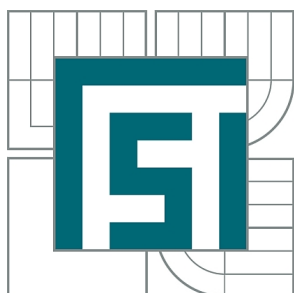


VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ
BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY



FAKULTA STROJNÍHO INŽENÝRSTVÍ
ÚSTAV FYZIKÁLNÍHO INŽENÝRSTVÍ
FACULTY OF MECHANICAL ENGINEERING
INSTITUTE OF PHYSICAL ENGINEERING

RIGORÓZNÍ SIMULACE INTERAKCE SVĚTLA S BUŇKAMI

RIGOROUS SIMULATION OF LIGHT INTERACTION WITH CELLS

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE
BACHELOR'S THESIS

AUTOR PRÁCE
AUTHOR

MARTIN DRŠATA

VEDOUCÍ PRÁCE
SUPERVISOR

prof. RNDr. JIŘÍ PETRÁČEK, Dr.

BRNO 2014

Vysoké učení technické v Brně, Fakulta strojního inženýrství

Ústav fyzikálního inženýrství

Akademický rok: 2014/2015

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

student(ka): Martin Dršata

který/která studuje v **bakalářském studijním programu**

obor: **Fyzikální inženýrství a nanotechnologie (3901R043)**

Ředitel ústavu Vám v souladu se zákonem č.111/1998 o vysokých školách a se Studijním a zkušebním řádem VUT v Brně určuje následující téma bakalářské práce:

Rigorózní simulace interakce světla s buňkami

v anglickém jazyce:

Rigorous Simulation of Light Interaction with Cells

Stručná charakteristika problematiky úkolu:

Výzkum interakcí světla s živočišnými tkáněmi na buněčné úrovni je významný při vývoji optických technik pro rychlou a neinvazivní diagnostiku stavu tkání. V posledním období se k teoretickému studiu stále více využívají různé numerické metody umožňující rigorózní simulace šíření elektromagnetických vln v libovolném nehomogenním prostředí. Takto je také možné modelovat jeden ze základních problémů - rozptyl záření na buňce.

Cíle bakalářské práce:

1. Rešeršní studie.
2. Výběr vhodné metody.
3. Numerické simulace rozptylu světla na zvoleném modelu buňky.

Seznam odborné literatury:

1. Tanev, S.: FDTD Simulation of Light Interaction with Cells for Nanobiophotonics Diagnostics and Imaging. In Tuchin, V. (Ed.), Handbook of Photonics for Biomedical Sciences. (pp. 3-45). C R C Press LLC, 2010.
2. Karlsson, A. et al.: Numerical Simulations of Light Scattering by Red Blood Cells. IEEE Trans. Biomedical Eng. 52, pp. 13-18, 2005.

Vedoucí bakalářské práce: prof. RNDr. Jiří Petráček, Dr.

Termín odevzdání bakalářské práce je stanoven časovým plánem akademického roku 2014/2015.

V Brně, dne 21.11.2014

L.S.

prof. RNDr. Tomáš Šíkola, CSc.
Ředitel ústavu

doc. Ing. Jaroslav Katolický, Ph.D.
Děkan fakulty

ABSTRAKT

Tato bakalářská práce se zabývá rigorózními simulacemi rozptylu světla na živých buňkách. První část je věnována úvodu do dané problematiky a základnímu popisu často využívaných výpočetních metod a modelů buněčných struktur. Experimentální část se zabývá simulacemi rozptylu světla metodou konečných diferencí v časové oblasti (FDTD). K simulacím jsou využity modely dokonale sférické buňky a červené krvinky. V případě prvního modelu je také posouzena přesnost metody FDTD pomocí analytické metody využívající Mieovu teorii rozptylu světla.

KLÍČOVÁ SLOVA

rigorózní simulace, rozptyl světla, FDTD, Mieova teorie, živá buňka

ABSTRACT

This bachelor thesis focuses on rigorous simulations of light scattering by living cells. The first part is dedicated to brief introduction to the given issues and the basic description of the often used computational methods and models of cell structures. Experimental part deals with light scattering simulations using the finite difference time domain method (FDTD). Models of spherical cell and red blood cell are used in these simulations. The aim of the calculations for the first model is to assess the accuracy of the FDTD method with respect to the analytical method using Mie theory of light scattering.

KEYWORDS

rigorous simulations, light scattering, FDTD, Mie theory, living cell

DRŠATA, Martin *Rigorózní simulace interakce světla s buňkami*: bakalářská práce. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta strojního inženýrství, Ústav fyzikálního inženýrství, 2015. 36 s. Vedoucí práce prof. RNDr. Jiří Petráček, Dr.

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci na téma „Rigorózní simulace interakce světla s buňkami“ jsem vypracoval samostatně pod vedením vedoucího bakalářské práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou všechny citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce.

Jako autor uvedené bakalářské práce dále prohlašuji, že v souvislosti s vytvořením této bakalářské práce jsem neporušil autorská práva třetích osob, zejména jsem nezasáhl nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a jsem si plně vědom následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení § 152 trestního zákona č. 140/1961 Sb.

Brno

.....

(podpis autora)

Poděkování

Touto cestou bych rád poděkoval prof. RNDr. Jiřímu Petráčkovi za jeho trpělivost a cenné rady při vedení mé bakalářské práce. Ing. Michalu Kvapilovi za pomoc při ovládnutí programu Lumerical FDTD Solutions. Velký dík samozřejmě patří i mé rodině za jejich trpělivost a neustálou podporu po celou dobu studia.

OBSAH

Úvod	1
1 Elastický rozptyl elektromagnetického záření	3
2 Výpočetní metody rozptylu světla	5
2.1 FDTD	5
2.1.1 Úvod k metodě FDTD	5
2.1.2 Formulace metody	5
2.1.3 Simulační síť a požadavek stability	7
2.1.4 TF/SF formulace	8
2.1.5 Výhody a nevýhody	9
2.2 Metoda Mieova rozptylu	10
2.2.1 Úvod k metodě Mieova rozptylu	10
2.2.2 Výpočet rozptýleného pole	10
2.2.3 Diferenciální účinný průřez a efektivita rozptylu	12
2.2.4 Rozptyl na dvouvrstvé kouli	13
2.2.5 Výhody a nevýhody	14
2.3 Další metody	14
2.3.1 Metoda konečných prvků	14
2.3.2 Diskrétní dipólová aproximace	14
2.3.3 Rytovova aproximace	15
3 Nejpoužívanější buněčné modely	17
3.1 Sférický model	17
3.1.1 Jádro	17
3.1.2 Další organely	18
3.2 Červená krvinka	19
4 Simulace rozptylu světla na buňkách	21
4.1 Model sférické buňky s jádrem	21
4.2 Model červené krvinky	28
5 Závěr	33
Literatura	35

ÚVOD

Vlastnosti buněk týkající se rozptylu světla hrají důležitou roli v řadě aplikací. V oblasti medicíny mohou být využity k vývoji metod pro diagnostiku krevních a tkáňových onemocnění. Výhodou takových optických metod pak je, že mohou umožnit neinvazivní a relativně jednoduchý způsob pozorování.

K vývoji zmíněných metod je ovšem potřeba důkladně porozumět chování světla při průchodu zdravou a poškozenou buňkou a popsat vliv různých morfologií a biochemických vlastností buněk [1]. K rigoróznímu řešení těchto problémů je třeba využít softwarového modelování.

To v současnosti přitahuje stále více pozornosti především proto, že se nesetkáváme s problémem grafického zpracování výsledků, jako je tomu například u dnes běžně používaných metod (optická koherenční tomografie, konfokální mikroskopie). Většina těchto metod má totiž maximální možné rozlišení srovnatelné s velikostí pozorovaných buněčných struktur ($10^{-1} \mu\text{m} - 10^0 \mu\text{m}$), což činí interpretaci výsledků komplikovanou a často neefektivní [2]. Další výhodou počítačových simulací je, že poskytují velkou volnost při tvorbě požadovaných rozptylových struktur; obvykle jsme omezeni pouze výkonem výpočetního systému a časem, který jsme ochotni jednotlivým výpočtům věnovat.

Dnes již existuje celá řada numerických i analytických metod pro účely těchto simulací a stejně tak i řada programů, které tyto algoritmy využívají. Mezi nej-používanější patří metoda konečných diferencí v časové oblasti (finite-difference time-domain, FDTD) [3] a metoda založená na Mieově teorii rozptylu [4]. Často využívanými počítačovými programy, které jsou založeny na metodě FDTD, jsou například Lumerical FDTD solutions nebo MEEP, ale pro řadu algoritmů lze použít i programy, jako jsou MatLab nebo Wolfram mathematica.

Předkládaná bakalářská práce je zaměřena na problematiku rozptylu světla na biologických strukturách a získání vlastních zkušeností s rigorózními simulacemi, především metodou FDTD.

Práce je rozdělena do dvou hlavních částí: rešeršní studie problematiky počítačových simulací rozptylu světla na buňkách a části experimentální. První kapitola poskytuje stručný úvod do teorie rozptylu elektromagnetického záření. Kapitola druhá je věnována základnímu popisu nepoužívanějších numerických metod pro tyto simulace s důrazem na metodu FDTD a metodu využívající teorie Mieova rozptylu. Ve třetí kapitole jsou popsány dva z často využívaných buněčných modelů: model sférické buňky a červená krvinka.

Experimentální část obsahuje výsledky simulací zmíněných modelů. Prvním je dokonale sférická buňka, včetně buněčného jádra, s po částech konstantním rozložení indexu lomu. Pro tento model je porovnávána relativní odchylka metody FDTD

od přesných výsledků založených na Mieově teorii rozptylu pro různé parametry. Druhým modelem je červená krvinka a výsledky jsou porovnány s výpočtem na totožném modelu prezentovaným v práci [5].

1 ELASTICKÝ ROZPTYL ELEKTROMAGNETICKÉHO ZÁŘENÍ

Rozptylem elektromagnetického záření se rozumí změna směru a intenzity světla dopadajícího na nějaký předmět nebo částici. K tomu dochází jako důsledek opakovaného a kombinovaného vlivu elementárních optických jevů, jako je odraz, lom nebo difrakce.

Tkáně a buňky můžeme rámcově rozdělit na transparentní a netransparentní předměty podle toho, do jaké míry rozptylují záření. Mezi transparentní patří například oční čočka, mezi netransparentní řadíme stěny vnitřních orgánů, svalovinu a krev [1].

Obecně rozlišujeme elastický a neelastický rozptyl. Při elastickém rozptylu nedochází k přeměně kinetické energie rozptýlené částice na jiný druh energie (excitace elektronu z atomu, změna vnitřní struktury atomu). Podobně lze rozlišit i rozptyl elektromagnetických vln, kdy slovem elastickým označujeme rozptyl světla, při němž nedochází ke změně vlnové délky záření. Tato podmínka je splněna například pro Rayleighův a Mieův rozptyl. V opačném případě je vlnová délka záření závislá na rozptylovém úhlu. Typickými příklady jsou Comptonův a Ramanův jev.

O typu elastického rozptylu světla na částici rozhoduje velikostní parametr x definovaný vztahem:

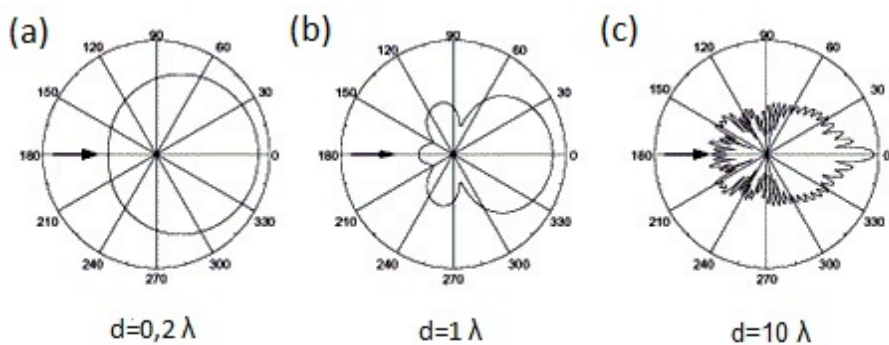
$$x = \frac{2\pi r}{\lambda}, \quad (1.1)$$

kde r je poloměr rozptylové částice a λ vlnová délka dopadajícího záření. Pokud je $x \ll 1$, jedná se o Rayleighův rozptyl a pro intenzitu záření platí:

$$I = I_0 \frac{8\pi^4 \alpha^2}{\lambda^4 r^2} (1 + \cos^2 \theta), \quad (1.2)$$

kde I_0 je intenzita dopadajícího světla, α koeficient polarizovatelnosti (závisí na λ) a θ rozptylový úhel. Ze vztahu je patrné, že k největšímu rozptylu dochází pro kratší vlnové délky (u viditelného spektra nastává maximum pro cca 380 nm). Rozložení celkové intenzity Rayleighova rozptylu na částici o průměru $d = 0, 2\lambda$ můžeme vidět na obrázku 1.1(a). V obrázku je rozptylová částice umístěna ve středu souřadnicového systému. Záření dopadá na částici zleva ve směru šipky a velikost intenzity je reprezentována vzdáleností (logaritmicky) od středu systému souřadnic.

Pokud bychom ovšem pozorovali rozložení intenzity při rozptylu na částici, pro kterou je $x \approx 1$, zjistíme, že vztah (1.2) již přestává platit. V tomto případě hovoříme o Mieově rozptylu [4] a změna rozložení intenzity záření oproti prvnímu případu je patrná z obrázků 1.1(b) a 1.1(c).



Obr. 1.1: Závislost rozložení celkové intenzity Rayleighova (a) a Mieova (b),(c) rozptylu záření na rozptylovém úhlu θ pro různé průměry d rozptylové částice. Intenzita je vynesena v logaritmickém měřítku. Převzato z [6].

Ve zbývajícím případě, $x \gg 1$, se jedná o geometrický rozptyl. Průchod světla takovou částicí se už dostatečně přesně řídí zákony odrazu a lomu známými z geometrické optiky, a proto se zpravidla v tomto případě o rozptylu světla ani nehovoří.

2 VÝPOČETNÍ METODY ROZPTYLU SVĚTLA

Tato kapitola je věnována popisu nejčastěji používaných numerických i analytických metod pro výpočet rozptylu světla v různých prostředích. Cílem je nejenom kvantitativně popsat metody použité v experimentální části práce, ale naznačit i další možné cesty k řešení podobných problémů. Velký důraz je kladen na metodu FDTD a metodu využívající Mieovy teorie. Velmi stručně jsou zde nastíněny metody diskrétní dipólové aproximace, metoda konečných prvků a Rytovova aproximace.

2.1 FDTD

2.1.1 Úvod k metodě FDTD

Pravděpodobně nepoužívanější metodou výpočtu je metoda konečných diferencí v časové oblasti. Je považována za nejprímější cestu k řešení nejenom problémů nanobiofotoniky, ale i k množství dalších aplikací vyžadujících popis průchodu světla prostředím nebo strukturou [7].

Metodu poprvé představil K. S. Yee v roce 1966 [8]. Větší pozornost ovšem vzbudila až po prvním využití v počítačových simulacích v roce 1975 [9]. I v současnosti roste zájem o FDTD především pro její koncepční jednoduchost a variabilitu.

Vychází se z předpokladu, že pokud známe stav soustavy v nějakém čase a můžeme jej dostatečně přesně popsat, pak můžeme s jistou přesností i předpovědět, jak se bude soustava vyvíjet v budoucnosti. Zpravidla požadujeme, aby byla výpočetní oblast izolována od svého okolí. Při použití vhodných okrajových podmínek se navíc dají získat hodnoty některých vektorů v počátečním čase. Využitím těchto hodnot pak můžeme předpovědět vývoj soustavy v dalších časových krocích [7].

Simulace se samozřejmě nedají provést s absolutní přesností, ovšem FDTD nabízí velmi jednoduché způsoby jak docílit přijatelné rovnováhy mezi přesností a výpočetním časem.

2.1.2 Formulace metody

Metoda vychází z diferenciálního tvaru Maxwellových rovnic

$$\vec{\nabla} \times \vec{E} = -\frac{\partial \vec{B}}{\partial t}, \quad (2.1)$$

$$\vec{\nabla} \times \vec{H} = \frac{\partial \vec{D}}{\partial t} + \vec{j}_F, \quad (2.2)$$

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{E} = \rho, \quad (2.3)$$

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{H} = 0, \quad (2.4)$$

kde $\vec{E}$ a $\vec{D}$ jsou po řadě vektory intenzity a indukce elektrického pole, $\vec{H}$ a $\vec{B}$ vektory intenzity a indukce magnetického pole, $\vec{j}_H$ značí plošnou hustotu proudu a ρ objemovou hustotu elektrického náboje.

Abychom mohli určit vektory pole, musíme vyjít ze dvojice rovnic (2.1) a (2.2), které dávají do souvislosti elektrické a magnetické pole. Aplikací operátorů rotace můžeme tyto vztahy přepsat do šestice vázaných rovnic pro jednotlivé složky vektorů $\vec{E}$ a $\vec{H}$ v kartézských souřadnicích.

$$\frac{\partial E_x}{\partial t} = \frac{1}{\epsilon} \left(\frac{\partial H_z}{\partial y} - \frac{\partial H_y}{\partial z} - \sigma E_x \right), \quad (2.5)$$

$$\frac{\partial E_y}{\partial t} = \frac{1}{\epsilon} \left(\frac{\partial H_x}{\partial z} - \frac{\partial H_z}{\partial x} - \sigma E_y \right), \quad (2.6)$$

$$\frac{\partial E_z}{\partial t} = \frac{1}{\epsilon} \left(\frac{\partial H_y}{\partial x} - \frac{\partial H_x}{\partial y} - \sigma E_z \right), \quad (2.7)$$

$$\frac{\partial H_x}{\partial t} = \frac{1}{\mu} \left(\frac{\partial E_z}{\partial y} - \frac{\partial E_y}{\partial z} \right), \quad (2.8)$$

$$\frac{\partial H_y}{\partial t} = \frac{1}{\mu} \left(\frac{\partial E_x}{\partial z} - \frac{\partial E_z}{\partial x} \right), \quad (2.9)$$

$$\frac{\partial H_z}{\partial t} = \frac{1}{\mu} \left(\frac{\partial E_y}{\partial x} - \frac{\partial E_x}{\partial y} \right), \quad (2.10)$$

kde ϵ značí permitivitu prostředí, μ permeabilitu prostředí a σ elektrickou vodivost. Pro samotný výpočet metodou FDTD diskretizujeme Maxwellovy rovnice v čase a prostoru. Je tedy potřeba nahradit veškeré derivace z rovnic (2.5) až (2.10) diferencemi. K tomuto účelu nám mohou posloužit difference centrální

$$\frac{\partial f}{\partial x} \approx \frac{f(x + \Delta/2) - f(x - \Delta/2)}{\Delta}, \quad (2.11)$$

dopředné

$$\frac{\partial f}{\partial x} \approx \frac{f(x + \Delta) - f(x)}{\Delta}, \quad (2.12)$$

nebo zpětné

$$\frac{\partial f}{\partial x} \approx \frac{f(x) - f(x - \Delta)}{\Delta}, \quad (2.13)$$

kde f značí derivovanou funkci a Δ velikost diferenčního kroku. Pro prostorové i časové derivace se nejčastěji využívá nahrazení centrální diferencí, která hodnoty potřebných derivací nejlépe aproximuje ([7], str. 79).

Řešením soustavy rovnic (2.5) až (2.10) s využitím centrálních diferencí, které navrhl právě Kane S. Yee v [8], dostaneme šestici skalárních rovnic, které nám umožní přímý výpočet jednotlivých složek vektorů elektrické a magnetické intenzity. Navíc pro řešení těchto rovnic nám vždy stačí znát pouze hodnoty hledaných veličin v předchozím časovém kroku. Například pro složky E_x , H_x potom řešení vypadá následovně:

$$E_{x,i,j,k}^{n+1} = \left(\frac{1 - \sigma \Delta t / 2\epsilon}{1 + \sigma \Delta t / 2\epsilon} \right) E_{x,i,j,k}^n + \left(\frac{\Delta t / 2\epsilon}{1 + \sigma \Delta t / 2\epsilon} \right) \times \\ \times \left(\frac{H_{z,i,j+1/2,k}^{n+1/2} - H_{z,i,j-1/2,k}^{n+1/2}}{\Delta y} - \frac{H_{y,i,j,k+1/2}^{n+1/2} - H_{y,i,j,k-1/2}^{n+1/2}}{\Delta z} \right), \quad (2.14)$$

$$H_{x,i,j,k}^{n+1/2} = \left(\frac{1 - \Delta t / 2\mu\sigma}{1 + \Delta t / 2\mu\sigma} \right) H_{x,i,j,k}^{n-1/2} + \left(\frac{\Delta t / \mu}{1 + \Delta t / 2\mu\sigma} \right) \times \\ \times \left(\frac{E_{y,i,j,k+1/2}^n - E_{y,i,j,k-1/2}^n}{\Delta z} - \frac{E_{z,i,j+1/2,k}^n - E_{z,i,j-1/2,k}^n}{\Delta y} \right), \quad (2.15)$$

2.1.3 Simulační síť a požadavek stability

FDTD algoritmus řeší soustavu rovnic analogických rovnic (2.14) a (2.15) pro všechny složky $\vec{E}$, $\vec{H}$. Výpočet se provádí v uzlových bodech sítě elementárních buněk (tzv. Yee-cell, obrázek 2.1) a je opakován v každém časovém kroku simulace.

Aby byl splněn požadavek stability výpočtu, je potřeba splnit tzv. Courrantovu podmínku [7] pro velikost časového kroku

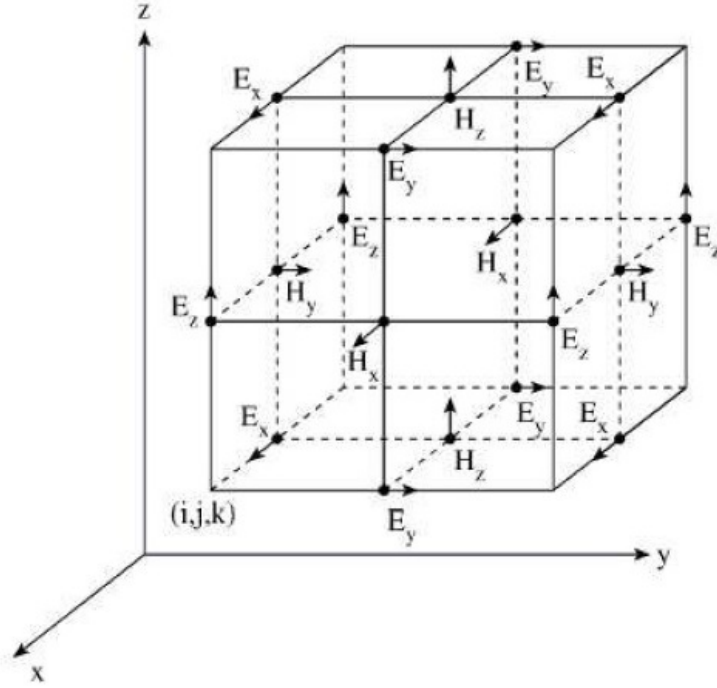
$$\Delta t \leq \frac{1}{v \sqrt{1/(\Delta x)^2 + 1/(\Delta y)^2 + 1/(\Delta z)^2}}, \quad (2.16)$$

kde v značí fázovou rychlost šíření dopadající elektromagnetické vlny a $\Delta x, \Delta y, \Delta z$ jsou rozměry elementární buňky simulační sítě.

V případě výpočtu v nehomogenním prostředí, se poté využívá metody nejhoršího možného případu

$$\Delta t \leq \frac{1}{v_{max} \sqrt{1/(\Delta x_{min})^2 + 1/(\Delta y_{min})^2 + 1/(\Delta z_{min})^2}}, \quad (2.17)$$

tedy pro fázovou rychlost $v_{max} = c/n$ v opticky nejřidším prostředí ve struktuře a co nejmenší možné rozměry elementární buňky $\Delta x_{min}, \Delta y_{min}, \Delta z_{min}$. Ze vztahu (2.17)



Obr. 2.1: Elementární buňka simulační sítě metody FDTD, převzato z [2]

je zřejmé, že nejvhodnější volbou tvaru elementární buňky je krychle, pro kterou se (2.17) zredukuje na

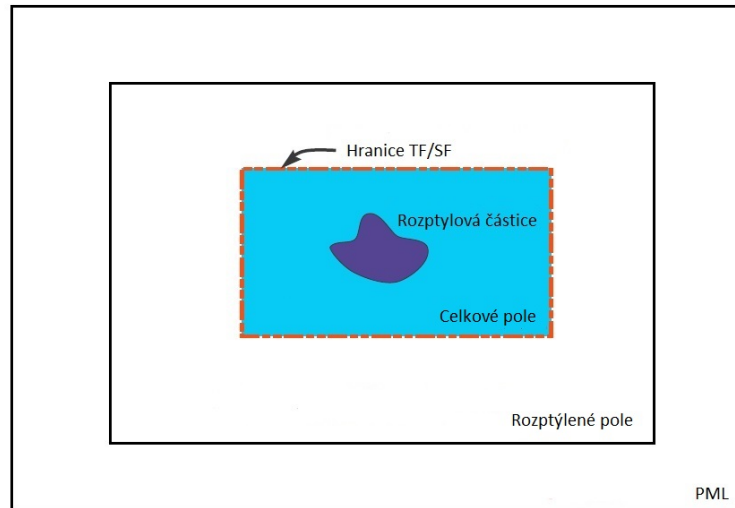
$$\Delta t \leq \frac{\Delta x}{v_{max}\sqrt{3}}. \quad (2.18)$$

2.1.4 TF/SF formulace

Nejpoužívanějším způsobem jak zadat výpočetní oblast je formulace označovaná jako celkové pole/rozptýlené pole (TF/SF - Total field/scattered field). Ta nám umožňuje vytvořit zdroj rovinné světelné vlny, který se nepotýká s běžnými obtížemi souvisejícími s využitím tzv. tvrdého zdroje (má velmi malou vlnovou délku) nebo okrajovými podmínkami [7]. Schématické znázornění této formulace výpočetní oblasti je na obrázku 2.2. Pro jednotlivé části tohoto schématu platí:

Celkové pole je oblast, ve které monitorujeme dopadající záření včetně toho, které už bylo rozptýleno strukturou umístěnou uvnitř této oblasti.

Hranice TF/SF stanovuje speciální podmínky na rozhraní, které separují rozptýlené pole od celkového [7]. Na této hranici je také umístěn zdroj rovinné vlny.



Obr. 2.2: Schéma TF/SF formulace, převzato z [5]

Rozptýlené pole je oblast, ve které monitorujeme pouze rozptýlenou část elektromagnetického pole. Pro lepší interpretaci výsledků se zde zpravidla uplatňuje algoritmus umožňující transformaci získaného blízkého pole do dalekého pole (tzv. near field-far field transformation, podrobněji v [7], str. 366)

Dokonale přizpůsobené vrstvy (Perfectly matched layers) se nacházejí za okrajem simulované oblasti. Absorbují záření, které jimi prochází a zároveň se přizpůsobují okolnímu prostředí tak, aby se předešlo zpětnému odrazu do výpočetního okna, který by mohl znehodnotit výsledek výpočtu ([7], str. 285)

2.1.5 Výhody a nevýhody

Výhody

- Koncept FDTD algoritmu je velmi jednoduchý a metoda samotná je velmi přímočará a flexibilní, co se týče geometrie modelované částice.
- Metoda umožňuje definovat materiál a vlastnosti struktury v každém bodě simulační sítě, a je tedy použitelná i na nehomogenní, anizotropní a neobvykle tvarované struktury.
- Díky tomu, že se jedná o iterační metodu se uživatel vyhne řešení velkých soustav lineárních rovnic, jako je tomu u jiných numerických metod.
- FDTD využívá přímo vektorů magnetické a elektrické intenzity $\vec{E}$ a $\vec{H}$, a není tedy potřeba výsledky výpočtu na tyto vektory jakkoliv převádět.

Nevýhody

- Hlavním problémem metody je její výpočetní náročnost, především pro větší modelované struktury. Pro ty je často potřeba, z důvodu úspory výpočetního času, využít paralelně hned několika počítačů. Počet numerických operací nutných k řešení pomocí této metody roste přibližně se čtvrtou mocninou velikostního parametru x .
- Další nevýhodou je, že výpočet je nutné opakovat pro různá natočení částice vzhledem k dopadající vlně. To dělá metodu neefektivní pro simulace, kde se vyskytují náhodně orientované částice.
- Metoda má také jisté omezení volby parametrů (velikost elementární buňky, velikost časového kroku) způsobené Courantovou podmínkou.

2.2 Metoda Mieova rozptylu

2.2.1 Úvod k metodě Mieova rozptylu

Výpočet rozptylu využitím Mieovy teorie je analytická metoda, poprvé představena v roce 1908 [10]. Metoda vyjadřuje řešení Maxwellových rovnic v podobě dílčích sférických vln, které vznikají, vlivem rozptylu, na povrchu pozorované struktury. Pro velikostní parametr této částice by mělo platit, že $x \approx 1$. Stejně jako samotný materiál, i okolní prostředí musí být homogenní a izotropní.

G. Mie původně navrhl řešení pouze pro rozptyl záření z viditelného spektra vlnových délek (cca 380-740 nm) na zlaté dokonale sférické nanočástici. Dnes se metoda používá pro mnohem širší spektrum aplikací a algoritmus byl mnohokrát upravován pro účely simulací na odlišně tvarovaných strukturách. Je ovšem potřeba dodržet sférickou symetrii částice, a proto není možné upravit algoritmus pro výpočet rozptylu na libovolné geometrii.

Nejpoužívanějším algoritmem je úprava metody vyvinutá C. F. Bohrenem a D. R. Huffmanem (1983, [4]), umožňující výpočet rozptylu na vícevrstvé kouli. Tento model je, pro svoji jednoduchost, velmi často používán pro stanovení přesnosti a vhodné volby parametrů u numerických metod, jakou jsou FDTD nebo diskrétní dipólová aproximace.

2.2.2 Výpočet rozptýleného pole

Pro výpočet pomocí metody Mieova rozptylu uvažujeme za zdroj rovinnou monochromatickou vlnu popsanou vektory

$$E_i(\vec{r}, t) = E_0 \exp(i\vec{k} \cdot \vec{r} - i\omega t), \quad (2.19)$$

$$H_i(\vec{r}, t) = H_0 \exp(i\vec{k} \cdot \vec{r} - i\omega t), \quad (2.20)$$

kde $\vec{k}$ značí vlnový vektor ω a úhlovou frekvenci. Dále stanovíme podmínky na rozhraní [11] mezi částicí (oblast 1) a médiem (oblast 2):

$$[\vec{E}_2(r) - \vec{E}_1(r)] \times \vec{n} = 0, \quad (2.21)$$

$$[\vec{H}_2(r) - \vec{H}_1(r)] \times \vec{n} = 0, \quad (2.22)$$

kde r označujeme souřadnici bodu na povrchu rozptylové částice a $\vec{n}$ jednotkový vektor normály k povrchu.

Dosazením vztahů (2.19) a (2.20) do Maxwellových rovnic a následnou aplikací podmínek na rozhraní (2.21) a (2.22), můžeme, s využitím linearit Maxwellových rovnic [11], odvodit vztahy, které nám umožní přímý výpočet rozptýleného záření v dalekém poli pro jednotlivé polarizační složky pole

$$\begin{bmatrix} E_{\parallel s} \\ E_{\perp s} \end{bmatrix} = \frac{e^{ikr}}{-ikr} \begin{bmatrix} S_2 & S_3 \\ S_4 & S_1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} E_{\parallel i} \\ E_{\perp i} \end{bmatrix}, \quad (2.23)$$

a nepolarizované záření

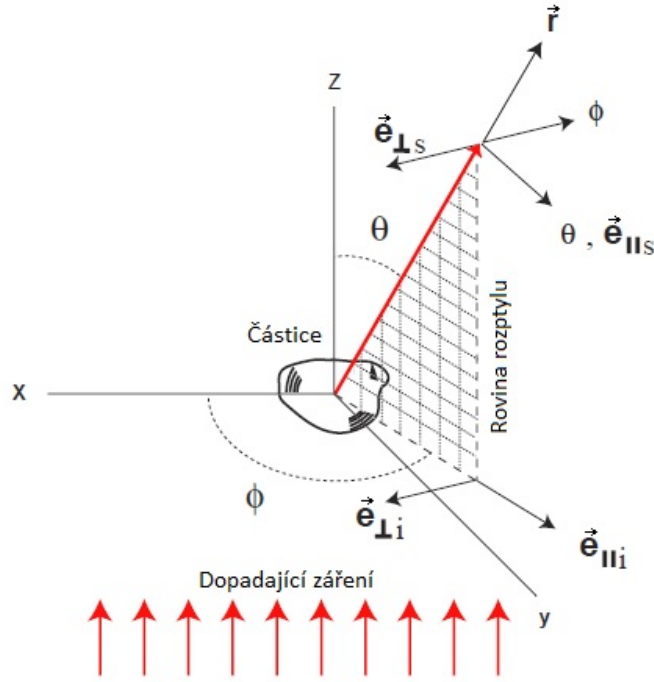
$$E = \frac{1}{2}(E_{\parallel s} + E_{\perp s}). \quad (2.24)$$

Hodnoty S_1 až S_4 jsou tzv. amplitudy rozptylu, které jsou závislé na polárních a azimutálních úhlech θ a ϕ . V těchto amplitudách jsou obsaženy veškeré informace o velikosti, tvaru a indexu lomu rozptylové struktury i okolního prostředí. V konkrétním případě rozptylu světla na homogenní kouli platí, že $S_3 = S_4 = 0$ [11]. Hodnoty S_1 a S_2 pak odpovídají amplitudám rozptylu v kolmé a paralelní rovině vzhledem k polarizaci dopadajícího záření. Schéma geometrie rozptylu světla na částici pro dopadající záření šířící se v kladném směru osy z je na obrázku (2.3).

Pro výpočet pole, využitím vztahu (2.23), je tedy třeba stanovit rozptylové amplitudy. Pro rozptyl na homogenní kouli stačí určit hodnoty S_1 a S_2 , které jsou dány vztahy

$$S_1 = \sum_{n=1}^{\infty} \frac{2n+1}{n(n+1)} (a_n \pi_n(\theta) + b_n \tau_n(\theta)), \quad (2.25)$$

$$S_2 = \sum_{n=1}^{\infty} \frac{2n+1}{n(n+1)} (a_n \tau_n(\theta) + b_n \pi_n(\theta)), \quad (2.26)$$



Obr. 2.3: Schéma geometrie rozptylu světla a zobrazení jednotlivých polarizačních rovin a vektorů pole, převzato z [11]

kde τ_n , π_n jsou funkce vyjadřující úhlovou závislost rozptýleného záření [11] a a_n , b_n jsou takzvané rozkladové koeficienty. Ty jsou určeny vztahy

$$a_n = \frac{m\psi_n(mx)\psi'_n(x) - \psi_n(x)\psi'_n(mx)}{m\psi_n(mx)\zeta'_n(x) - \zeta_n(x)\psi'_n(mx)}, \quad (2.27)$$

$$b_n = \frac{\psi_n(mx)\psi'_n(x) - m\psi_n(x)\psi'_n(mx)}{\psi_n(mx)\zeta'_n(x) - m\zeta_n(x)\psi'_n(mx)}, \quad (2.28)$$

kde m značí index lomu pozorované struktury, x velikostní parametr a ψ_n , ζ_n jsou sférické Besselovy funkce řádu n , jejichž interpretace je podrobněji popsána v [11]. Právě kvůli přítomnosti Besselových funkcí vyšších řádů může být výpočet řad (2.25) a (2.26) velmi obtížný. Proto je nutné využít vhodný počítačový algoritmus.

2.2.3 Diferenciální účinný průřez a efektivita rozptylu

Diferenciální účinný průřez rozptylu σ_{scat} charakterizuje pravděpodobnost rozptylu záření do jednotlivých směrů. Často se využívá i pro stanovení intenzity rozptýleného záření, kterou lze odvodit ze vztahu

$$\sigma_{scatt} = \frac{E_s \pi}{2k} \frac{1}{S^2}. \quad (2.29)$$

kde S značí amplitudu rozptylu v příslušné polarizační rovině. Z rovnice (2.29) lze pomocí (2.23) odvodit vztah pro přímý výpočet diferenciálního účinného průřezu využitím rozkladových koeficientů a_n a b_n

$$\sigma_{scatt} = \frac{2\pi}{k^2} \sum_{n=1}^{\infty} [(2n+1)(|a_n|^2 + |b_n|^2)]. \quad (2.30)$$

Při výpočtu metodou Mieova rozptylu se ovšem častěji pracuje s tzv. efektivitou Q_{scatt} . Ta nám určuje pravděpodobnost rozptylu (účinný průřez) na jednotku plochy v rovině rozptylu. Určíme ji tedy snadno vztahem

$$Q_{scatt} = \frac{\sigma_{scatt}}{\pi a^2}, \quad (2.31)$$

kde a je poloměr pozorované struktury.

2.2.4 Rozptyl na dvouvrstvé kouli

V tomto případě uvažujeme kolem koule poloměru a soustřednou kulovou vrstvu o poloměru $b > a$. Oblast uvnitř jádra koule označíme 1, vnější vrstvu 2 a okolní prostředí 3. Pro oblasti 1 a 3 zůstávají všechny výše uvedené vztahy i nadále v platnosti. Pro oblast 2 je nutné pro výpočet stanovit nové rozkladové koeficienty.

K jejich výpočtu je potřeba nejdříve určit nové podmínky na rozhraní pro tuto oblast. Ty jsou definovány vztahy

$$(\vec{E}_2 - \vec{E}_1) \times \vec{r} = 0|_{r=a}, \quad (2.32)$$

$$(\vec{E}_s + \vec{E}_i - \vec{E}_2) \times \vec{r} = 0|_{r=b}. \quad (2.33)$$

Pro vnější vrstvu dále definujeme velikostní parametr $y = k_2 b$ a index lomu m_2 . Rozkladové koeficienty a_n a b_n , pro oblast 2, jsou pak popsány vztahy [11]

$$a_n = \frac{\psi_n(y)[\psi'_n(m_2 y) - A_n \chi'_n(m_2 y)] - m_2 \psi'_n(y)[\psi_n(m_2 y) - A_n \chi_n(m_2 y)]}{\zeta_n(y)[\psi'_n(m_2 y) - A_n \chi'_n(m_2 y)] - m_2 \zeta'_n(y)[\psi_n(m_2 y) - A_n \chi_n(m_2 y)]}, \quad (2.34)$$

$$b_n = \frac{m_2 \psi_n(y)[\psi'_n(m_2 y) - A_n \chi'_n(m_2 y)] - \psi'_n(y)[\psi_n(m_2 y) - A_n \chi_n(m_2 y)]}{m_2 \zeta_n(y)[\psi'_n(m_2 y) - A_n \chi'_n(m_2 y)] - \zeta'_n(y)[\psi_n(m_2 y) - A_n \chi_n(m_2 y)]}, \quad (2.35)$$

kde

$$A_n = \frac{m_2 \psi_n(m_2 x) \psi'_n(m_1 x) - m_1 \psi'_n(m_2 x) \psi_n(m_1 x)}{m_2 \chi_n(m_2 x) \psi'_n(m_1 x) - m_1 \chi'_n(m_2 x) \psi_n(m_1 x)}, \quad (2.36)$$

$$B_n = \frac{m_2 \psi_n(m_1 x) \psi'_n(m_2 x) - m_1 \psi_n(m_2 x) \psi'_n(m_1 x)}{m_2 \chi'_n(m_2 x) \psi_n(m_1 x) - m_1 \psi'_n(m_1 x) \chi'_n(m_2 x)}. \quad (2.37)$$

Stejný proces se dá aplikovat na n -vrstvou kouli, kde bychom obdobně získali vždy čtyři nové rozkladové koeficienty pro každou další přidanou vrstvu.

2.2.5 Výhody a nevýhody

Výhody

- Metoda Mieova rozptylu je analytická metoda, která poskytuje přesné řešení Maxwellových rovnic.
- Při použití vhodného počítačového algoritmu [12] je metoda velmi nenáročná nejenom na výpočetní výkon, ale i čas.
- V současnosti je k dispozici velké množství algoritmů pro běžně používané výpočetní programy a programovací jazyky (MatLab, Wolfram mathematica nebo jazyk Fortran). Stejně tak je poměrně jednoduché napsat vlastní algoritmus v obdobných programovacích prostředích.

Nevýhody

- Největším problémem metody jsou omezení, která nám klade při tvorbě geometrie rozptylových struktur.
- Dalším omezujícím požadavkem je, aby se jednotlivé kulové vrstvy sestávaly z homogenního a izotropního prostředí.

2.3 Další metody

2.3.1 Metoda konečných prvků

Metoda konečných prvků (Finite element method, FEM) je založena na prostorové diskretizaci ve frekvenční oblasti. Zjišťované parametry jsou, stejně jako u metody FDTD, určovány v uzlových bodech diskretizační sítě. Výpočet je možné provést například pomocí Helmholtzovy rovnice. Ta vyplývá z Maxwellových rovnic (2.1) a

(FEM je, podobně jako FDTD, metoda koncepčně velmi jednoduchá a přímá. Je také aplikovatelná i na složité geometrie a nehomogenní struktury. V FEM jsou navíc běžněji využívány nepravidelné tvary elementárních buněk sítě, což umožňuje přesněji popsat hranici mezi prostředími. Největší nevýhodou metody je, podobně jako u FDTD, náročnost na výpočetní výkon a čas.

2.3.2 Diskrétní dipólová aproximace

Metoda diskrétní dipólové aproximace spočívá v rozložení simulační oblasti na síť buněk dostatečně malých, aby mohly být reprezentovány dipólovými momenty. Každý z těchto dílčích momentů poté odpovídá součinu polarizovatelnosti intenzity elektrického pole [14].

Celkové pole je určeno vztahem

$$\vec{E}(r_j) = \vec{E}_{inc}(r_j) + \sum_{k \neq j} A(r_j, r_k) \vec{p}(r_k), \quad (2.38)$$

kde $A(r_j, r_k)$ je Greenova funkce nehomogenní vlnové rovnice [3] a $\vec{p}(r_k)$ je dipólový moment. Výraz $A(r_j, r_k) \vec{p}(r_k)$ reprezentuje elektrické pole v bodě r_j vytvořené dipólem v bodě r_k . Celková intenzita je pak dána superpozicí vnitřního pole struktury a dopadajícího pole. K řešení rovnice (2.38) se zpravidla používá metoda největšího spádu. Podrobný popis metody je v ([3], [14])

2.3.3 Rytovova aproximace

Rytovova aproximace je metodou často využívanou v tomografii pro řešení inverzního problému, tj. pro určení permitivity a vodivosti struktury na základě změřeného rozptýleného záření.

Pro přímý výpočet uvažujeme objekt s indexem lomu n_2 v médiu s indexem lomu n_1 . Dopadající vlnu (ve směru $+z$) definujeme

$$\vec{E}_{inc}(z) = \hat{x} E_0 \exp(ikz). \quad (2.39)$$

Aproximace předpokládá, že průchod vlny strukturou způsobí změnu její fáze, avšak amplituda a polarizace zůstanou nezměněny. V rovině $z = z_1$ za rozptylovou strukturou je pak elektrické pole dáno vztahem

$$\vec{E}(x, y, z_1) = \hat{x} E_0 e^{ik_0[n_2 z_1 + (n_1 - n_2)d(x, y)]}, \quad (2.40)$$

kde $d(x, y)$ je vzdálenost, kterou vlna urazí při průchodu strukturou. S využitím transformace z blízkého do dalekého pole [7] můžeme zapsat intenzitu v dalekém poli

$$F(\theta, \phi) = i \frac{k^2}{4\pi} E_0 e^{ikz_1} \hat{r} \times \int \int_S (\hat{y} - \hat{r} \times \hat{x}) (e^{ik_0(n_1 - n_2)d(x, y)} - 1) - \exp(ik\hat{r}r) dx dy. \quad (2.41)$$

Pro metodu Rytovovy aproximace vždy uvažujeme neabsorbující prostředí. I přes toto omezení je metoda velmi jednoduchá a, pro jednodušší výpočty, je tedy dobrou alternativou k mnohem časově a výpočetně náročnější metodě FDTD. Podrobný popis metody je k dispozici v [15].

3 NEJPOUŽÍVANĚJŠÍ BUNĚČNÉ MODELY

Míra rozptylu světla strukturou závisí především na rozložení indexů lomu v daném prostředí. Pro účely simulací rozptylu světla se proto buňky definují jako spojitě oblasti popsané indexem lomu a vlastní geometrií [16].

Pokud neuvažujeme vnitřní struktury (jádro a další organely), buňka samotná je zdrojem rozptylu světla především pod malými úhly, protože rozdíl indexů lomu mezi buňkou a okolním prostředím je zpravidla velmi nevýrazný (například pro sférický model buňky se běžně uvádí $\Delta n \approx 0.02 - 0.04$, [16]). Pozorování buňky bez vnitřních struktur může být užitečné například pro průtokovou cytometrii, která slouží k separaci buněk podle předem stanovených kritérií [16]. Pro účely diagnostiky onemocnění takto jednoduchý model nestačí. Buňka je vždy obklopena dalšími buňkami s velmi podobnými vlastnostmi a nejvýraznější rozdíl v jejich struktuře vychází právě z rozdílů v jejich vnitřní stavbě.

Požadavkem pro účely většiny výpočetních metod zpravidla je, aby prostředí obklopující buňky bylo homogenní, izotropní a neabsorbující záření [17]. U buněk se většinou neuvažuje absorpce záření v žádné z vnitřních struktur a buňka samotná se modeluje jako dielektrikum. Běžně uváděné hodnoty indexů lomu pro okolní prostředí (plasmu) jsou $n_m = 1.35 - 1.36$, pro cytoplasmu (buněčný obal) potom $n_c = 1.36 - 1.38$ [16], [18].

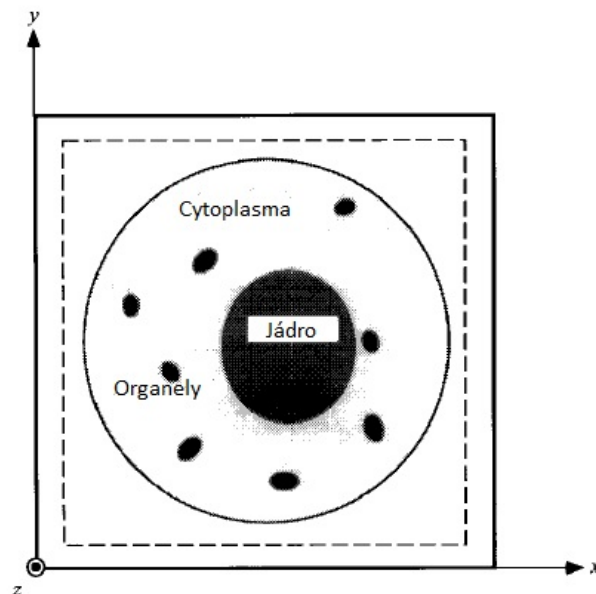
3.1 Sférický model

Sférický model se, pro svoji jednoduchost, využívá zpravidla pro orientační výpočty, porovnání jednotlivých metod či určení vhodných simulačních parametrů [16]. Buňku zde představuje koule definovaná homogenně rozloženým indexem lomu a poloměrem.

Přidáním dalších vnitřních struktur buňky, jako je buněčné jádro nebo jiné typy organel (mitochondrie, melanin, lysozomy) se poté vytváří modely, které strukturou aproximují eukaryotické buňky. Na těchto modelech se pak zjišťuje vliv jednotlivých částí buňky na průchod světla či jeho citlivost na změnu parametrů. Příklad modelu sférické buňky s organelami tvaru elipsoidu je na obrázku 3.1.

3.1.1 Jádro

Jádro je nejdůležitějším prvkem rozptylu světla ve vnitřní stavbě buněk. Jedná se zpravidla o největší organelu, která výrazně přispívá k rozptylu světla do malých úhlů [16]. Významnou roli hraje především pro diagnostiku karcinogenních onemocnění, která se nejvíce projevují právě na velikosti a indexu lomu buněčného jádra. K



Obr. 3.1: Schéma modelu sférické buňky s organely, převzato z [19]

výrazným změnám dochází i u tvaru a textury jádra, což je především způsobeno velmi rychlým dělením rakovinných buněk [16].

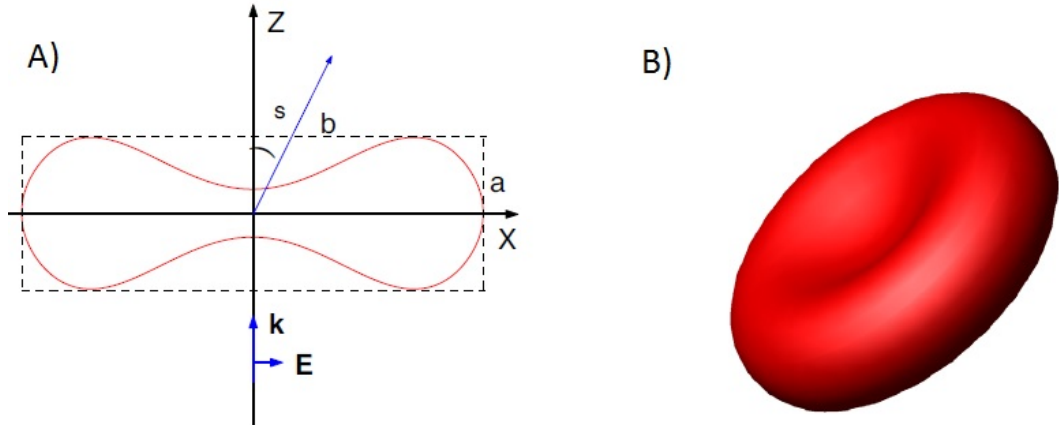
Tvar buněčného jádra se nejčastěji aproximuje koulí či elipsoidem a pro jednoduchost se vkládá doprostřed buněčné struktury. Velikost a index lomu se u každé buňky velmi liší, zpravidla se ovšem uvádí, že jádro zaplňuje přibližně 5–10% objemu buňky [18]. Pro index lomu se uvažují hodnoty v rozsahu $n_j \approx 1.38 - 1.41$ [16], [18].

3.1.2 Další organely

Za další výrazně rozptylové struktury se považují organely, které mají velikost menší nebo srovnatelnou s vlnovou délkou dopadajícího záření, a mohly by tedy být zdrojem výrazného zpětného rozptylu. Mezi takové se řadí mitochondrie (typický průměr je $d_m = 0.5 \mu\text{m} - 1.5 \mu\text{m}$), lysozomy ($d_l = 0.5 \mu\text{m}$) a peroxizomy ($d_p = 0.5 \mu\text{m}$), jejichž indexy lomu se zpravidla uvádí přibližně $n_o \approx 1.38 - 1.41$ [16], [18].

Často modelovanou organelou je i melanin, který je významným absorbentem záření ve vnitřní struktuře buňky. Pro svoji velikost ($d_m = 0.5 \mu\text{m} - 1.5 \mu\text{m}$) a výrazný index lomu ($n_n \approx 1.70$) se ale v simulacích uvažuje jako neabsorbující, rozptylová struktura [16].

Tvary většiny organel se aproximují pravidelným elipsoidem. V uvedeném rozsahu parametrů se poté, zpravidla náhodnou distribucí, rozdělí do objemu modelované buňky.



Obr. 3.2: Průřez a 3D model červené krvinky, převzato z [20]

3.2 Červená krvinka

Rozptyl světla v krvi je primárně dán přítomností červených krvinek. Velikost krvinek je přibližně 5-10 krát větší než vlnová délka světla ve viditelném spektru a kontrast indexu lomu s okolním prostředím není příliš výrazný. Pro vlnovou délku ve vakuu (630 nm) je běžná hodnota indexu lomu $n = 1.40$ [20]. Jedna krvinka tedy nijak výrazně nerozptyluje světlo do větších úhlů.

Pro diagnostiku krevních onemocnění je potřeba uvažovat velké množství těchto buněk, s přihlédnutím k jejich orientaci a tvaru. Takové simulace jsou ovšem výpočetně extrémně náročné. Proto se často provádějí výpočty pouze pro vzájemnou orientaci a polohu dvou červených krvinek [21], nebo pro deformaci způsobenou krevním tlakem [22].

Tvar červené krvinky se nejčastěji popisuje analytickou funkcí [5, 21–23]

$$y(x) = \sqrt{1 - \frac{x^2}{R_0^2}} \left[C_0 + C_2 \left(\frac{x^2}{R_0^2} \right) + C_4 \left(\frac{x^4}{R_0^4} \right) \right], \quad (3.1)$$

kde C_0, C_2, C_4 jsou konstanty zahrnující rozměry modelu a R_0 je poloměr krvinky. Podrobnější popis této geometrie je uveden v [23]. Funkce odpovídá tvaru sférického bikonkávního disku, jehož průřez a 3D model jsou na obrázku 3.2. Pro většinu simulací se červená krvinka modeluje pouze touto funkcí a nejsou uvažovány žádné další vnitřní struktury buňky.

4 SIMULACE ROZPTYLU SVĚTLA NA BUŇKÁCH

Tato kapitola obsahuje konkrétní příklady výpočtů na dvou buněčných modelech. Hlavní cíle těchto simulací jsou

- Posoudit přesnost metody FDTD vzhledem k analytické metodě Mieova rozptylu
- Sledovat citlivost této relativní chyby a obecně rozptylu světla na změnu simulačních parametrů daného modelu.
- Pro model červené krvinky porovnat výpočet s výsledky prezentovanými v práci [5]

Vškeré výpočty metodou FDTD jsou prováděny ve třech dimenzích prostřednictvím programu Lumerical FDTD solutions. Pro výpočet Mieovým rozptylem byl použit algoritmus pro program MatLab, který navrhl Ch. Matzler (2002, [12]).

Doba, po kterou se počítá vývoj pole metodou FDTD je pro všechny výpočty stanovena na $t = 500$ fs a velikost časového kroku je $\Delta t = 0,5$ fs.

4.1 Model sférické buňky s jádrem

Geometrie modelu a volba simulačních parametrů

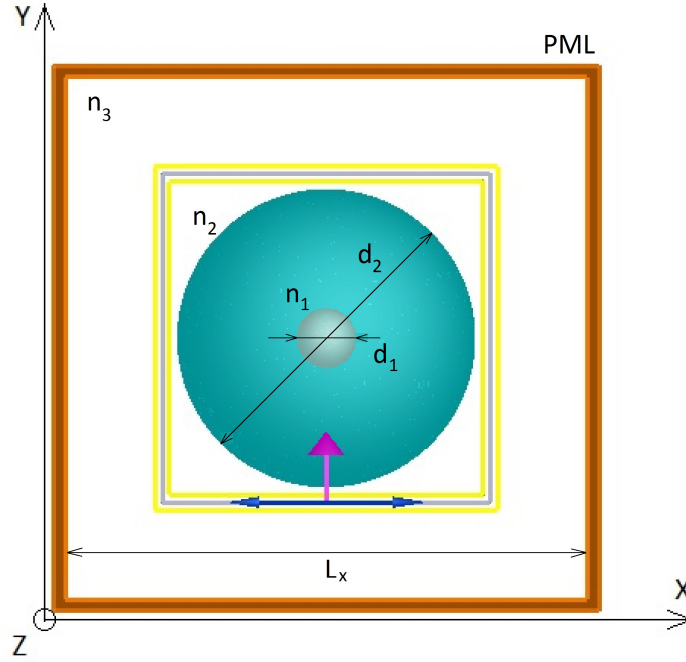
Prvním modelem je dokonale sférická buňka obsahující buněčné jádro. Pro výpočty je použita formulace simulační oblasti TF/SF, která byla vysvětlena v 2.1.4.

Geometrie, která je exportována z grafického prostředí programu Lumerical je na obrázku 4.1. Index 1 zde přísluší buněčnému jádru, 2 vnějšímu obalu buňky (cytoplasmě) a 3 okolnímu prostředí. Žluté čáry označují hranice, na kterých monitorujeme celkové (vnitřní) a rozptýlené (vnější) pole. Mezi nimi je hranice TF/SF, na které je umístěn i zdroj rovinné monochromatické vlny. Záření se šíří kladným směrem osy y . Rovina polarizace dopadajícího záření leží v rovině obrázku. L_x je délka hrany simulované oblasti, která má krychlový tvar a je ohraničena PML.

Odpovídající hodnoty indexů lomu jsou $n_1 = 1.39$, $n_2 = 1.37$, $n_3 = 1.35$. Ostatní parametry se pro různé výpočty liší a jejich hodnoty jsou vždy uvedeny u jednotlivých výsledků.

Konvergence metody Mieova rozptylu

Abychom metodou Mieova rozptylu dosáhli absolutní přesnosti při výpočtu intenzity rozptýleného záření, musíme součet v rovnici (2.30) provést pro $N \rightarrow \infty$. To v praxi není možné, ovšem pro dostatečně velký počet prvků součtu řady se bude hodnota



Obr. 4.1: Geometrie sférického modelu buňky a simulační oblasti.

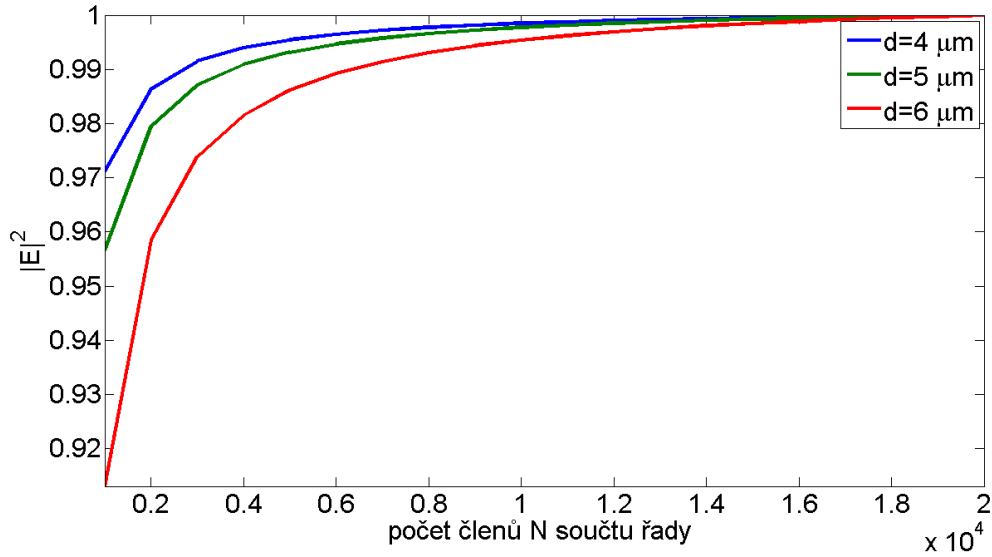
intenzity rozptýleného pole velmi blížit skutečnosti. Proto je třeba stanovit takové N , pro které se hodnota intenzity Mieova rozptylu bude měnit jen velmi málo.

Výsledky výpočtu pro hodnoty intenzity rozptýleného záření pod rozptylovým úhlem $\theta_s = 90^\circ$ jsou v grafu na obrázku 4.2. Výpočet je proveden pro tři velikosti buněčného modelu o průměrech $d = 4 \mu\text{m}$, $5 \mu\text{m}$ a $6 \mu\text{m}$. Průměr buněčného jádra odpovídá vždy jedné pětině průměru vnějšího obalu buňky a pro dopadající rovinou vlnu byla zvolena vlnová délka $\lambda = 1 \mu\text{m}$. Pro lepší grafickou interpretaci výsledků byly všechny získané hodnoty intenzity, pro každou velikost, normovány k jedné. Z obrázku 4.2 je patrné, že pro $N \approx 1,9 \cdot 10^4$ se hodnota intenzity rozptýleného záření již mění jen velmi nepatrně. Zároveň s rostoucím velikostním parametrem x konverguje řada k požadované hodnotě pomaleji.

Pro účely všech dalších výpočtů jsou hodnoty intenzity Mieova rozptylu spočteny pro $N = 2 \cdot 10^4$. Vzhledem k těmto hodnotám jsou pak posuzovány všechny relativní chyby metody FDTD.

Závislost relativní chyby intenzity rozptylu na hustotě a velikosti simulační sítě

Přesnost metody FDTD je nejvíce ovlivněna podílem $\lambda/\Delta x$. S rostoucí přesností ovšem výrazně rostou i nároky na výpočetní čas, který je lineárně závislý na součinu



Obr. 4.2: Závislost intenzity $|E|^2$ rozptýleného záření stanovené metodou Mieova rozptylu na počtu prvků N v součtu řady (2.30) pro tři průměry d buňky.

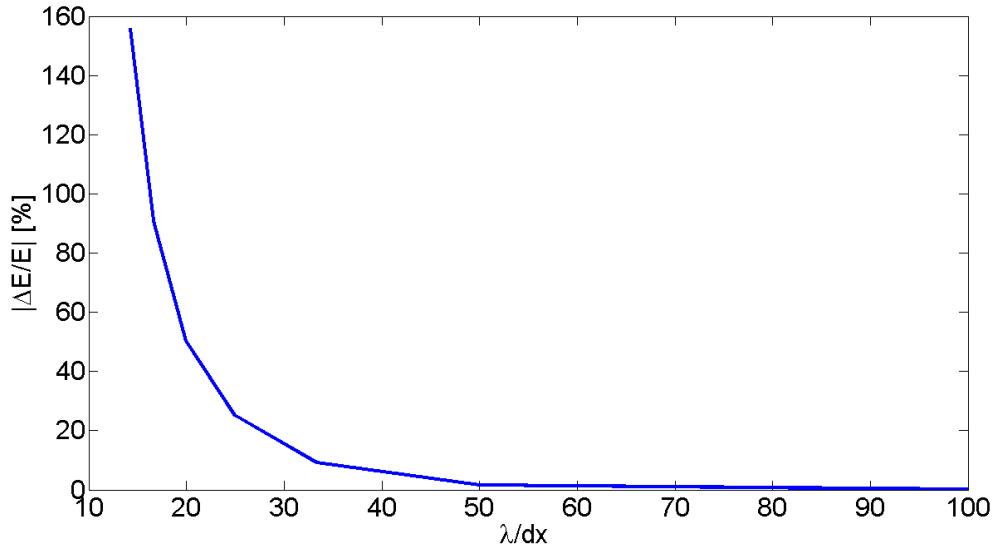
počtu časových kroků a počtu elementárních buněk oblasti.

Výpočet závislosti relativní chyby $|\Delta E/E|$ intenzity rozptylu E v dalekém poli na poměru $\lambda/\Delta x$ je proveden pro buňku o průměru $d = 5 \mu\text{m}$ (jádro má $d_j = 1 \mu\text{m}$) a vlnovou délku $\lambda = 1 \mu\text{m}$. Výsledky simulace jsou na obrázku 4.3.

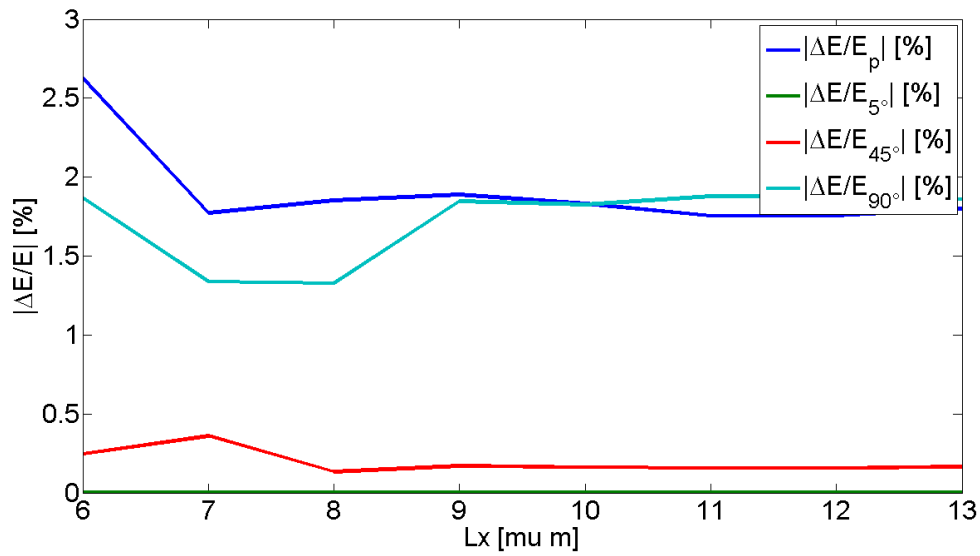
Relativní chyba je zde, i pro všechny další výpočty, počítána jako průměrná hodnota relativních chyb v rozmezí rozptylového úhlu od 0° do 140° . Pro vyšší úhly se mnohem výrazněji projevuje skutečnost, že okrajové podmínky (PML) nemohou absorbovat záření celé, a jeho část se tedy odráží zpět do oblasti. To by, vzhledem ke skutečnosti, že v metodě Mieova rozptylu tento problém nevzniká, do výpočtu vneslo velmi významnou chybu.

Z obrázku 4.3 je patrné, že relativní chyba metody FDTD, podle očekávání, klesá s rostoucí hodnotou poměru λ/Δ . Přijatelnou chybu ($\Delta E/E < 5\%$) dostáváme přibližně pro hodnotu $\lambda/\Delta = 50$. Z důvodu potřeby najít rovnováhu mezi přesností a výpočetním časem byla pro účely všech dalších simulací zvolena právě hodnota $\lambda/\Delta = 50$, které odpovídá spočtená relativní chyba $\|\Delta E/E\| = 1,773 \cdot 10^{-2}$.

Dalším parametrem, který může ovlivnit přesnost výpočtu je velikost samotné simulační oblasti L_x , která zároveň určuje i polohu okrajových podmínek PML. Představa spočívá v tom, že při změně vzdálenosti této hranice od rozptylové struktury dojde ke změně polohy dopadu rozptýlené vlny na hranici PML. V důsledku toho by, v případě částečného odrazu záření, mohlo docházet k mírné změně rozložení intenzity rozptýleného záření. Dá se tedy předpokládat, že vliv tohoto parametru na relativní chybu výpočtu se bude jevit spíše náhodný. Tomuto předpokladu odpo-



Obr. 4.3: Závislost relativní chyby $|\Delta E/E|$ metody FDTD k metodě Mieova rozptylu na poměru $\lambda/\Delta x$.



Obr. 4.4: Závislost relativní chyby $|\Delta E/E|$ metody FDTD na změně délky hrany simulační oblasti L_x . $|\Delta E/E|_p$ je průměr relativních chyb ve všech rozptylových úhlech. $|\Delta E/E|_{5^\circ}$, $|\Delta E/E|_{45^\circ}$ a $|\Delta E/E|_{90^\circ}$ jsou relativní chyby odpovídající po řadě rozptylovým úhlům $\theta = 5^\circ$, $\theta = 45^\circ$ a $\theta = 90^\circ$.

vídají i výsledky výpočtů, které jsou na obrázku 4.4. Zde je pro názornost uvedena nejen průměrná chyba, ale i její hodnoty v několika místech rozptylového spektra. Konkrétně pro úhly 5° , 45° a 90° .

Ve všech dalších simulacích je použita velikost $L_x = 8\mu\text{m}$, pro kterou byla, v tomto konkrétním případě, spočtena nejnížší relativní chyba $\Delta E/E = 1.773 \times 10^{-2}$.

Závislost relativní chyby intenzity rozptylu na velikosti buňky a rovině polarizace

Cílem dalších simulací je názorně ukázat, jak se spektrum intenzity rozptylu v dalekém poli mění se změnou velikosti samotné buňky, a tedy i parametru velikosti x . Dále posoudit přesnost metody FDTD při této změně. Obě simulace jsou pak provedeny dvakrát pro roviny kolmou a paralelní vzhledem k rovinně polarizace dopadajícího záření.

Všechny výpočty jsou provedeny s konstantní vlnovou délkou $\lambda = 1\mu\text{m}$ a parametry stanovenými v předchozích simulacích na tomto modelu. Velikost buněčného jádra je pro odpovídající velikosti buňky vždy $d_j = d/5$. Spektra normalizovaných intenzit rozptýleného záření v dalekém poli metodou FDTD a metodou Mieova rozptylu jsou na obrázcích 4.5 (pro buňku o průměru $d = 4\mu\text{m}$) a 4.6 ($d = 4\mu\text{m}$). Obrázky slouží pro názornou ukázkou závislosti spektra intenzity na změně velikosti rozptylové struktury. Zároveň je zde také možné pozorovat výše zmíněné výraznější chyby v oblasti větších úhlů.

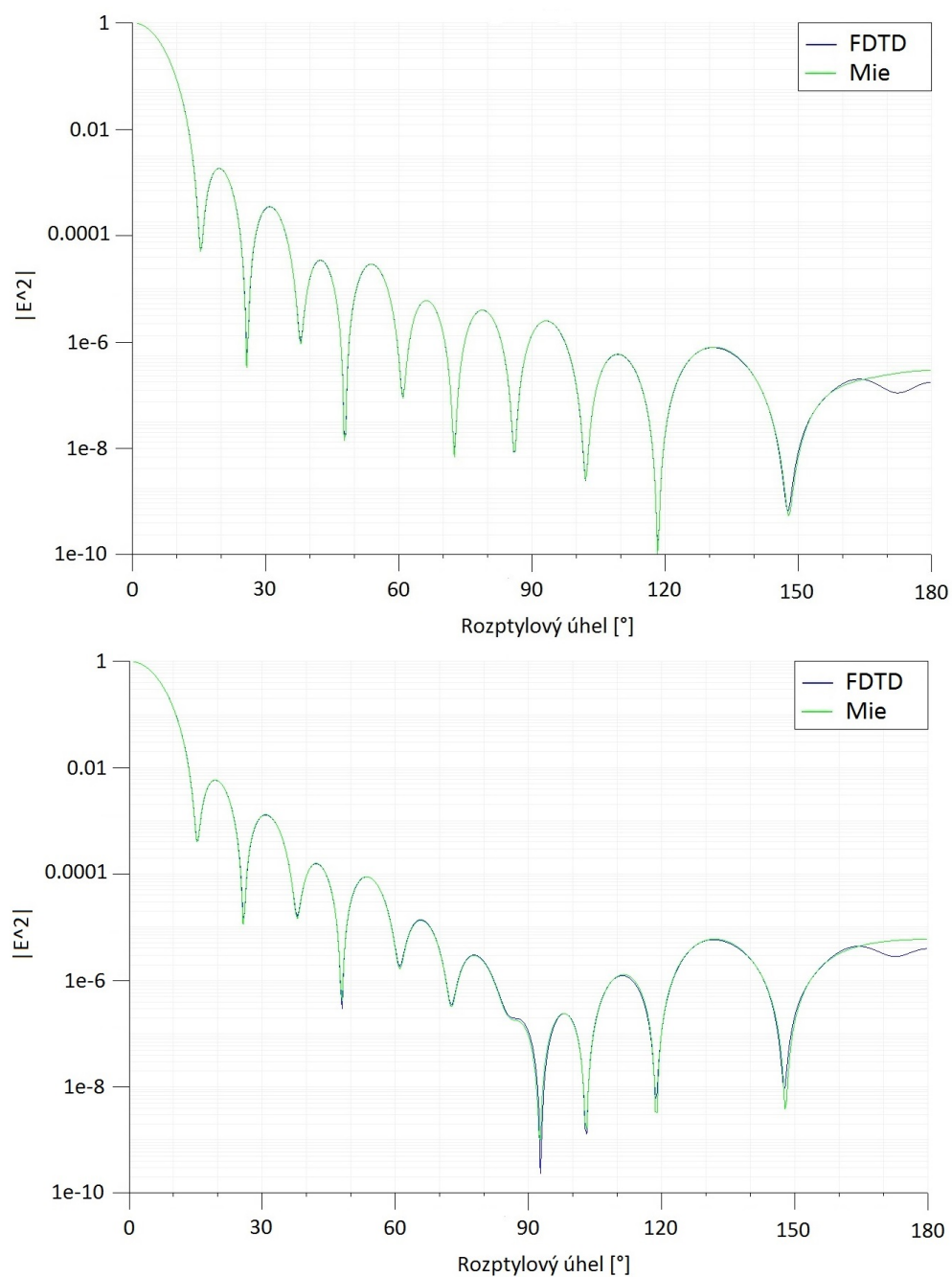
Závislost relativní chyby při těchto simulacích je, pro obě polarizační roviny na obrázku 4.7.

Z obrázku 4.7 vidíme, že pro rovinou kolmou vzhledem k polarizaci záření dostáváme přibližně lineární nárůst relativní chyby při rostoucí velikosti buňky. Drobné odchylky od lineární závislosti, lze přisoudit skutečnosti, že při změně velikosti buňky došlo i ke změně vzdálenosti mezi povrchem buňky a hranicí simulační oblasti. To nám do výpočtu vnáší podobnou chybu jako v 4.4.

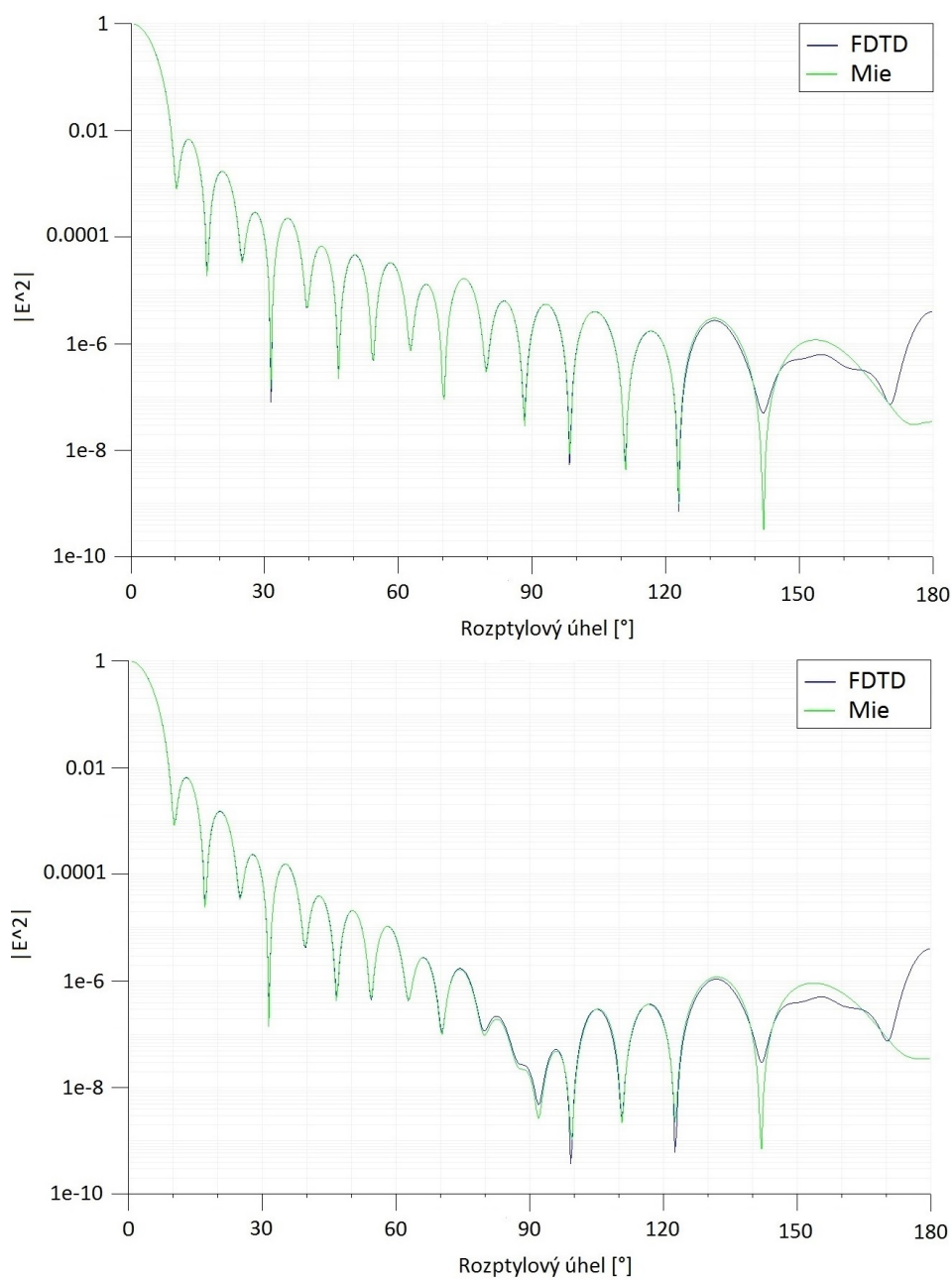
V rovině paralelní polarizace ovšem dostáváme velmi nekonzistentní výsledky. Zdánlivě náhodnou tendenci této chyby způsobuje pravděpodobně stejný jev, jako v případě polarizace kolmé, v kombinaci s větší chybou v oblasti spektra mezi rozptylovými úhly přibližně 80° a 100° .

Závislost relativní chyby diferenciálního účinného průřezu na vlnové délce

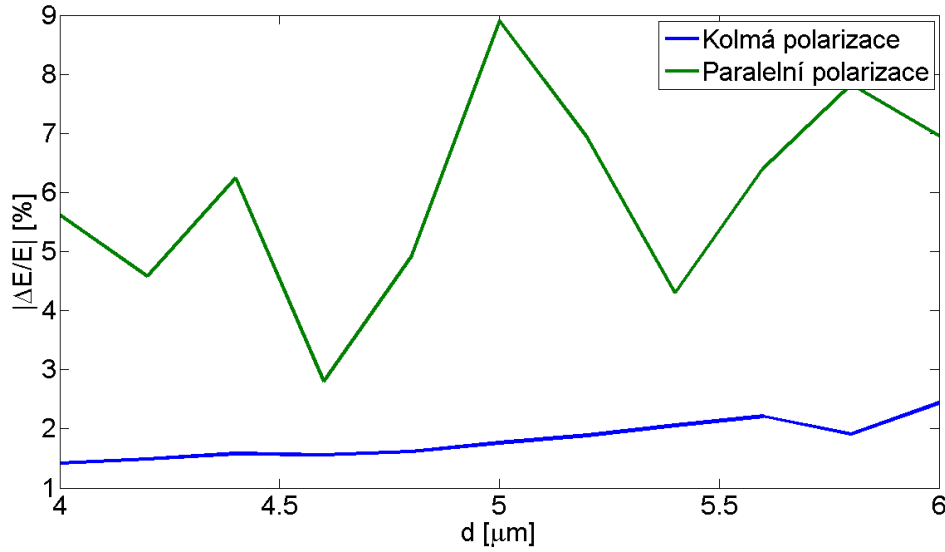
Poslední ze simulací pro tento model se věnuje závislosti diferenciálního účinného průřezu na vlnové délce dopadajícího záření pro obě výpočetní metody. Tento vý-



Obr. 4.5: Spektrum normované intenzity $|E|^2$ rozptýleného záření metodami FDTD a Mieova rozptylu pro buňku $d = 4\mu\text{m}$ v rovině kolmé (nahore) a paralelní(dole) vzhledem k polarizaci dopadajícího záření.



Obr. 4.6: Spektrum normované intenzity $|E|^2$ rozptýleného záření metodami FDTD a Mieova rozptylu pro buňku $d = 6 \mu\text{m}$ v rovině kolmé (nahore) a paralelní(dole) vzhledem k polarizaci dopadajícího záření.



Obr. 4.7: Závislost relativní chyby $|\Delta E/E|$ intenzity rozptýleného záření na průměru d rozptylové struktury.

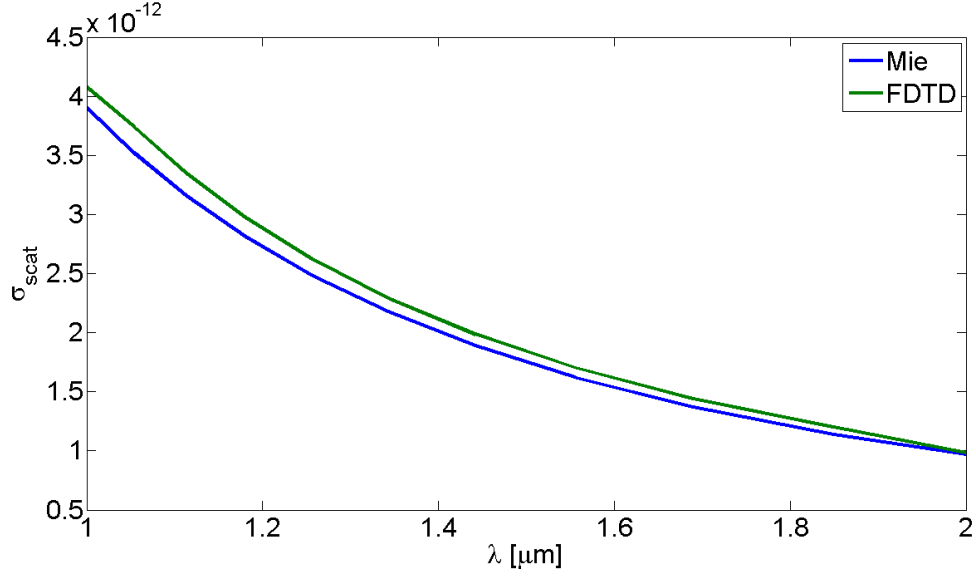
počet byl zvolen pro ověření závislosti relativní chyby intenzity na změně velikosti buňky z obrázku 4.7. Závislost relativní chyby by pro obě tyto simulace měla být stejná, protože poloměr buňky i vlnová délka dopadajícího záření jsou úměrné velikostnímu parametru x . σ_{scat} je navíc úměrný druhé mocnině intenzity rozptýleného záření, ovšem nezávisí na rovině polarizace světla.

Výpočet byl tentokrát proveden pro konstantní velikost buňky ($d = 5 \mu\text{m}$). Výsledky jsou na obrázku 4.8. Z obrázku je patrné, že výsledky získané oběma metodami se k sobě přibližují (relativní chyba klesá) s rostoucí vlnovou délkou, a tedy klesajícím x . Tato tendence přibližně odpovídá simulacím v předchozí části pro rovinu kolmé polarizace, a lze tedy předpokládat, že výsledky získané pro paralelní polarizaci zahrnují náhodnou chybu vycházející právě ze zmíněné oblasti spektra rozptylové intenzity.

4.2 Model červené krvinky

Geometrie modelu a volba simulačních parametrů

Druhou simulovanou buňkou je červená krvinka. Geometrie modelu je dána funkcí (3.1), kde $R_0 = 3.91 \mu\text{m}$, $C_0 = 0.81 \mu\text{m}$, $C_2 = 7.83 \mu\text{m}$ a $C_4 = -4.91 \mu\text{m}$. Tyto hodnoty odpovídají rozměrům $a = 2.55 \mu\text{m}$ a $b = 7.76 \mu\text{m}$ podle obrázku 3.2(a) a celkový objem modelu je $V = 94 \mu\text{m}^3$. Hodnoty indexů lomu jsou $n_1 = 1.406$ pro červenou krvinku a $n_2 = 1.345$ pro okolní prostředí. 3D model (obrázek 3.2(b)) je



Obr. 4.8: Závislost diferenciálního účinného průřezu σ_{scat} na vlnové délce λ dopadajícího záření.

vytvořen rotací funkce (3.1) kolem osy z .

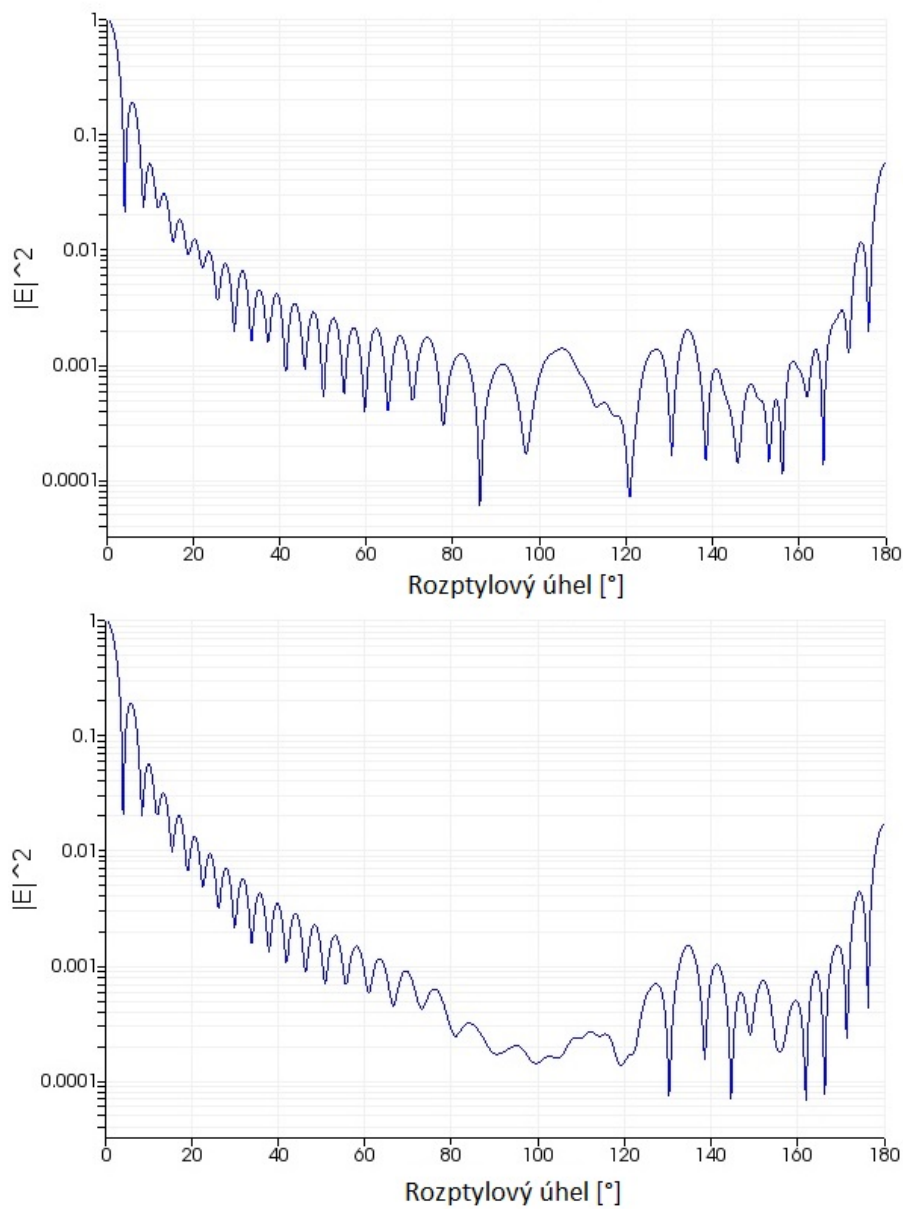
Pro všechny výpočty je opět použita formulace výpočetní oblasti TF/SF. Zdrojem záření je monochromatická, lineárně polarizovaná rovinná vlna o vlnové délce ($\lambda = 632.8$ nm) šířící se v kladném směru osy z podle obrázku 3.2. Vliv absorpce záření je pro danou vlnovou délku nevýrazný, a proto je zanedbán [5].

Spektrum intenzity rozptýleného záření

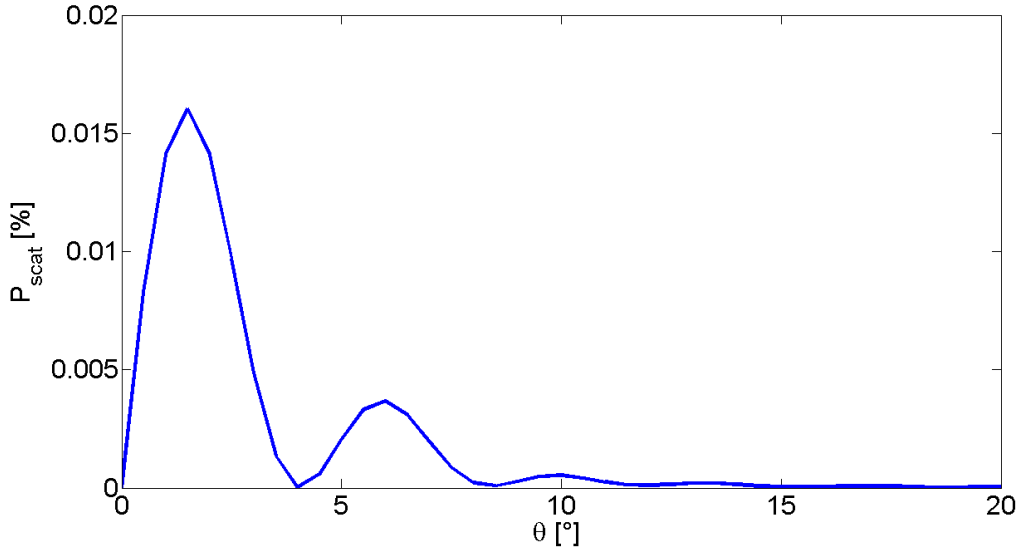
Cílem první simulace je vypočítat spektrum intenzity rozptýleného záření pro rovinu kolmou a paralelní vzhledem k polarizaci dopadajícího záření a výsledky porovnat s totožnou simulací uvedenou v práci [5]. Výpočty byly provedeny pro rovinu kolmou a paralelní vzhledem k polarizaci dopadajícího záření a pro lepší grafickou interpretaci jsou hodnoty intenzity rozptýleného záření normalizovány k jedné. Získané výsledky jsou na obrázku 4.9.

Porovnáním 4.9 s odpovídajícími grafickými výsledky prezentovanými v práci [5] zjistíme, že výsledky spolu dobře korespondují pro hodnoty rozptylového úhlu přibližně $\theta \leq 80^\circ$. Pro větší rozptylové úhly se spektrum již výrazně změní i s malou změnou hustoty simulační sítě.

V [5] je stanovena adaptivní velikost elementárních buněk simulační sítě v rozmezí $\Delta x = \lambda/10 - \lambda/20$. Protože neznáme přesnou hodnotu Δx pro jednotlivé simulace, jsou výpočty provedeny pro horní hranici přesnosti v rozmezí stanoveném v [5], tedy pro $\Delta x = \lambda/20$. Výsledky jsou zobrazeny v grafech na obrázku 4.9.



Obr. 4.9: Spektrum normalizované intenzity $|E|$ rozptýleného záření metodou FDTD pro červenou krvinku v rovině kolmé (nahore) a paralelní(dole) vzhledem k polarizaci dopadajícího záření.



Obr. 4.10: Pravděpodobnost P rozptylu dopadajícího záření v závislosti na rozptylovém úhlu θ .

Pravděpodobnost rozptylu v závislosti na rozptylovém úhlu

Druhou simulací je výpočet pravděpodobnosti rozptylu záření do jednotlivých úhlů, která je určena vztahem

$$P(\theta_s) = \frac{\int_0^{2\pi} \sigma_{diff}(\theta_s, \phi) \sin \theta_s d\phi}{\int_0^{2\pi} \int_0^\pi \sigma_{diff}(\theta, \phi) \sin \theta d\theta d\phi}, \quad (4.1)$$

kde σ_{diff} je diferenciální účinný průřez a θ_s značí rozptylový úhel. Podrobnější popis výpočtu je v [5]. Získané výsledky odpovídají výsledkům uvedeným v práci [5] a jsou na obrázku 4.10. Porovnáním obou grafických výsledků vidíme, že získané hodnoty jsou téměř totožné.

Pravděpodobnost rozptylu není příliš závislá na velikosti elementárních buněk Δx a je dána především geometrií samotného modelu krvinky. Protože výsledky pro pravděpodobnost rozptylu velmi dobře korespondují s výsledky z [5], můžeme tvrdit, že i výsledky získané prvními simulacemi na tomto modelu jsou správné. Větší rozdíly odpovídající rozptylovým úhlům $\theta_s \geq 80^\circ$ pak, podle očekávání, vznikají v důsledku toho, že námi stanovená přesnost přesně neodpovídá přesnosti z práce [5].

5 ZÁVĚR

Cílem této bakalářské práce bylo seznámení s problematikou rozptylu světla na živých buňkách a některými výpočetními metodami a modely buněk, které se pro řešení těchto problémů využívají. Úvodem jsou shrnuty elementární poznatky teorie rozptylu světla, obecný a matematický popis několika výpočetních metod se zaměřením na metodu FDTD a metodu využívající Mieovy teorie rozptylu a dva modely buněčných struktur, konkrétně model sférické buňky a červené krvinky.

Druhá část se zabývá vlastními simulacemi s využitím programu Lumerical FDTD solutions využívajícím metodu FDTD a programu MatLab pro metodu Mieova rozptylu. První model sférické buňky včetně buněčného jádra byl zvolen uměle za účelem stanovení relativní chyby metody FDTD, vzhledem k metodě Mieova rozptylu, v závislosti na změně jednotlivých simulačních parametrů. Cílem výpočtů na druhém modelu, kterým je červená krvinka, je porovnat výsledky výpočtů spektra intenzity rozptýleného záření a pravděpodobnosti rozptylu s totožnými výpočty prezentovanými v práci [5].

Z výsledků jsou pak stanoveny vhodné simulační parametry pro dosažení přijatelné rovnováhy mezi potřebným výpočetním časem, přesností a stabilitou výpočtu.

Seznam použitých symbolů

$\vec{E}$...intenzita elektrického pole

$\vec{H}$...intenzita magnetického pole

$\vec{D}$...elektrická indukce

$\vec{B}$...magnetická indukce

σ ...diferenciální účinný průřez

$\vec{J}$...hustota elektrického proudu

ρ ...hustota elektrického náboje

ϵ ...permitivita prostředí

μ ...permeabilita prostředí

Seznam použitých zkratk

FDTD - Finite Difference Time Domain

FEM - Finite Element Method

TF/SF - Total Field/Scattered Field

NFFF - Near Field to Far Field Transformation

PML - Perfectly Matched Layers

LITERATURA

- [1] CHEONG, W.F., S.A. PRAHL a A.J. WELCH. A review of the optical properties of biological tissues. *IEEE Journal of Quantum Electronics*. 1990, vol. 26, issue 12, s. 2166-2185. DOI: 10.1109/3.64354.
- [2] TANEV a STOYAN. *FDTD simulation of light interaction with cells for nanobiophotonics diagnostics and Imaging*. Handbook of Photonics for Biomedical Sciences. 2010.
- [3] Reprint of: Numerical methods in electromagnetic scattering theory. *Journal of Quantitative Spectroscopy and Radiative Transfer*. 2010, vol. 111, issue 11, s. 1791-1840. DOI: 10.1016/j.jqsrt.2010.04.007.
- [4] BOHREN, C. F., HUFFMAN, D. R. *Absorption and scattering of light by small particles*, Wiley-Interscience, New York, 1998.
- [5] KARLSSON, A., J. HE, J. SWARTLING a S. ANDERSSON-ENGELS. 2005. Numerical Simulations of Light Scattering by Red Blood Cells. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 52(1): 3-35. DOI: 10.1007/978-3-642-10336-0-1.
- [6] <http://www.quora.com/Why-do-photons-only-scatter-off-objects-that-are-of-a-size-comparable-to-the-photons-wavelength>
- [7] TAFLOVE, A., HAGNESS, S. C. *Computational Electrodynamics: The Finite-Difference Time-Domain Method*, Artech House Inc., 2000.
- [8] YEE, Kane, SOD. Numerical solution of initial boundary value problems involving maxwell's equations in isotropic media. *IEEE Transactions on Antennas and Propagation*. 1966, vol. 14, issue 3, s. 3-26. DOI: 10.1016/b978-0-12-068660-5.50006-5.
- [9] TAFLOVE, A., BRODWIN, M. E. Numerical solution of steady-state electromagnetic scattering problems using the time-dependent Maxwell's equations. *IEEE Transactions on Microwave Theory and Techniques* 23 (8): 623-630. Bibcode:1975ITMTT..23..623T. doi:10.1109/TMTT.1975.1128640.
- [10] G. Mie, *Annalen der Physik* 330(3), 377 (1908)
- [11] WILSON, Jeremy D. a Thomas H. FOSTER. Mie theory interpretations of light scattering from intact cells. *Optics Letters*. 2005, vol. 30, issue 18. DOI: 10.1364/ol.30.002442.

- [12] MÄTZLER, Christian. *Matlab functions for mie scattering and absorption, version 2*. 2002. Dostupné z: <http://www.arcc.ou.edu/~rockee/NRA-2007-website/Mie-scattering-Matlab.pdf>
- [13] WHITE, R. *An introduction to the finite element method with applications to nonlinear problems*. New York: Wiley, 1985
- [14] B.T.Draine, Discrete-dipole approximation for scattering calculations, *J. Opt. Soc. Am. A*, vol. 11, pp. 1491-1499,1994.
- [15] M. Slaney, *Principles of computerized tomographic imaging*. New York: IEEE Press, 1988
- [16] DREZEK, Rebekah, Andrew DUNN a Rebekah RICHARDS-KORTUM. Light Scattering from Cells: Finite-Difference Time-Domain Simulations and Goniometric Measurements. *Applied Optics*. 1999, vol. 38, issue 16. DOI: 10.1364/ao.38.003651.
- [17] BRUNSTING, Albert, Paul F. MULLANEY, A. ASHKIN a J. M. DZIEDZIC. Differential Light Scattering from Spherical Mammalian Cells. *Biophysical Journal*. 1974, vol. 14, issue 6, s. 233-235. DOI: 10.1007/978-1-4684-3704-1-27
- [18] ALBERTS, B. , et al.. *The Molecular Biology of the Cell*. [s.l.] : Garland Science, 2002. (4th. ed) ISBN 0-8153-3218-1.
- [19] DUNN, A. a R. RICHARDS-KORTUM. Three-dimensional computation of light scattering from cells. *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics*. 1996, vol. 2, issue 4, s. 898-905. DOI: 10.1109/2944.577313.
- [20] KARLSSON, A., J. HE, J. SWARTLING a S. ANDERSSON-ENGELS. Numerical Simulations of Light Scattering by Red Blood Cells. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2005, vol. 52, issue 1, s. 3-35. DOI: 10.1007/978-3-642-10336-0-1.
- [21] KARLSSON, A., J. HE, J. SWARTLING a S. ANDERSSON-ENGELS. Light scattering by multiple red blood cells. *Journal of the Optical Society of America A*. 2004, vol. 21, issue 10. DOI: 10.1364/josaa.21.001953
- [22] BROCK, R. Scott. Evaluation of a parallel FDTD code and application to modeling of light scattering by deformed red blood cells. *Optics Express*. 2005, vol. 13, issue 14. DOI: 10.1364/opex.13.005279.

- [23] E. Evans and Y. Fung. Improved measurement of the erythrocyte geometry, *Microvasc. Res.*, vol. 4, pp. 335–347, 1972.