaa paremmin kyllä kvanttipisteominaisuudet. Kultapohjaiset kvanttipisteet ovat hyvin pieniä sisältäen noin 5-30 atomia. Viiden atomin kvanttipisteellä emissio on ultraviolettialueella ja 31 atomin kvanttipisteellä emissio on lähi-infrapuna-alueella. [8]

Atomien pieni lukumäärä aiheuttaa sen, että esimerkiksi viiden ja kuuden atomin kvanttipisteiden ominaisuudet poikkeavat toisistaan merkittävästi, ja mikäli haluttu emissiomaksimi löytyisi näiden väliltä ei kultakvant-

tipisteillä päästä haluttuun tulokseen. Metallinen kulta on myrkytöntä eikä aiheuta elimistössä reaktiota. Tämän takia myös kultakvanttipisteet saattaisivat myös olla myrkyttömiä, mikä mahdollistaisi niiden käytön lääketieteellisessä tutkimuksessa sekä laajemman kuluttajakäytön elektroniikassa.

1.4 Kvanttipisteiden käyttö nykyisin

Kvanttipisteiden käyttöä elektroniikassa on pitkään rajoittanut raskasmetallien kuluttajakäyttörajoitukset. Kadmiumpohjaisia kvanttipisteitä on osattu käyttää aurinkopaneelien valmistukseen jo pitkään, mutta kadmiumin myrkyllisyys on estänyt aurinkopaneelien päätyminen laboratorioden ulkopuolelle. Viime vuosina kadmiumvapaiden kvanttipisteiden kvanttipisteitä hyödyntävät televisiot ovat tulleet kauppojen hyllyille. Näissä televisioissa ei kuitenkaan hyödynnetä kvanttipiste-LED:iä, vaan taustavalo tuotetaan tavallisella sinisellä LED-valolla. LED-valoa käytetään valaisemaan läpinäkyvää kalvoa, jossa on vihreän ja punaisen emission tuottavia kvanttipisteitä. Jäljelle jää taustavalo, jonka spektrissä on vain punaista, vihreää ja sinistä valoa. LCD-televisioiden pikseleissä valoa suodatetaan RGB-suotimilla, joten valkoiseen taustavaloon verrattuna saavutetaan hyvä kontrasti. Koska taustavalossa ei ole ylimääräisiä sävyjä kuten keltaista, jota saattaa vuotaa vihreän suodattimien läpi, saadaan television värintoistosta ja kontrastista parempi sillä ylimääräisiä sävyjä ei pääse suotimien läpi. Lisäksi hyötysuhde saadaan paremmaksi sillä spektrissä on vain niitä aallonpituuksia jotka läpäisevät tehokkaasti suotimet. Valkoisesta valosta täytyy jatkuvasti suodattaa värejä pois. Värien suodattaminen tuottaa lämpöä ja siten huonontaa hyötysuhdetta. [9]

2. Teoria

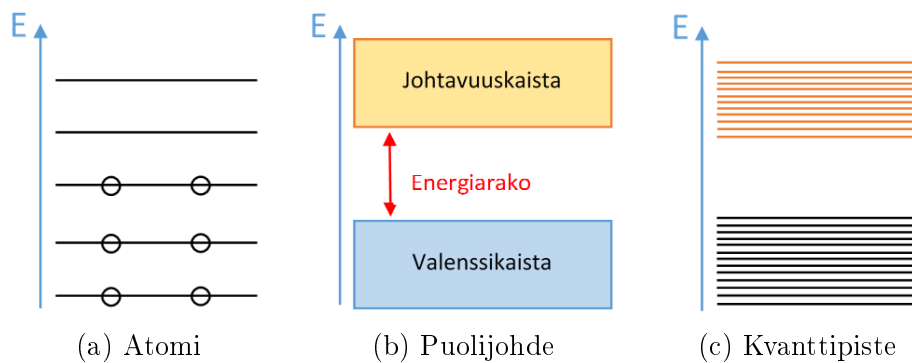
Vaikka kvanttipisteet ovat löydetty vasta vuonna 1986, niiden käsittelyyn tarvittava perustavanlaatuisen teoria löytyy useista kiinteän aineen fysiikan oppikirjoista kuten C. Kittelin kirjoittamasta *Introduction to Solid State Physics*-kirjasta, tai Arthur Beiserin *Concepts of Modern Physics*-kirjasta. Jälkimmäinen kirja käsittelee puolijohdetta ja niihin liittyvät ilmiöt sekä kvanttirajoittuneisuuden erinomaisesti, ja se onkin useilla kursseilla käytetty joko oppikirjana tai kurssimonisteen lähdemateriaalina.

2.1 Johdatus kiinteän aineen energiarakenteeseen

Atomin energiarakenne on kuvan (3) a-kohdan mukainen. Atomin energiarakenteessa on selkeät diskreetit energiatasot, ns. *orbitaalit* jotka erottuvat selvästi toisistaan. Kun atomi absorboi fotonin, jonka energia on sama kuin kahden energiatason energoiden erotus, atomin elektroni virittyy ylemmälle orbitaalille. Kun atomin viritystila purkautuu, elektroni emittoi fotonin pudotessaan alemmalle orbitaalille, ja emittoituvan fotonin energia on täsmälleen sama kuin energiatasojen energoiden erotus. Bulkkipuolijohdetta tapauksessa energiarakenne on kuvan (3) b-kohdan mukainen. Atomin diskreettejä energiatasoja ei enää näy, koska koko puolijohdeella on yhteinen molekyyliorbitaali. 0 K lämpötilassa valenssikaista on täynnä ja valenssikaistan ylintä energiatasoa kutsutaan nimellä HOMO, *highest occupied molecular orbital*. Johtavuuskaistalla ei ole yhtään elektronia 0 K lämpötilassa ja sen alinta tasoa kutsutaan nimellä LUMO, *lowest unoccupied molecular orbital*. Lämpötilan noustessa lämmön aiheuttama satunnaisliike saattaa nostaa elektroneja johtavuuskaistalle vastaavasti jättäen elektroniaukon valenssikaistalle. Puolijohde muuttuu sähköä johtavaksi, koska elektronit ja elektroniaukot toimivat varauksenkuljettajina. Energiarako puolijohdeessa on energiatasojen välinen alue, jolla elektronit eivät voi esiintyä. Puolijohdeessa LUMO-tasoa ylemmälle energiatasolle virittynyt elektroni saattaa purkaa viritystilaansa vapauttaen lämpöenergiaa ja päätyen lopulta johtavuuskaistan alimmalle tasolle, josta se putoaa valenssikaistan ylimmälle energiatasolle emittoiden fotonin jonka energian suuruus on sama kuin puolijohdeessa energiarako. Puolijohdeissa elektronin viritystilasta purkautumista kutsutaan *rekombinaatioksi*.

Kvanttipisteen energiarakenne (Kuvan (3) c-kohta) on ikäänkuin välimuoto yksittäisen atomin ja bulkkipuolijohdeessa energiarakenteesta. Kvanttipisteen energiarakenteessa on selvä energiarako LUMO- ja HOMO-energiatasojen

välissä, mutta diskreetit energiatasot ovat myös havaittavissa sen vuoksi, että kvanttipisteissä on yleensä vain noin $10^2 \dots 10^5$ atomia. Kvanttipisteiden energiarakenne poikkeaa puolijohteen energiarakenteesta myös siten, että valenssikaistan ja johtavuuskaistan välissä olevan *kielletyn alueen energia riippuu kvanttipisteen halkaisijasta* sekä johtavuuskaista on kohdallaisen kapealla energia-alueella, minkä vuoksi emissiospektristä tulee kapea.



Kuva 3: Atomin, puolijohteen ja kvanttipisteen energiarakenteiden hahmotelma

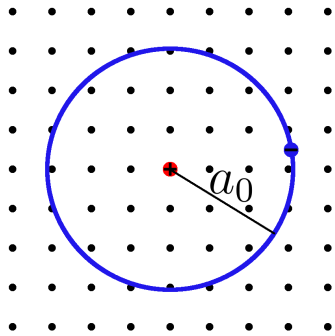
2.2 Kvanttipisteiden fysiikkaa

Elektronin aaltofunktio on kvanttirajoittuneessa (*Quantum confined*) tilassa kvanttipisteen sisällä. Kvanttirajoittuneisuudesta johtuvia ominaisuuksia voidaan tarkastella kahdella tavalla. Fysikaalisempi tapa lähtee liikkeelle makroskooppisesta puolijohdemateriaalista tarkastelemalla sen fysikaalisia ominaisuuksia puolijohteen määrää pienennettäessä. Toinen tapa lähtee liikkeelle yksittäisestä atomista ja sen ominaisuuksien kemiallisesta tarkastelusta molekyyliorbitaaliteorian avulla. [10]

2.2.1 Eksitonit

Makroskooppisissa puolijohdeissa elektronit muodostavat ns. eksitoneja (*exciton*). Eksitoni koostuu johtavuuskaistalle virittyneestä elektronista ja sen valenssikaistalle jättämästä aukosta. Koska elektroni ja aukko ovat vastakkaisesti varattuja, ne vetävät toisiaan puolensa Coulombin lain mukaisesti. Yli 0 K lämpötilassa elektronilla ja aukolla on myös

termistä liike-energiaa ja sen vuoksi elektroni ja aukko kiertävät toisiaan mekaniikan peruslakien mukaisesti. Elektroni-aukko-parin todennäköisintä etäisyyttä toisistaan kutsutaan eksitonin Bohrin säteeksi a_0 (Kuva 4). Eksitonin Bohrin säde on riippuvainen puolijohdemateriaalista ($a_{0_{PbSe}} = 46$ nm, $a_{0_{ZnO}} = 1.9$ nm). Kun puolijohdeesta valmistetaan nanopartikkeli, jonka säde on eksitonin Bohrin säteen kokoluokkaa, havaitaan puolijohdemateriaalin optisissa ja sähköisissä ominaisuuksissa muutoksia jotka johtuvat eksitonin kvanttirajoittuneisuudesta. Eksitonin liikemäärän kvanttumisen vuoksi puolijohde-energiarako kasvaa. [10]

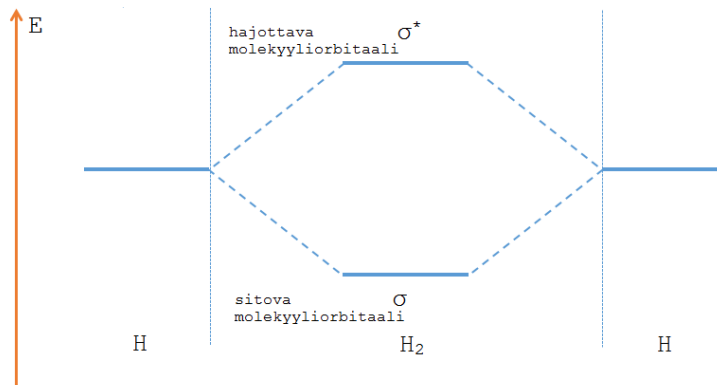


Kuva 4. Eksitoni puolijohdemateriaalissa. Kuvassa näkyy eksitonin Bohrin säde a_0 .

2.2.2 Molekyyliorbitaaliteoria

Kvanttipisteitä voidaan tarkastella myös molekyyliorbitaaliteorian avulla. Yksinkertaisin molekyyliorbitaali muodostuu kahden vetyatomien välille (katso kuva (5)). Kahdesta vetyatomista H muodostuu molekyylili H_2 , kun atomien orbitaalit yhtyvät yhteiseksi molekyyliorbitaaleiksi, joissa saman elektronin voidaan ajatella kiertävän molempia atomeja. Molekyyliorbitaaleja muodostuu vedyn tapauksessa kaksi, sitova orbitaali ja hajottava orbitaali. Jos verrataan molekyyliorbitaaleja yksittäisiin atomiorbitaaleihin, havaitaan että sitova molekyyliorbitaali on erillisiin atomiorbitaaleihin verrattuna pienemmän energian omaava. Vastaavasti hajottavan orbitaalin energia on suurempi, kuin yksittäisen atomin orbitaalin energia. [10]

Molekyyliorbitaalit täyttyvät minimienergiaperiaatteen mukaisesti. H_2 molekyylissä kaksi elektronia erillisiltä atomiorbitaaleilta siirtyvät sitovalle molekyyliorbitaalille. Kun molekyylejä yhdistetään yhä enemmän,



Kuva 5. H_2 molekyylin molekyyliorbitaalin muodostuminen

molekyyliorbitaaleiksi yhdistyneiden atomiorbitaalien lukumäärä kasvaa, joka kasvattaa energiatasojen määrää ja **pienentää HOMO ja LUMO-tasojen välistä energiarakoa**. Atomien määrän ollessa suuri, puolijohdemateriaalissa syntyy kuvan (3) b-kohdan kaltainen tilanne, jossa on käytännössä jatkuva valenssikaista ja johtavuuskaista. Vastaavalla tavalla voidaan päätellä, että puolijohdetta pienennettäessä energiaraon täytyy kasvaa energiatasojen määrän vähetessä.

2.2.3 Fluoresenssi

Fluoresenssi on ilmiö, jossa aine absorboi säteilyä, virittyy, ja pienen ajan kuluttua viritystila purkautuu. Viritystilan purkautuessa aine vapauttaa yleensä alkuperäistä matalenergisemmän fotonin. Usein ultraviolettivalossa loistavat materiaalit ovat fluoresoivia.

Fluoresenssi voidaan jakaa kahteen osaan, *absorptioon* ja *emissioon*.

Absorptiossa fotoni absorboituu atomiin ja luovuttaa koko energiansa atomille. Atomi voi absorboida vain sellaisen fotonin, jonka energia saa viritettyä elektronin tarkalleen toiselle orbitaalille tai kokonaan vapaaksi atomin potentiaalikuopasta (tässä tapauksessa ylimääräinen energia menee elektronin liike-energiaksi). Absorptiospektrissä tämä näkyy ensimmäisen jakson alkuaineilla siten, että spektrissä näkyy muutama tarkka aallonpituus joilla atomi absorboi elektronin. Seuraavien jaksojen alkuaineiden spektrit ovat hyvin monimutkaisia siitä syystä, että sallittujen orbitaalien ja elektronien määrä kasvaa hyvin suureksi.

Puolijohdemateriaalin tapauksessa puolijohde voi absorboida sellaisen fotonin, jonka energia on suurempi kuin energiaraon energia. Kuvassa (2) näkyy esimerkki CdSe-kvanttipisteiden absorptio- ja emissiospektreistä. Kvanttipiste voi absorboida fotonin jos sen energia on energiarakoa suurempi. Kvanttipisteiden tehokas absorptio on usein vasta UV(ultravioletti)-

alueella. Kvanttipisteen elektronin energia muuttuu lämpöliikkeeksi tai IR(infrapuna)-fotoneiksi kun se siirtyy johtavuuskaistan sisällä alemmalle energiatasolle. Elektroni rekombinoituu valenssikaistalle yleensä vasta kun se on matalaenergisellä johtavuuskaistan tasolla, jolloin se emittoi fotonin jonka energia on sama tai hieman suurempi kuin energiaraon energia. Tämä aiheuttaa sen, että kvanttipisteiden emissiospektri on yleensä kohtalaisen kapea.

2.2.4 Kvanttipisteen energiaraon mallintaminen

Louis E. Brus on johtanut yhtälön joka kuvaa kvanttipisteiden energiaraon riippuvuutta niiden halkaisijasta. [11]

$$E_{qd} \approx E_g + \frac{\hbar\pi^2}{2R^2} \left[\frac{1}{m_e} + \frac{1}{m_h} \right] - \frac{1.8e^2}{4\pi\epsilon R} \quad (2.1)$$

Yhtälössä(2.1):

E_g on bulkkipuolijohdemateriaalin energiarako,

\hbar on redusoitu Planckin vakio, $\hbar = 6.6260070040 * 10^{-34} Js$,

m_e kuvaa elektronin efektiivistä massa sekä

m_h kuvaa aukon efektiivistä massaa,

R on kvanttipisteen säde,

ϵ on absoluuttinen permittiivisyys joka voidaan esittää muodossa $\epsilon = \epsilon_r \epsilon_0$, jossa ϵ_r on *suhteellinen permittiivisyys* eli ns. dielektrinen vakio joka riippuu tarkasteltavasta materiaalista sekä ϵ_0 on tyhjiön permittiivisyys, $\epsilon_0 = 8.854187817 * 10^{-12} Fm^{-1}$.

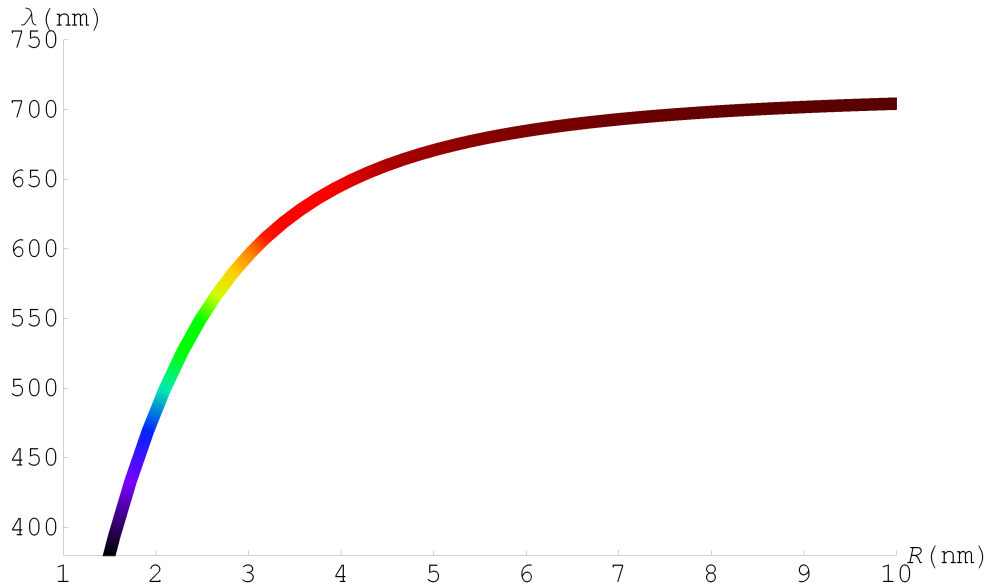
Yhtälön (2.1) sekä fotonin energian yhtälön $E = \frac{hc}{\lambda}$ avulla voidaan ratkaista aallonpituus λ säteen R funktiona, jolloin $\lambda = \frac{hc}{E_{qd}}$.

Tällä tavalla muokatun yhtälön avulla on mahdollista arvioida kvanttipisteiden fluoresenssin väriä kvanttipisteen säteen funktiona.

Kippeny et al. käyttää kadmiumselenidi(CdSe)- kvanttipisteiden mallintamisessa seuraavanlaisia arvoja [12]:

$$\begin{aligned} m_e &= 0.13m_0 = 1.18421968 * 10^{-31}kg \\ m_h &= 0.45m_0 = 4.099221968 * 10^{-31}kg \\ \epsilon &= 10.6\epsilon_0 = 9.385439086 * 10^{-11}Fm^{-1} \end{aligned}$$

Näillä arvoilla muodostuu kuvan (6) kuvaaja aallonpituudesta säteen funktiona.



Kuva 6. CdSe-kvanttipisteen fluoresenssin aallonpituus λ riippuu kvanttipisteen säteestä R .

Kuvasta (6) nähdään, että kadmiumselenidi-kvanttipisteet, jotka tuottavat näkyvää valoa (380...750 nm) ovat halkaisijaltaan yli kolme nanometriä. Nanopartikkelin halkaisijan kasvaessa yli kymmenen nanometrin suuruiseksi fluoresenssin aallonpituus lähestyy makroskooppisen puolijohdemateriaalin fluoresenssin aallonpituutta.

2.2.5 Brusin yhtälön tulkinta

Luis E. Brusin johtamaa kaavaa on mahdollista tulkita intuitiivisella tavalla, jossa kaavan termejä ja niiden merkitystä tutkitaan yksi kerrallaan. Ensimmäinen termi E_g kuvaa makroskooppisen puolijohteen energiaraon energiaa. Tarkastelemalla seuraavia termejä havaitaan että kun kvanttipisteen säde R kasvaa suureksi, toinen ja kolmas termi yhtälöstä menevät hyvin pieneksi. Koska säteen ollessa suuri toisen ja kolmannen termin arvo on lähellä nollaa, makroskooppisella puolijohteella kappaleen koko ei enää vaikuta energiaraon suuruuteen.

Kaavan toinen termi kuvaa kvanttimekaanista ”hiukkanen potentiaaliuopassa”-tilannetta. Kvanttipisteessä voidaan ajatella elektroni-aukko parin olevan rajoittunut pysymään kvanttipisteen sisäpuolella, jolloin elektroni-aukko pari on tilallisesti rajattu. Nyt Heisenbergin epätarkkuusperiaatteen $\Delta x \Delta p < \frac{\hbar}{2}$ mukaan tiedämme elektronin paikan kohtalaisen tarkkaan, jolloin liikemäärän täytyy kasvaa. Mitä tarkemmin tiedämme elekt-

ronin paikan, sitä suuremmaksi liikemäärän täytyy kasvaa Heisenbergin epätarkkuusperiaatteen mukaan. Elektroni-aukko parin liikemäärän kasvu puolestaan kasvattaa suoraan energiaraon energiaa koska elektronin virittämiseen vaadittu energia kasvaa.

Kolmas termi kuvaa klassista Coulombin energiaa elektronin ja aukon välillä. Kun kaksi hiukkasta, jolla on vastakkainen sähkövaraus, viedään kauemmaksi toisistaan niiden välinen potentiaalienergia kasvaa. Toisinsanoen Coulombin energia haluaa purkaa viritystilan puolijohteessa, minkä vuoksi se vähentää energiaraon energiaa. Kolmas termi ei yleensä juuri vaikuta kvanttipisteen energiarakoon sillä puolijohteiden suhteellinen permittiivisyys on kohtalaisen suuri.

2.2.6 Kvanttipisteiden muut ominaisuudet

Yksi mielenkiintoinen ominaisuus on ns. *upconversion*. Upconversion tarkoittaa sitä, että kvanttipiste voi absorboida fotonin, ja ennenkuin viritystila purkaantuu se voi absorboida toisenkin fotonin. Kahden fotonin aiheuttaman viritystilan purkautuessa vapautuu fotoni, jonka aallonpituus on lyhyempi kuin alkuperäisten fotonien. Ominaisuudella voidaan muuttaa valon aallonpituutta lyhyemmäksi intensiteetin kustannuksella. Ominaisuus perustuu siihen, että kvanttipisteiden virittyneen tilan elinikä on kohtalaisen pitkä, $\approx 10^{-8}$ s [13]. Pitkä elinikä lisää todennäköisyyttä että hiukkanen voi absorboida kaksi fonia. Kahden fotonin absorption vaikutusala on siis kvanttipisteillä suhteellisen suuri.

Olen tutkielmassani käsitellyt kvanttipisteitä ideaalisena, jolloin viritystila purkautuu aina muodostaen fotonin. Todellisuudessa on myös mahdollista, että viritystila purkautuu ei-säteilevillä siirtymillä. Ei-säteilevät siirtymät ovat ongelma etenkin piipohjaisilla kvanttipisteillä monimutkaisien energiarakenteen vuoksi. Ei-säteilevässä siirtymässä elektronin rekombinoituessa ei vapaudu fonia, vaan energia muuttuu lämmöksi. Kiteessä elektronin energiasta saattaa syntyä ns. *fononi*, joka on kiteen värähtelyenergian kvantti ja ilmenee kiteen värähtelyinä. Elektronin rekombinoituessa vapautuva fotoni saattaa myös välittömästi luovuttaa energiansa saman kvanttipisteen elektronille, jolloin elektroni pääsee karkaamaan kvanttipisteestä ionisoiden kvanttipisteen.

3. Kvanttipisteet lääketieteellisessä kuvantamisessa

3.1 Johdanto

Murthy käsittelee kvanttipisteiden lääketieteellisiä sovellutuksia artikkelissa *Nanoparticles in modern medicine: State of the art and future challenges*. Artikkelissa Murthy kertoo kvanttipisteiden käytöstä optisessa kuvantamisessa sekä varjoaineena magneettikuvauksessa. [14]

Optinen kuvantaminen on selkeästi eniten painotettu ominaisuus kvanttipisteistä. Uudemmissa artikkeleissa magneettikuvaus on jäänyt huomattavan paljon pienemmälle huomiolle.

3.2 Optinen kuvantaminen

Perinteisesti soluja on värjätty orgaanisilla väriaineilla kuten rodamiinilla. Orgaanisiin väriaineisiin liitetään usein biomolekyyli, joka hakeutuu spesifisti tiettyihin soluihin tai soluelimiin ja tällä tavalla saadaan värjättyä tutkimuksessa kiinnostava osa solusta tai kudoksesta. Orgaanisilla väriaineilla kuitenkin on kaksi ongelmaa, niiden fluoresenssin intensiteetti jää usein varsin heikoksi ja ne kuluvat nopeasti käytössä. Orgaanisia väriaineita ja kvanttipisteitä voidaan käyttää sekä solunsisäiseen kuvantamiseen, että kokonaisten elinten kuvantamiseen varjoaineen tavoin.

Kvanttipisteisiin voidaan orgaanisten väriaineiden tapaan liittää hakeutuvia biomolekyyliä, joten ne käyttäytyvät solussa lähes samalla tavalla kuin orgaaniset väriaineet. Kvanttipisteiden vahvuus on siinä, että niiden fluoresenssin hyötysuhde on hyvä ja ne eivät kulu läheskään niin nopeasti kuin orgaaniset väriaineet. Lisäksi kvanttipisteitä voidaan valmistaa paljon erilaisia, joten voidaan aina valita parhaat mahdolliset ominaisuudet tiettyä tutkimusta varten.

Merkittävimpiä kuvauskohteita kvanttipisteillä ovat imusolmukkeet, keuhkoverisuonet ja kasvaimet [14].

Yksi ongelma optisessa kuvantamisessa on se, että suurin osa kudoksesta ei ole läpinäkyviä. Kim et al. on esittänyt tähän ongelmaan ratkaisun, joka perustuu siihen että iho läpäisee kohtalaisen hyvin lähi-infrapuna(NIR)säteitä. Tutkimuksessa he osoittavat, että kvanttipisteet mahdollistavat syöpäleikkaukset sekä imusolmukkeiden kartoittamisen suu- rilla eläimillä (siialla). Ominaisuus perustuu siihen, että he käyttivät tutkimuksessa kadmiumtelluridi-kvanttipisteitä joiden päällä oli kadmium-selenidikerros. Näiden kvanttipisteiden emissiomaksimi on 850 nanomet-

rin alueella ja ne absorboivat tehokkaasti 775 nanometrin fotoneja. Molemmat aallonpituudet ovat näkyvän valon ulkopuolella, joten kuvantamisessa täytyy käyttää NIR kameraa sekä infrapunavaloa joka virittää kvanttipisteet. [15]

Kvanttipisteiden pitkäikäisyyden ja voimakkaan intensiteetin takia niitä on mahdollista käyttää myös tutkimuksissa joihin orgaaniset väriaineet eivät sovellu. Yksi mahdollisuus on kerroskuvaus. Kerroskuvauksessa otetaan kuvia ohuesta kudoksesta mikroskoopilla siten, että tarkennetaan pienellä syvyyserävyydellä yhteen kerrokseen kerralla ja käydään koko kudoksesta läpi kerros kerrokselta. Kuvista voidaan myöhemmin rakentaa 3D-malli kudoksesta. Menetelmällä voidaan jopa seurata kvanttipisteiden kulkeutumista kolmessa ulottovuudessa. [16]

Optisessa *in vivo* kuvantamisessa kvanttipisteillä on myös omat ongelmansa. Vaikka käytettäisiin esimerkiksi syöpäsoluihin hakeutuvia kvanttipisteitä, niitä jää aina verenkierrossa suhteellisesti suuri määrä. Sen seurauksena valaistaessa kudosta valolla, joka aiheuttaa kvanttipisteissä emission, valaistuu syöpäsolujen lisäksi myös kaikki verta sisältävät kudokset hyvin voimakkaasti. Ilmiön eliminointiin tarvitaan jonkinlainen aine, jolla voidaan passivoida verenkierrossa kvanttipisteet jotta nähdään selvästi haluttu hakeutuneiden kvanttipisteiden emissio. Xiangyou et al. esittivät yhden ratkaisun tähän ongelmaan ja osoittivat, että on mahdollista passivoida verenkierrossa olevat kvanttipisteet siten että vain syöpäsoluihin hakeutuneet jäävät jäljelle. [17]

3.3 MRI-kuvantaminen

MRI-kuvantaminen eli magneettikuvaus, *Magnetic Resonance Imaging* on ydinmagneettiseen resonanssiin (NMR, *Nuclear Magnetic Resonance*) perustuva kuvausmenetelmä. NMR-kuvantaminen perustuu radiotaajuuksien säteilyn aikaansaamaan atomiydinten virittymiseen. Virityksen eli resonanssienergia riippuu magneettivuon tiheydestä sekä atomin kemiallisesta ympäristöstä.

MRI-kuvantamisella voidaan kuvata ihminen kokonaan käyttämättä haitallisia ionisoivan säteilyn menetelmiä joita ovat mm. röntgenkuvaus, TT-kuvaus eli tietokonetomografia, sekä PET-kuvaus eli positroniemissiotomografia, jossa tarkkaillaan radioaktiivisen aineen β^+ -hajoamisen vapauttamia positroneja. MRI-kuvantamisessa mitataan protonin emittoimaa radiotaajuista signaalia voimakkaassa magneettikentässä. Vetyä on elimistössä runsaasti erilaisissa hiiliyhdisteissä ja vedessä, lisäksi vety saa aikaan vahvan NMR-signaalin joten se on luonnollinen valinta

MRI-kuvaukseen. MRI-kuvauksessa laitteen magneettikenttä on paikasta riippuva. Koska resonanssitajuuus riippuu magneettikentästä, voidaan muodostaa kuva tilanteesta yhdistämällä useita signaaleja eri kohdista. Koska MRI-kuvaus perustuu pääasiassa atomiydinten ominaisuuksiin, kvanttipisteiden energiaraon säädettävyyttä ei käytetä MRI:ssä hyväksi. On olemassa tehokkaampiakin nanopartikkelivarjoaineita jotka eivät perustu kvanttipisteisiin. Rautaoksidinanopartikkeleilla on paramagneettisia ominaisuuksia jotka vaikuttaa relaksaatioaikoihin *in vivo*. Lisäksi on olemassa perinteisempiä, gadoliniumpohjaisia varjoaineita jotka ovat myös tehokkaita ja paljon käytettyjä magneettikuvauksessa.

3.4 Toksikologia

Toksikologia on aineen haitallisten vaikutusten tutkimista. Haitallinen vaikutus voi koskea mitä tahansa eläviä organismeja, tai jopa kokonaisia ekosysteemejä.

Lähi-infrapunakvanttipisteiden myrkyllisyyttä ihmisissä ei ole tutkittu. Alkuainemuodossa kadmium, tellurium ja seleeni ovat myrkyllisiä ihmisille, joten voisi olettaa näistä aineista muodostuvien kvanttipisteiden olevan myös myrkyllisiä. Toisaalta Kim et al. käyttivät tutkimuksessaan 400 pikomoolia lähi-infrapuna kvanttipisteitä ja laskivat, että tutkimuksissa käytettyjen alkuaineiden määrät ovat hyvin pieniä verrattuna myrkylliseen annokseen. Lisäksi he mainitsivat, että jos ihmisellä on kadmium-myrkytys, hoitona on seleeniliuos-infuusio. Seleeniliuos muodostaa kadmiumin kanssa ihmiselle vähemmän myrkyllisiä kadmiumselenidi-suoloja. Monet kvanttipisteet perustuvat juurikin kadmiumselenidiin. Kim et al. eivät havainneet muutosta sian EKG:ssä tai pulssioksimetrissä leikkauksen aikana tai useaan tuntiin leikkauksen jälkeen. [15]

Murthy kertoo kvanttipisteistä epäorgaanisina nanopartikkeleina mikä ei enää nykyhetkenä pidä aina paikkaansa. Epäorgaaniset kvanttipisteet kuitenkin vaativat pinnoituksen, joka tekee niistä bioyhteensopivia. Suurin toksikologinen riski liittyy siihen, että epäorgaanisen kvanttipisteen ydin paljastuu orgaanisen pinnoitteen kuluessa pois, jolloin kvanttipisteen ydin saattaa päästä liukenemaan verenkiertoon. Esimerkiksi kadmium on sytotoksiini, joka saattaa aiheuttaa maksavaurioita. Riskit jotka liittyvät nanopartikkeleiden tuotantoon, käsittelyyn ja varastointiin eivät ole hyvin tiedossa. Myrkyllisyyden tutkiminen on haastavaa koska materiaalit käyttäytyvät eritavalla *in vivo* ja *in vitro*-tutkimuksissa. Yhteenvetona tarvitaan vielä paljon tutkimusta ennenkuin kaupallinen käyttö olisi mahdollista. Kultananopartikkelit eivät ole myrkyllisiä nyky-

tiedon mukaan. [14]

Kvanttipisteet eivät ole vesiliukoisia. Sen vuoksi biologisissa ja lääketieteellisissä sovelluksissa täytyy päällystää kvanttipisteet ohuella kerroksella vesiliukoista materiaalia [14].

3.4.1 Fotodynaaminen terapia

Fotodynaaminen terapia (PDT, *photodynamic therapy*) on hoitomenetelmä jossa potilaalle annetaan lääkeainetta, joka muodostaa happiradikaaleja kun sitä valaistaan voimakkaalla UV-valolla. Muodostuvat happiradikaalit ovat voimakkaasti reagoivia ja vahvasti sytotoksisia. Koska happiradikaaleja muodostuu vain UV-valossa, lääkeaine on vain vähän myrkyllistä tai jopa myrkytöntä pimeässä. Yleensä PDT:tä käytetään aknen hoitoon, mutta sitä voidaan käyttää myös tietynlaisten syöpäkasvainten poistamiseen. PDT:n etuja ovat mm. se, että sitä käytettäessä ei tarvitse käyttää kirurgisia menetelmiä sekä se, että aineen myrkyllisyys on hyvin paikallisesti rajattu.

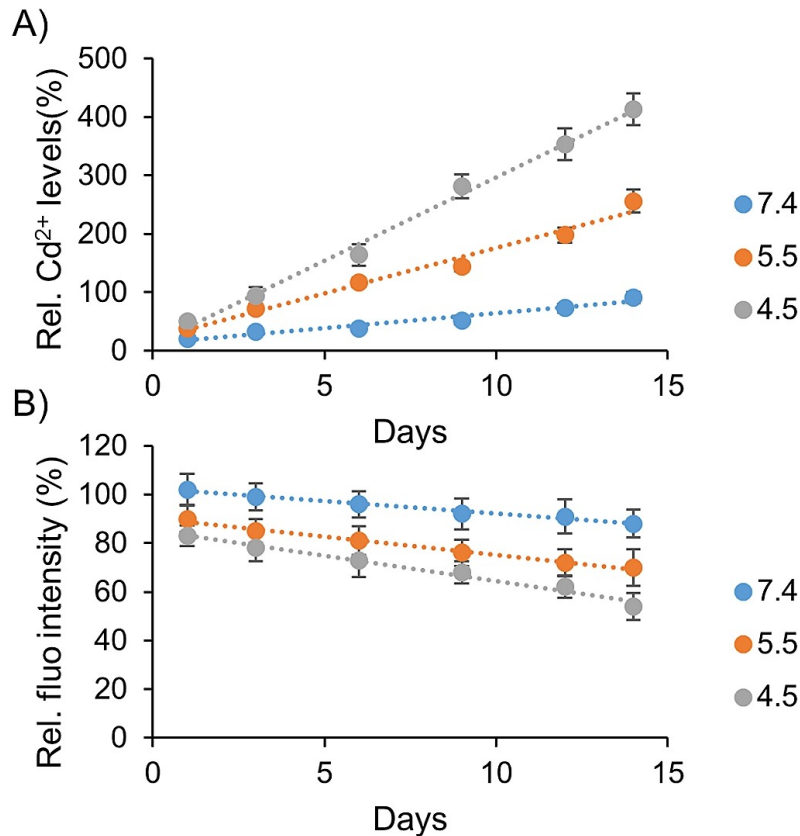
Kvanttipisteiden tehokasta absorptiokykyä voitaisiin hyödyntää käyttämällä syöpäsoluihin hakeutuvia kvanttipisteitä happiradikaalien muodostamiseen. Happiradikaalit muodostuvat lähelle kvanttipistettä joten vain kvanttipisteen lähellä olevat solut vastaanottavat happiradikaaleja ja ajautuvat apoptoosiin eli ohjelmoituun solukuolemaan. [18]

Tällä tekniikalla saattaa olla mahdollista antaa fotodynaamista hoitoa jonka vaikutus olisi vielä paikallisempi ja tehokkaampi kuin olemassaolevilla menetelmillä. Nykyiset PDT-lääkeaineet eivät ole syöpäsoluihin hakeutuvia, eivätkä liukene hyvin kudoksiin joten niiden vaikutus ei rajaudu vain syöpäsoluihin. Lisäksi kvanttipisteiden vaikutusala on huomattavasti suurempi kuin PDT-lääkeaineiden, joten myös haitallinen UV-säteilyannos jäisi pienemmäksi. Tulevaisuudessa voidaan mahdollisesti hyödyntää myös kvanttipisteiden ominaisuutta absorboida kaksi fotonia, ja siten voidaan luoda happiradikaaleja NIR-valolla joka läpäisee ihon huomattavasti paremmin kuin UV-valo eikä ole itsessään haitallista [18].

3.4.2 Toksisuuden hyödyntäminen

Bella B. Manshian et al. kertovat artikkelissaan tutkimuksista, jotka osoittavat että kvanttipisteiden sytotoksisuutta voi hyödyntää syöpäsolujen tuhoamisessa [19]. Tutkimuksessa oli tarkoituksena selvittää CdTe-kvanttipisteiden sytotoksisuutta. Tutkimuksessa löytyi selkeä korrelaatio toksisuuden ja kvanttipisteen hajoamisen väliltä. Kvanttipisteiden hajoamista mitattiin fluoresenssin vähenemisen avulla. Kvanttipisteiden hajoaminen soluissa on riippuvainen pH-arvosta. Tutkimuksessa altistettiin kvanttipisteitä kolmelle eri happamuuden arvolle, jotka vastaavat

soluväliaineen(7.4), endosomien(5.5), sekä lysosomien(4.5)pH:ta. Kuvas-
sa (7) ilmenee, että happamassa ympäristössä kadmiumionitasot nouse-
vat nopeammin kuin neutraalimmassa ympäristössä. Kadmiumionitaso-
jen nousu johtuu siitä, että kvanttipisteet hajoavat happamassa ympä-
ristössä ja vapauttavat kadmiumioneja. Kuvaajasta näkyy myös hyvin
näytteiden fluoresenssitason lasku ajan kuluessa.



Kuva 7. Kadmiumionipitoisuuden riippuvuus ajasta eri pH-arvon omaa-
vissa näytteissä. *Reprinted from Biomaterials, Volume 127, Bella B. Manshian, Julio Jiménez, Uwe Himmelreich, Stefaan J. Soenen, Personalized medicine and follow-up of therapeutic delivery through exploitation of quantum dot toxicity, Pages 1-12, Copyright (2017), with permission from Elsevier.*

Mikäli kadmiumionitasot nousevat riittävästi, kvanttipisteiden lähellä ole-
vat solut saattavat ajautua apoptoosiin. Tutkimuksen *in vivo*-osuudessa
havaittiin kontrolliryhmällä selvää kasvaimen kasvua verrattaessa ryh-
miin, jotka olivat saaneet kvanttipisteitä.

4. Kvanttipisteet tulevaisuudessa

Uskoisin, että kvanttipisteet tulevat yleistymään kuluttajaelektronikassa kun teknologia kehittyy myrkyttömäksi ja halvemmaksi. Kirjoitushetkellä on kuluttajien saatavilla kvanttipistepohjaisia televisioita, joiden värintoistokyky on merkittävästi kilpailevia teknologioita parempi. Muita mahdollisia tulevaisuuden kuluttajatuotteita ovat mm. kvanttipisteleddit, aurinkokennot, akut, sekä aiempaa herkemmat kameroiden kennot. Innovaatiot kvanttipisteiden valmistusteknologiassa tai käytössä saattavat nopeasti edistää kvanttipisteiden käyttöä lääketieteessä sekä teknologiassa.

Tulevaisuudessa saatetaan löytää myös kokonaan uudenlaisia kvanttipisteitä. Yksi lupaava mahdollisuus on hyödyntää luonnollisia aminohappoja. Luonnollisten aminohappojen avulla saattaa olla mahdollista valmistaa lyhyitä peptidiketjuja, joilla näyttäisi olevan samankaltaisia optisia ja sähköisiä ominaisuuksia kuin kvanttipisteillä [20]. Amdurskyn mukaan kahdesta fenyylialaniini-aminohaposta muodostettu lyhyt peptidiketju toimii kvanttipisteenä. Amdursky myös toteaa, että näiden kvanttipisteiden energiarako ei ole muutettavissa muulla tavalla kuin käyttämällä erilaisia aminohappoja. Toisaalta luonnollisia aminohappoja on 20 kappaletta ja synteettisiä lukuisia lisää, joten erilaisten yhdistelmien määrä on hyvin suuri. Lisäksi peptidikvanttipisteiden valmistaminen on yksinkertaista ja halpaa verrattaessa olemassaoleviin menetelmiin, joilla valmistetaan puolijohdepohjaisia kvanttipisteitä. Orgaaniset peptidikvanttipisteet saattavat myös olla paremmin bioyhteensopivia kuin raskasmetallipohjaiset kvanttipisteet, ja siten lääketieteenkin kannalta mielenkiintoisempia.

Kirjallisuutta

- [1] Murray, C. B, Kagan, C. R, "Synthesis and Characterization of Monodisperse Nanocrystals and Close-Packed Nanocrystal Assemblies", *Annual Review of Materials Science*,**30**, 545-610, 2000.
- [2] Franchi, S et al., "Quantum dot nanostructures and molecular beam epitaxy", *Science Direct*, **47**,166-195, 2003.
- [3] Rossetti, R et al., "Quantum size effects in the redox potentials, resonance Raman spectra, and electronic spectra of CdS crystallites in aqueous solution", *The Journal of Chemical Physics*, **79**,1086, 1983.
- [4] Askari Sadegh et al. "Silicon-based quantum dots: synthesis, surface and composition tuning with atmospheric pressure plasmas", *Journal of Physics D: Applied Physics*,**48**, 31, 2015.
- [5] Polman, Albert et al. "Photovoltaic materials: Present efficiencies and future challenges" ,*Science*,**352**,2016.
- [6] Xu, Xiaoyou et al. "Electrophoretic Analysis and Purification of Fluorescent Single-Walled Carbon Nanotube Fragments" ,*Journal of the American Chemical Society*,**120**,12736–12737,2004.
- [7] Sciortino, Alice et al. "Solvatochromism Unravels the Emission Mechanism of Carbon Nanodots" ,*The Journal of Physical Chemistry Letters*,**7**,3419-343,2016.
- [8] Zheng, Jie, "Highly Fluorescent, Water-Soluble, Size-Tunable Gold Quantum Dots", *Physical review letters*, **93**,077402, 2004.
- [9] Eunjoo Jang et al. "White-Light-Emitting Diodes with Quantum Dot Color Converters for Display Backlights", *Advanced materials*,**22**, 28, 2010.
- [10] Groeneveld, Esther "Synthesis and optical spectroscopy of (hetero)-nanocrystals: An exciting interplay between chemistry and physics" ,2012.

- [11] Brus, Louis, "Electronic wave functions in semiconductor clusters: experiment and theory", *The Journal of Physical Chemistry*, **90**,2555-2560, 1986.
- [12] Kippeny, Tadd and Swafford, Laura A. and Rosenthal, Sandra J, "Semiconductor Nanocrystals: A Powerful Visual Aid for Introducing the Particle in a Box", *Journal of Chemical Education*, **79**, 1094, 2002.
- [13] Michalet, X. et al. "Quantum Dots of Live Cells, in Vivo imaging, and Diagnostics", *Science*, **307**,538-544,2005.
- [14] Murthy, S. K. "Nanoparticles in modern medicine: State of the art and future challenges.", *International Journal of Nanomedicine*, 2(2), 129-141, 2007.
- [15] Kim, S et al. "Near-infrared fluorescent type II quantum dots for sentinel lymph node mapping.", *Nature Biotechnology*, **22**,93-97, 2004.
- [16] Ram, Scripad et al. "High Accuracy 3D Quantum Dot Tracking with Multifocal Plane Microscopy for the Study of Fast Intracellular Dynamics in Live Cells", *Biophysical Journal*, **95**,6025-6043,2008.
- [17] Xiangyou, Liu et al. "In vivo cation exchange in quantum dots for tumor-specific imaging", *Nature Communications*, **8**,2017.
- [18] Juzenas, Petras et al. "Quantum dots and nanoparticles for photodynamic and radiation therapies of cancer.", *Advanced Drug Delivery Reviews*, **60**1600-1614, 2008.
- [19] Manshian, Bella et al. "Personalized medicine and follow-up of therapeutic delivery through exploitation of quantum dot toxicity", *Biomaterials*, **127**,1-12,2017.
- [20] Amdursky, Nadav et al. "Elementary Building Blocks of Self-Assembled Peptide Nanotubes", *Journal of the American Chemical Society*, **132**,15632-15636,2010.