

Žilinská univerzita v Žiline

Autoreferát
DIZERTAČNEJ PRÁCE

Žilina, apríl, 2018

Ing. Martin Slavík

Žilinská univerzita v Žiline
Fakulta riadenia a informatiky

Ing. Martin Slavík

Autoreferát dizertačnej práce

**Vývoj charakteristík pre hodnotenie simulácií pohybu
elastických objektov v toku tekutiny**

Názov dizertačnej práce

na získanie akademického titulu „**philosophiae doctor**“ (PhD.)
v študijnom programe doktorandského štúdia

aplikovaná informatika

v študijnom odbore

9.2.9 aplikovaná informatika

Žilina, apríl, 2018

Dizertačná práca bola vypracovaná v dennej forme doktorandského štúdia na Katedre softvérových technológií, Fakulte riadenia a informatiky Žilinskej univerzity v Žiline

- Predkladateľ** Ing. Martin Slavík
 Žilinská univerzita v Žiline
 Fakulta riadenia a informatiky
 Katedra softvérových technológií
- Školiteľ** doc. RNDr. Katarína Bachratá, PhD.
 Žilinská univerzita v Žiline
 Fakulta riadenia a informatiky
 Katedra softvérových technológií
- Oponenti** prof. Ing. Martin Klimo, PhD.
 Žilinská univerzita v Žiline
 Fakulta riadenia a informatiky
 Katedra informačných sietí
- prof. Ing. Karel Šotek, CSc.
 Univerzita Pardubice
 Fakulta elektrotechniky a informatiky
 Katedra softwarových technológií

Autoreferát bol rozoslaný dňa:

Obhajoba dizertačnej práce sa koná dňa o hod.
pred komisiou pre obhajobu dizertačnej práce schválenou odborovou komisiou v študijnom odbore **9.2.9 aplikovaná informatika**, v študijnom programe **aplikovaná informatika**, vymenovanou dekanom Fakulty riadenia a informatiky Žilinskej univerzity
v Žiline dňa

prof. Ing. Karol Matiaško, PhD.
predseda odborevej komisie

študijného programu **aplikovaná informatika**
v študijnom odbore **9.2.9 aplikovaná informatika**
Fakulta riadenia a informatiky
Žilinská univerzita
Univerzitná 8215/1
010 26 Žilina

Obsah

1	Úvod	2
1.1	Ciele práce	3
2	Súčasný stav	4
2.1	Popis modelu	4
2.2	Nastavenie a kalibrácia parametrov	5
2.3	Validácia modelu	5
3	Analýza a nastavenie parametrov modelu tekutiny	6
3.1	Vplyv diskretizácie tekutiny na objemový prietok	6
3.2	Objemový prietok v komplexnejších kanáloch	7
4	Analýza modelu červenej krvinky	8
4.1	Analýza povrchových sietí červenej krvinky pomocou biologického experimentu	8
5	Štatistické charakteristiky toku červených krviniek	9
5.1	Spracovanie dát pohybu krviniek	10
5.2	Analýza časových snímok	12
6	Metódy merania rotácie červenej krvinky	12
7	Metódy na analýzu trajektórií červených krviniek	14
7.1	Stabilita trajektórií červených krviniek	14
7.2	Spracovanie trajektórií červených krviniek v celom kanáli	15
7.3	Predikcia trajektórií červených krviniek pomocou metódy strojového učenia	15
8	Postup pre porovnanie experimentov	17
8.1	Porovnanie simulačného a laboratórneho experimentu	17
8.2	Porovnanie simulačných experimentov vykonaných rôznymi modelmi	18
8.3	Porovnanie simulačných experimentov vykonaných modelom s rôznymi parametrami	18
9	Záver	19
	Publikácie	21
	Zoznam použitej literatúry	24

1 Úvod

Deformácia elastických objektov v dôsledku toku v tekutine alebo interakcie s inými takými objektmi je dôležitým problémom v základnom výskume, ako aj v biomedicínskych, biochemických či farmakologických aplikáciách. Jedným z najvýraznejších príkladov je štúdium krvných buniek. Ich elastické vlastnosti majú významný vplyv na fyziologické bunkové funkcie a tiež ovplyvňujú reológiu celej krvi. Elasticita tiež zohráva dôležitú úlohu pri prúde krvi v mikrofluidických zariadeniach. Takéto zariadenia sa používajú na diagnostiku, triedenie či zachytávanie vybraných buniek alebo iných objektov nachádzajúcich sa v krvnej suspenzii. Prototypy takýchto zariadení existujú, avšak ich ďalší vývoj si vyžaduje nové pokusy.

Z toho plynie veľký záujem o pochopenie dynamiky krvných buniek. Experimentálne štúdie ich mechaniky sú však zvyčajne ťažko uskutočniteľné kvôli malým rozmerom a zložitej fyzikálnej interpretácii experimentov. Taktiež výroba mikrofluidických zariadení je technologicky, finančne a časovo náročná. Preto je hlavne vďaka rozvoju informačno-komunikačných technológií v ostatných desaťročiach výpočtové modelovanie dobrou alternatívou. Počítačové simulácie môžu slúžiť k lepšiemu pochopeniu vlastností buniek a ich správania v špecifických podmienkach a tým môžu napomôcť aj k ďalšiemu vývoju a optimalizácii mikrofluidických zariadení.

K modelovaniu krvi existujú rôzne prístupy a tejto oblasti sa venujú rôzne výskumné skupiny či jednotlivci po celom svete. Jeden takýto model bol vytvorený a ďalej sa vyvíja aj Fakulte riadenia a informatiky Žilinskej univerzity výskumnou skupinou *Cell-in-fluid*. Tento model je implementovaný v softvéri ESPResSo s licenciou *Open Source* a umožňuje modelovanie krvi na úrovni krvných buniek ponorených v kvapaline. Doposiaľ bola najväčšia pozornosť venovaná modelovaniu jednotlivcej červenej krvinky, správne zachyteniu jej viskoelastických vlastností. Boli uskutočnené kalibračné experimenty pre správne nastavenie parametrov modelu určujúcich tieto vlastnosti. Navrhnutá bola metóda na správnu kalibráciu interakcie objektov a tekutiny v ktorej sú vnorené. S modelom už bolo vykonaných aj niekoľko vzorových aplikačných štúdií, kde sa simulovali špecifické podmienky pri toku krvi alebo iných tečúcich objektov v častiach mikrofluidických zariadení.

Cieľom tejto dizertačnej práce nie je ďalší vývoj a priame vylepšovanie tohto modelu. Na model sme sa v práci pozerali z hľadiska používateľa a slúžil ako nástroj na dosiahnutie určených cieľov.

1.1 Ciele práce

Ciele práce boli definované nasledovne:

- *Identifikovať charakteristiky simulačných výsledkov toku elastických objektov v kvapaline, ktoré vyjadrujú úspešnosť simulačného modelu vzhľadom na reálne experimenty.*
- *Urobiť analýzu simulačných výsledkov rôznymi metódami spracovania dát a navrhnúť vlastné metódy spracovania a získavania informácií zo simulačných výsledkov.*
- *Na základe získaných informácií navrhnúť postup pre komparáciu simulačného experimentu s laboratórnym experimentom, prípadne rôznych simulačných experimentov navzájom.*

Pri toku ľubovoľných objektov je dôležité správanie sa tekutiny v ktorej sú objekty ponorené. Preto sme sa zamerali aj na charakteristiky toku samotnej tekutiny v mikrofluidických kanáloch v závislosti od rôzneho nastavenia simulácie. Ako elastické objekty boli v práci použité červené krvinky (ďalej aj RBC ako *red blood cell*), no mnohé výsledky a závery sú platné aj pre iné bunky, respektíve iné elastické aj pevné tečúce objekty. Modelovaniu a simuláciám jednotlivkej červenej krvinky bol venovaný už veľký priestor. Je možné nájsť charakteristiky, či už kvantitatívne alebo kvalitatívne, ktoré musia modely spĺňať, aby ich bolo možné považovať za validné. Preto sme sa v práci zamerali na doteraz málo skúmané charakteristiky toku väčšieho množstva červených krviniek založené na štatistickom správaní. Identifikované sú také kvantitatívne charakteristiky, ktoré považujeme za dôležité a dostatočne špecifické pre popis celkového správania sa krvných častíc počas ich toku. Tieto charakteristiky by mali slúžiť nielen na ďalšiu validáciu modelu, ale aj na porovnanie rôznych modelov medzi sebou alebo na verifikáciu simulačných výsledkov vzhľadom na rôzne nastavenie používaného modelu. Pre potreby validácie by malo byť možné tieto charakteristiky získať aj zo spracovania videí z laboratórných experimentov. Navrhnuté charakteristiky sa týkajú rýchlosti, rotácie, natočeniu a trajektórií buniek počas toku.

Všetky navrhnuté charakteristiky sú získavané spracovaním jednoduchých výstupných dát zo simulácie (prípadne videa) pomocou štatistických metód, ktorých použitie pre takýto prípad je nové. Použité sú jednoduché metódy, ako nájdenie miním, maxím, priemerov a následné triedenie podľa veľkosti. Ale aj pokročilé metódy ako aplikácia diskkrétnej Fourierovej transformácie, analýza hlavných komponentov alebo metód strojového učenia. Spracované dáta nemusia slúžiť len pre potreby porovnávania modelu.

Často odhalia aj skryté informácie, umožňujúce lepšie pochopenie skúmaného systému. Navrhnuté sú aj metódy porovnania týchto charakteristík pomocou štandardných štatistických testov a iných metód.

Na záver je navrhnutý postup pre komparáciu simulačného experimentu s laboratórnym experimentom, prípadne viacerých simulačných experimentov navzájom. Simulačné experimenty sa môžu líšiť modelom, ktorý bol pre simuláciu použitý alebo iba rôznym nastavením parametrov jedného modelu. Zameriame sa na experimenty toku červených krviniek v mikrofluidických zariadeniach. Postup bude podobný aj pre iné objekty, prípadne iné prostredie, v ktorom sa objekty pohybujú. Porovnanie simulačného experimentu s laboratórnym experimentom slúži najmä na validáciu modelu. Porovnanie rôznych simulačných experimentov navzájom je vhodné na overenie korektnosti použitých modelov a môže viesť k rozhodnutiu, ktorý model je vhodné ďalej používať.

2 Súčasný stav

V tejto kapitole dizertačnej práce je popísaný súčasný stav riešenej problematiky. Najskôr je predstavené zloženie reálnej krvi a fyziológiu červených krviniek. Ďalej sú uvedené rôzne prístupy k modelovaniu krvi. Najväčší dôraz v celej kapitole je kladený na predstavenie konkrétneho modelu, ktorý sa práci ďalej využíva. Popísané sú jeho matematicko-fyzikálne princípy, ale aj implementácia v softvéri. V ďalších častiach sú predstavené metódy pre nastavovanie dôležitých parametrov modelu, spôsoby validácie modelu a možné aplikácie modelu. Model je určený na simulovanie toku krvi v umelých kanáloch, preto sú na konci kapitoly uvedené niektoré teoretické princípy popisujúce tok v kanáloch.

2.1 Popis modelu

Model pozostáva z dvoch hlavných častí: z modelu tekutiny a modelu elastických objektov. Tekutina je modelovaná pomocou Lattice Boltzmanovej metódy ([12]). Model elastických objektov bol vyvinutý výskumnou skupinou *Cell-in-fluid* ([1]) pôsobiacou na našej fakulte. Tento model je založený na diskretizácii povrchu nepravidelnou trojuholníkovou sieťou. Elastické vlastnosti objektu zabezpečuje päť elastických modulov. Neskôr bol do modelu zahrnutý aj viskóznny modul, ktorý zabezpečuje viskózne správanie objektu. Pre správne fungovanie modelu je tiež potrebné zahrnúť vzájomné interakcie medzi týmito časťami a aj inými objektami prítomnými v simuláciách (steny kanála, prekážky a podobne). Celý model je

implementovaný v softvéri ESPResSo ([3, 2]), pričom model elastických objektov bol do softvéru doplnený výskumnou skupinou *Cell-in-fluid* ([9]).

2.2 Nastavenie a kalibrácia parametrov

Mnohé parametre modelu, ako viskozita, hustota alebo rýchlosť tekutiny majú presnú fyzikálnu interpretáciu a dajú sa priamo nastaviť na základe vlastností modelovaného objektu. Podobne napríklad tvary a veľkosti kanálov, prekážok alebo aj samotných tečúcich objektov.

Iné parametre sú na zväžení používateľa a nie je možné jednoznačne povedať, ako ich treba nastaviť. Ide napríklad o veľkosť diskretizácie tekutiny alebo objektu.

A mnohé parametre modelu nemajú jednoznačnú priamu fyzikálnu interpretáciu. Je vhodné nastaviť/kalibrovať ich podľa známych fyzikálnych alebo laboratórnych experimentov. Do tejto kategórie patria napríklad parametre reprezentujúce visko-elastické koeficienty alebo parameter pre zadávanie koeficientu úmernosti interakcie medzi objektom a tekutinou. Metóda na kalibráciu elastických parametrov je popísaná v [20], viskózneho parametra v [15] a parametra interakcie objektu a tekutiny v [8]. Všetky metódy sú založené na porovnaní výsledkov simulačných experimentov a laboratórnych, príp. teoretických experimentov. Pre parametre ovplyvňujúce interakcie medzi objektami a medzi objektom a prekážkami zatiaľ nebola navrhnutá takáto exaktná metóda.

2.3 Validácia modelu

Najspoľahlivejšou formou validácie tohto typu modelu je porovnanie jeho výsledkov s predpokladaným biologickým a fyzikálnym správaním. Zdrojom informácií o biologickom správaní sú laboratórne experimenty. Model možno považovať validný pre zachytenie viskoelastického správania červenej krvinky, pretože všetky kalibračné experimenty môžeme zároveň považovať za validačné. V súčasnosti sa pracuje na validácii modelu pre experimenty toku samostatnej červenej krvinky porovnaním so známymi publikovanými laboratórnymi experimentami. Neexistuje však mnoho publikácií, ktoré by kvantitatívne popisovali hromadné správanie červených krviniek počas ich toku. Najspoľahlivejšia metóda sa ukazuje porovnanie simulačných výsledkov s informáciami získanými po spracovaní videozáznamu z laboratórnych experimentov tohoto typu, pomocou dopredu určených kvantitatívnych charakteristík popisujúce dôležité správanie krviniek.

3 Analýza a nastavenie parametrov modelu tekutiny

Správanie sa tekutiny je pri experimentoch v mikrofluidických zariadeniach kľúčové. V tejto kapitole sme analyzovali model tekutiny a niektorých jeho parametrov, ktorých nastavenie nie je úplne zrejmé, a ktoré môžu byť zdrojom nepresností a odchýlok od reality. V druhej časti kapitoly sú uvedené výsledky štúdie [13], kde sme v kanáloch mikrofluidických zariadení rôznych tvarov a veľkostí merali a testovali objemové prietoky vzhľadom na nastavenie parametrov modelu tekutiny a prítomnosť modelov červených krviniek v simulácii.

3.1 Vplyv diskretizácie tekutiny na objemový prietok

V tejto časti bola vykonaná jednoduchá štúdia, kde sme merali objemový prietok a čas ustálenia pre rôzne veľkosti parametra priestorového kroku (*grid*) mriežky tekutiny. Pre potreby experimentu sme vytvorili jednoduchý kanál s dolnou a hornou stenou s rozmermi 24 x 24 x 96 μm . Tekutina bola pustená externou silou v x smere. Medzi dvoma stenami sa vytvoril parabolický (Poiseuilleov tok). Objemový prietok sme počítali ako integrál profilu rýchlosti tekutiny. Takýto výpočet objemového prietoku však nie je úplne presný. Vzhľadom na spôsob modelovania hraníc tekutiny je nenulová rýchlosť aj vo vnútri prekážok. V skutočnosti by ale na hranici mala byť nulová rýchlosť. Vypočítaný objemový prietok v sebe zahŕňa aj „objem“ tekutiny v prekážkach a môže sa líšiť od reálneho objemového prietoku, ktorý chceme simulovať.

<i>grid</i>	0.5	1	2	3	4
objemový prietok 1 [$\frac{\mu\text{m}^3}{\mu\text{s}}$]	898,51	878,16	835,62	790,75	743,91
rozdiel [%]	0,00	-2,27	-7,00	-11,99	-17,21
maximálna rýchlosť [$\frac{\mu\text{m}}{\mu\text{s}}$]	0,02349	0,02343	0,02319	0,02278	0,02221
rozdiel [%]	0,00	-0,26	-1,30	-3,03	-5,45
simulačný čas [μs]	824	824	824	824	824
dĺžka simulácie [s]	9661	1384	374	243	204

Table 1: Výsledky analýzy objemového prietoku pri rôznej diskretizácii tekutiny.

Z výsledkov v Tab. 1 vyplýva, že dvojnásobné zjemnenie mriežky tekutiny predĺži čas výpočtu približne osemnásobne. Pri voľbe veľkosti diskretizácie modelu tekutiny teda musíme vždy zvoliť kompromis medzi presnosťou a výpočtovým časom.

3.2 Objemový prietok v komplexnejších kanáloch

V tejto časti sme skúmali závislosť objemového prietoku a externej sily, ktorou rozhybavame tekutinu, v kanáloch používaných počas laboratórnych biologických experimentov. Predpoklad bol, že objemový prietok je od externej sily lineárne závislý v rozsahu rýchlostí tekutiny, ktoré sa pri experimentoch bežne vyskytujú. Ak by to platilo, želaný objemový prietok by sa dal získať vďaka jednej testovacej simulácii. Pre tento účel sme vykonali niekoľko simulácií v troch rôznych kanáloch. Simulačný parameter vonkajšej sily bol nastavený na rôzne hodnoty, aby sa overil lineárny vzťah medzi objemovým prietokom a simulačným parametrom. Najskôr sme testovali objemový prietok v kanáli iba s tekutinou, potom aj s modelmi červených krviniek.

Ako ukážku uvidíme výsledky pre simuláciu vykonanú v kanáli I. inšpirovanom [14], simulovaný výsek mal hĺbku $100 \mu\text{m}$, šírku $150 \mu\text{m}$ a dĺžku $260 \mu\text{m}$ a obsahoval valcovité prekážky s polomerom $50 \mu\text{m}$ a medzerou medzi nimi taktiež $50 \mu\text{m}$.

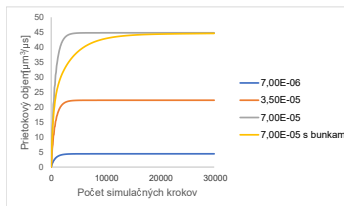


Figure 1: Počet krokov potrebných pre ustálenie objemového prietoku v kanáli I pre rôzne hodnoty externej sily.

Figure 2: Objemové prietoky a prislúchajúce hodnoty parametra externej sily pre kanál I.

Ext_sila	Mult.	ObjPr [$\mu\text{m}^3/\mu\text{s}$]	Mult. exp.	Dif. [%]
bez buniek				
0,000007	1	4,5	1,0	0,0%
0,000035	5	22,4	5,0	0,0%
0,00007	10	44,8	10,0	0,0%
0,00035	50	223,6	49,9	-0,1%
0,0007	100	445,7	99,6	-0,4%
0,0035	500	2071,4	462,7	-7,5%
s bunkami				
0,000007	1	4,4	1,0	0,0%
0,000014	2	8,9	2,0	0,0%
0,00007	10	44,5	9,9	-0,6%

Ako je vidieť z Tab. 2, objemový prietok je lineárne závislý od parametra vonkajšej sily pre malé multiplifikátory. Linearita je výrazne narušená, ak multiplifikátor dosiahne hodnotu 500. Percentuálny rozdiel medzi získanou a očakávanou hodnotou je asi 7,5%. Ďalšie pozorovanie, ktoré môžeme urobiť, je podobnosť medzi hodnotami objemových prietokov získaných zo simulácií bez červených krviniek a hodnotami získanými zo simulácií s červenými krvinkami. Modely s bunkami potrebovali viac času na dosiahnutie stabilizovaného objemového prietoku, ale konečná hodnota bola podobná simulácii bez buniek. Podobné výsledky sme získali aj pre ďalšie dva testované kanály.

4 Analýza modelu červenej krvinky

Tvar červenej krvinky je jednou z jej zásadných vlastností. V modeli ju zachytáva povrchová sieť, ktorá môže mať rôzny počet uzlov a tie môžu byť na povrchu rôzne rozmiestnené. Záleží to od spôsobu, ako bola sieť vytvorená.

Tvar môžeme získať dvoma procesmi. Prvý spôsob je explicitne, keď poznáme analytickú rovnicu popisujúcu jej povrch, na ktorý potom môžeme vygenerovať body reprezentujúce vrcholy trojuholníkovej siete.

V prírode sa červená krvinka vyvinie z retikulocyту, ktorý má guľovitý tvar a postupným zmešovaním objemu sa dostane do stavu s minimálnou potenciálnou energiou. Pomocou nášho modelu je tiež možné simulovať takýto proces, ktorého výsledkom je povrchová sieť podobná tvaru červenej krvinky. Takýto scenár nazveme „vyfukovací“ (deflačný), kedy guli so žiadaným povrchom postupne znižujeme objem na potrebnú hodnotu. Podobne môžeme uplatniť „nafukovací“ (inflačný) scenár, kedy guli so žiadaným objemom postupne zvyšujeme povrch na požadovanú hodnotu.

V [10] sme sa zaoberali porovnaním povrchových sietí vzniknutých deflačným a inflačným experimentom so sieťou vygenerovanou podľa analytického tvaru pomocou štatistických metód. Veľkosť a tvar krvinky sa dá definovať pomocou jej objemu, povrchu a rozmerov. Tieto charakteristiky sa však dajú ovplyvniť simulačným nastavením. Preto sme sa rozhodli zmerať zakrivenie jednotlivých modelov pomocou veľkosti uhlov medzi incidentnými trojuholníkmi povrchových sietí. Rozdelenia pravdepodobností takto získaných uhlov pre jednotlivé povrchové siete sme navzájom porovnávali.

4.1 Analýza povrchových sietí červenej krvinky pomocou biologického experimentu

V štúdiu ([7]) sme analyzovali povrchové siete červených krviniek pomocou experimentu. Navzájom sme porovnali štyri siete s približne rovnakým počtom vrcholov, ktoré však boli vytvorené rôznym spôsobom. Dve boli vygenerované podľa analytického tvaru, ale každú v inom softvéri, jedna bola vytvorená vyfúknutím a nafúknutím gule (Fig.3).

Na týchto sieťach sme testovali aký efekt má rôzny tvar povrchovej siete a rôzne rozmiestnenie vrcholov tejto siete na elastické vlastnosti modelu červenej krvinky. Pre tento účel sme sa rozhodli na každej sieti vykonať ťahovací experiment ([11]). Výsledky sú znázornené na Fig. 3.

Vidíme, že žiadna sieť nemá chybu predĺženia a skrátenia oproti bi-

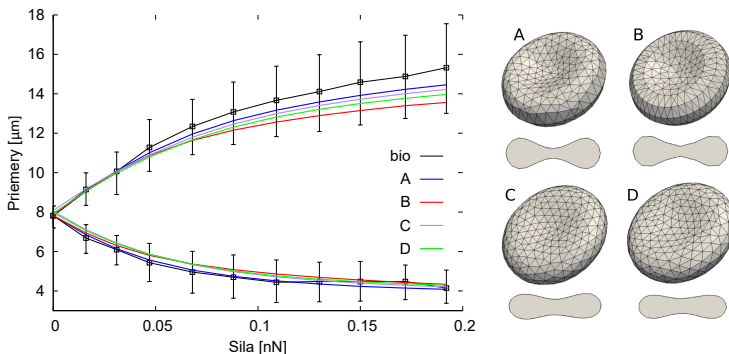


Figure 3: Závislosť zmeny prierečného a pozdĺžneho priemeru od aplikovanej externej sily. Čiernou krivkou sú znázornené výsledky z biologického experimentu a ich rozptyl (biologické krvinky sa navzájom líšia).

ologickej bunke väčšiu ako táto odchýlka. Znamená to, že v simuláciách s červenými krvinkami môžeme použiť hociktorú z týchto povrchových sietí

5 Štatistické charakteristiky toku červených krviniek

V štúdiách [5] a [17] sme navrhli kvantitatívne charakteristiky, ktoré dostatočne popisujú správanie sa červených krviniek počas toku v mikrofluidických zariadeniach. Pomocou týchto charakteristík by sme mali získať kvalifikovanú odpoveď na otázku, či sú dva porovnávané experimenty zhodné alebo nie. Metóda by mala slúžiť na porovnanie simulačných experimentov so vzorovým laboratórnym experimentom, ale aj viacerých simulačných experimentov medzi sebou.

Vstupné dáta na vytvorenie charakteristík sme navrhli relatívne jednoduché, aby ich bolo možné a prirodzené získať ako výstupy ľubovoľného simulačného modelu, ale aj spracovaním videa z *in vitro* experimentu. Napriek jednoduchosti by mali dáta dostatočne detailne popisovať dynamiku pohybu desiatok až stoviek objektov počas experimentu, stochastickosť experimentu, vzájomné interakcie medzi objektami či medzi objektami a kanálom. Častejšie dáta zachytávajúce pohyb krviniek, zodpovedajúce záznamu z vysokorýchlostnej kamery, obsahovali: rýchlosti buniek a rýchlosti rotácie buniek. Dáta zodpovedajúce menej častým časovým snímkam obsahovali: polohy krviniek a natočenie krviniek defi-

nované rozmermi kvádrov im opísaným.

Priame porovnanie dvoch obdobných sád takýchto dát by nám žiadnu informáciu neprineslo, a preto je potrebné ich štatistické spracovanie, ktoré ich zredukuje do obsahu a formy vhodnej pre porovnávanie. Charakteristiky sme vyvinuli a testovali zatiaľ iba na výsledkoch zo simulačných experimentov vykonaných pomocou referenčného modelu v rôznych topológiách a s rôznymi simulačnými parametrami (rýchlosť tekutiny, počet krviniek, počiatočné rozmiestnenie krviniek).

5.1 Spracovanie dát pohybu krviniek

Spracovanie a vytvorenie charakteristík dát pohybu krviniek (rýchlosti krviniek a rýchlosti rotácie buniek) si uvedieme na príklade rýchlostí. Zo získaných dát sme vypočítali hodnoty absolútnej rýchlosti pre každú RBC. Pre každý takýto vektor sme potom určili jeho minimálnu hodnotu, maximálnu hodnotu, rozdiel maximálnej a minimálnej hodnoty a priemer nameraných hodnôt. Napriek veľkému zjednodušeniu tieto hodnoty pre každú RBC mali zachytiť spomalenie pri kolízii s prekážkou alebo pohybe v najširšom mieste kanála, vysokú rýchlosť pri bezkonfliktnom prekonaní miest zúženého prietoku, variabilitu pohybu bunky danú rozdielom týchto hodnôt a celkové zastúpenie „pomalých“ a „rýchlych“ miest v jej trajektórii. Každú zo sledovaných charakteristík sme následne uložili do samostatného vektora (pre jeden experiment) a každý z nich nezávisle usporiadali podľa veľkosti. Tieto štyri vektory (v_{min} , v_{max} , v_{dif} , v_{avg}) predstavujú prvú celkovú charakteristiku pohybu viacerých červených krviniek.

Podobnosť sme kvantitatívne charakterizovali použitím štandardného Kolmogorov-Smirnov testu (KS-test). Ako najspolahlivejšia sa ukázala štatistika v_{avg} (Tab. 2). Výsledky pre viaceré druhy kanálov (A, B, C, D, E), ktoré boli rovnako veľké, no líšili sa počtom a usporiadaním prekážok.

Table 2: Výsledky Kolmogorov-Smirnov testu pre v_{avg} charakteristiku pre simulácie A50a, A50b, B50a, B50b, C50a, C50b, D50a, D50b, E50a, E50b.

<i>avg</i>	A50a	A50b	B50a	B50b	C50a	C50b	D50a	D50b	E50a	E50b
A50a	-	0,9541	0,0009	2,76E-05	0,6779	0,3584	1,08E-08	7,16E-05	5,00E-19	7,29E-20
A50b	h_0	-	0,0004	1,02E-05	0,5077	0,3584	2,97E-09	2,76E-05	5,00E-19	7,29E-20
B50a	h_1	h_1	-	0,6779	0,0021	0,0021	1,78E-04	8,90E-03	2,07E-17	1,25E-16
B50b	h_1	h_1	h_0	-	0,0001	2,76E-05	9,66E-04	1,71E-02	2,07E-17	7,23E-16
C50a	h_0	h_0	h_1	h_1	-	0,8401	1,08E-08	7,16E-05	3,28E-18	7,29E-20
C50b	h_0	h_0	h_1	h_1	h_0	-	1,08E-08	7,16E-05	5,00E-19	7,29E-20
D50a	h_1	h_1	h_1	h_1	h_1	h_1	-	0,5077	4,81E-11	1,12E-11
D50b	h_1	h_1	h_1	h_1	h_1	h_1	h_0	-	4,81E-11	2,49E-12
E50a	h_1	h_1	h_1	h_1	h_1	h_1	h_1	h_1	-	0,9541
E50b	h_1	h_1	h_1	h_1	h_1	h_1	h_1	h_1	h_0	-

Ako h_0 sme označili štatistický výsledok, pre ktorý nezamietame hy-

potézu H_0 , že namerané dáta pochádzajú z rovnakého rozdelenia, na hladine významnosti $\alpha = 0.05$ oproti alternatívnej hypotéze H_1 . Ak sme H_0 zamietli, označili sme to h_1 .

Grafy vektorov rýchlostí jednotlivých RBC tiež vykazovali periodickosť ich správania. Tá ešte lepšie charakterizuje topológiu kanála vrátane pravidelnosti poľa prekážok (zrýchlený pohyb objektov v miestach zúženia, pomalší v širších pasážach kanála) a trajektóriu jednotlivých buniek v ňom (spomalenie pri náraze do prekážky a pri stene kanála, zrýchlenie pri bezkontaktnom prechode medzerou medzi prekážkami atď.). Nepravidelnosti a poruchy v periodicite zrejme zodpovedajú kolíziám krviniek navzájom. Počet periód charakterizuje aj celkovú rýchlosť bunky resp. vzdialenosť, ktorú kanálom prešla.

Na rýchlostné dáta sme preto použili diskretnú Fourierovu transformáciu (DFT). Pre každú z 50 buniek sme určili jej 3 najvýznamnejšie frekvencie, pričom pre väčšinu buniek bola prvá z nich výrazne. Tým sme získali druhú, omnoho jemnejšiu charakteristiku pohybu objektov v toku. Grafy vektorov v_dom a v_imp na Fig.4 a Fig.5 ilustrujú mieru podobnosti tejto charakteristiky pre experimenty A50a a A50b (ktoré sa líšia iba náhodným počiatočným rozmiestnením) a ich rozdiel pri porovnaní experimentov A50a, A50c a B50a (kde A50c má neprirodzené pravidelné rozostavenie buniek a B50a je z iného kanála). Ešte výraznejšie výsledky získame, keď hodnoty kumulovali do skupín po piatich frekvenciách.

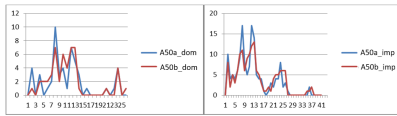


Figure 4: Zhodný priebeh počtu počtu dominantných a dôležitých frekvencií.

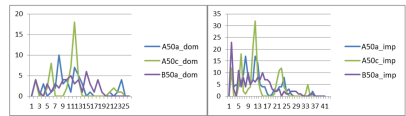


Figure 5: Rozdielny priebeh počtu počtu dominantných a dôležitých frekvencií.

Podobné metódy sme použili na spracovanie a vytvorenie charakteristík rotácií. Rotáciu sme definovali ako rozdiel x -zložky rýchlosti v y -extrémnych bodoch („pravý“ a „ľavý“ bod v smere toku). Tento rozdiel zodpovedá okamžitej rotácii buniek a znamienko rozdielu smeru rotácie. Takýto vektor bol k dispozícii pre každú z krviniek. Najskôr sme pre každú bunku zistili jej maximálnu hodnotu rotácie (v jednom a druhom smere), priemernú hodnotu tabelovaných hodnôt, počet zmien smeru rotácie a integrál (plochu) medzi grafmi x -zložky rýchlosti v „ľavom“ a „pravom“ extrémnom bode. Táto hodnota by mala zodpovedať celkovej miere rotácie. Na takto získané vektory sme opäť aplikovali K-s test, ktorý potvrdil zhodu medzi podobnými experimentami a zväčša aj odlíšil tie rozdielne.

Dáta rýchlosti prejavovali periodické správanie, preto sme na ne tiež aplikovali diskrétnu Fourierovu transformáciu, podobne ako pri rýchlostných dátach.

5.2 Analýza časových snímok

Pre dáta o polohách sme načrtli charakteristiky súvisiace s početnosťou buniek v dopredu definovaných zónach vo vnútri kanála. Zóny závisia od topológie kanála, preto nemalo zmysel medzi navzájom porovnávať experimenty z rôznych kanálov. Táto charakteristika by však mala význam pre porovnanie laboratórneho a simulačného experimentu, prípadne dvoch simulačných experimentov vykonaných v kanáli s rovnakou topológiou.

Natočenie bunky sme charakterizovali rozmermi kvádra opísaného krvinky. Pokiaľ bola krvinka orientovaná niektorým zo spôsobov v smere osí x , y , z , rozmery kvádra zodpovedali hlavným rozmerom RBC, $7,82 \mu\text{m} \times 7,82 \mu\text{m} \times 2,56 \mu\text{m}$. Pri natočení bunky sa tieto rozmery zmenia a predstavujú jeho charakteristiku. Tieto rozmery sme pre každú bunku v simulácii v danom časovom kroku zoradili podľa veľkosti a takéto tri vektory sa líšili pre rôzne topológie kanálov. Aby sme z trojice vektorov získali jeden, pre každú bunku sme vypočítali normovanú kvadratickú odchýlku od referenčného natočenia ($7,82 \times 7,82 \times 2,56$). Aj táto charakteristika sa ukázala ako vhodná pre rozlíšenie medzi rôznymi kanálmi.

Natočeniu sme sa potom viac venovali v [17], kde sme na rozmery opísaných kvádrov všetkých buniek v jednom časovom kroku aplikovali metódu hlavných komponentov. Takto sme získali charakteristické natočenie, ktoré sa pre jednu simuláciu v priebehu času veľmi nemenilo. Naopak, táto charakteristika sa líšila pre rôzne topológie a rýchlosti toku.

6 Metódy merania rotácie červenej krvinky

V predchádzajúcej kapitole sme si ukázali význam merania uhlovej rýchlosti bunky počas simulácií toku červených krviniek v mikrofluidických zariadeniach. V štúdiu [6] sme skúmali ďalšie spôsoby ako zmerať uhlovú rýchlosť bunky počas simulácie, resp. laboratórneho experimentu. Záznamy z laboratórnych experimentov sú často videá alebo fotografie, teda zachytávajú iba 2 rozmery, preto pri všetkých metódach výpočtu uhlovej rýchlosti zanedbáme jednu dimenziu. Metódy sú znázornené na Fig. 6 a ďalej si ich stručne popíšeme.

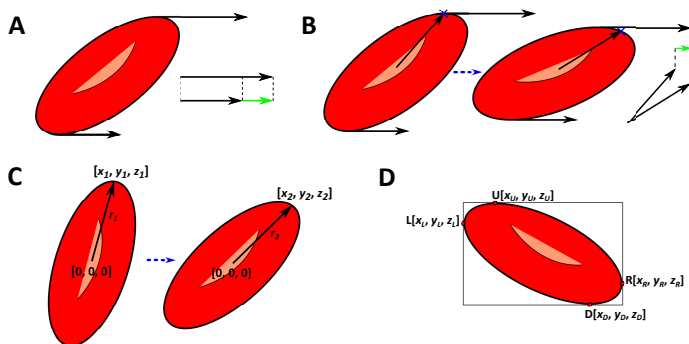


Figure 6: Metóda B merania rotácie červenej krvinky.

A. Zjednodušená metóda merania rotácie: *Rozdiel v x -zložke rýchlosti.*

Táto metóda bola použitá v Kap.5 a je založené na špecifickom výstupe simulačného modelu, keď rotáciu RBC počítame ako rozdiel x -ových zložiek rýchlostí v y -extrémnych bodoch. Znamienko tohto rozdielu zodpovedá smeru otáčania. Táto metóda však nemusí zachytávať skutočné otočenie bunky v nadchádzajúcom čase. Preto sme na overenie jej konzistentnosti vymysleli podobnú metódu, ktorá berie do úvahy skutočnú polohu sledovaného extrémálneho bodu po určitom časovom úseku.

B. Rozšírená metóda merania rotácie: *Rozdiel v x -zložke pozície pôvodného bodu.*

Uvedený nedostatok prvej metódy sme napravili tým, že polohu y -extrémnych bodov sme zaznamenali ešte po 100 krokoch od ich identifikácie. Po ďalších 100 krokoch sme opäť zaznamenali aktuálne y -extrémne body. Ako mieru rotácie sme použili rozdiel medzi x -súradnicami x -extrémneho bodu po 100 krokoch.

C. Referenčná metóda : *Presný výpočet uhlovej rýchlosti.*

S cieľom overiť správnosť predchádzajúcich metód sme ďalej použili metódu založenú na presnej fyzikálnej definícii uhlovej rýchlosti. Táto možnosť berie do úvahy polohu sledovaného bodu v dvoch po sebe idúcich okamihoch. Uhlová rýchlosť sa vypočíta tak, že rozdiel medzi dvoma polohovými vektormi vydáme časom, za ktorý zmena polohy bodu nastala.

D. Video metóda : *Hodnotenie uhlovej rýchlosti podľa opísaného obdĺžnika okolo bunky.* Keďže video je sekvencia snímok, údaje o bunkách by mali byť získateľné zo statických obrázkov. Vstupné údaje do tejto metódy

nie sú rýchlosti, ale postupnosť pozícií určitých bodov bunky. Navyše z videa máme explicitne informáciu iba o dvoch rozmeroch. Obdĺžnik opisujúci bunku nám definuje extrémálne body, ktoré môžeme ďalej použiť na výpočet. Pomocou týchto štyroch bodov sme určili polohu ťažiska ako ich priemer. Následne sme určili napríklad polohu extrémálneho bodu v X -ovom smere L vzhľadom na ťažisko. V dvoch za sebou idúcich snímkach tak máme dva vektory, pomocou ktorých vieme určiť uhol ktorý zvierajú. Potom uhlovú rýchlosť vypočítame podobne, ako sme to robili s presnými dátami zo simulácie. Pre výpočet treba použiť vzdialenejší bod. Ak by sme uvažovali bližší bod, môže nastať situácia, že výsledná rotácia bude mať dokonca opačný smer ako skutočná rotácia bunky.

Na každý priebeh uhlovej rýchlosti získaný rôznou metódou merania sme následne aplikovali diskretnú Fourierovu transformáciu (DFT). To nám umožnilo vidieť hlavné frekvencie a ich význam. Výsledky z DFT sme porovnávali pomocou Kendal tau testu (Tab. 3).

Table 3: Výsledky porovnania jednotlivých metód merania rotácie pomocou Kendal tau. Pre hladinu významnosti $\alpha = 0,01$ stačí, aby hodnota presahovala kritickú hodnotu 0,312, pre $\alpha = 0,1$ je kritická hodnota 0,180.

metóda	A	B	C	D
A	1	0,989	0,857	0,646
B	0,989	1	0,857	0,656
C	0,857	0,857	1	0,714
D	0,646	0,656	0,714	1

Môžeme vidieť, že všetky hodnoty sú blízke hodnote 1 (1 je výsledok pre dve identické sekvencie) a zamietame hypotézu o nezávislosti súborov dát na hladine významnosti $\alpha = 0,01$. Môžeme teda tvrdiť, že všetky štyri navrhnuté metódy merania rotácie charakterizujú periodické správanie červených krviniek rovnomerne.

7 Metódy na analýzu trajektórií červených krviniek

V článku [16] navrhujeme a overujeme niekoľko spôsobov spracovania a analýzy typológie a stability trajektórií v simuláciách s jednotlivými alebo veľkými počtami červených krviniek v mikrofluidických kanáloch s periodickým poľom cylindrických prekážok.

7.1 Stabilita trajektórií červených krviniek

Najskôr sme overovali stabilitu trajektórie toku jednej červenej krvinky cez dva typy kanálov. Krvinku sme púšťali z piatich rôznych štartovacích

pozícií a v troch rôznych natočeniach. Neskôr sme do kanála pridali dodatočné bunky. Trajektóriu krvinky sme merali iba v určitých rezoch, ako kolmú vzdialenosť krvinky od stený/prekážky. Pre hodnoty tejto charakteristiky zo všetkých prechodov krvinky cez jednotlivé rezy sme potom preložili regresnú priamku. Podľa jej sklonu sme vyhodnotili, či sa trajektória počas krvinky počas celého experimentu mení alebo nie. Zistili sme, že trajektórie sú závislé od štartovacej pozície, natočenia a ovplyvňujú ju aj ostatné krvinky.

Preto treba stabilitu trajektórií tiež overiť štatisticky. Pre tok desiatok krviniek sme rovnako merali vzdialenosti od stený/prekážky počas prechodov cez určité rezy. Stabilita trajektórii sa dá potom overiť porovnaním rozdelení pravdepodobnosti týchto vzdialeností v danom reze, počas rôznych prechodov. Na testovanie sme použili Kolmogorov-Smirnov test.

7.2 Spracovanie trajektórií červených krviniek v celom kanáli

V tejto časti sme chceli nájsť charakteristiku trajektórií krviniek, ktorá by zachytávala celý priebeh toku všetkých buniek v kanáli, nezávisle od jeho tvaru. Vzhľadom na topológiu kanálov a záujem hlavne o informácie týkajúce sa vzdialenosti buniek od prekážok, najzaujímavejšie pre nás sú informácie o x a y súradniciach polôh buniek. Rovnaké informácie sú dostupné aj z videí. Už samotné trajektórie dobre definovali topológiu kanála nezávisle od počiatočného rozmiestnenia buniek a ich počet. Navyše bunky v určitých skupinách mali podobné trajektórie. Aby sme redukovali dimenziu takýchto dát a pritom zachovali podstatné informácie, aplikovali sme na dáta o trajektóriách metódu hlavných komponentov (PCA). Už prvé tri hlavné komponenty definovali nie len topológiu kanála, ale aj počet krviniek v experimente. Pomocou niekoľkých hlavných komponentov sme potom dokázali aj rekonštruovať trajektórie určitých buniek.

7.3 Predikcia trajektórií červených krviniek pomocou metódy strojového učenia

Predchádzajúce výsledky pomocou PCA nás priviedli na myšlienku predikovania dráh toku červených krviniek. Urobili sme tak pomocou metódy strojového učenia podobného Kohonenových neurónovým sieťam. Trénovacie dáta pre túto sieť polohy buniek a ich vektory rýchlosti v danom časovom kroku s niekoľkými simuláciami z rovnakého kanála. Z týchto dát metóda vytvorí bázu, ktorá každému bodu v kanáli priradí vektor rýchlosti. Tieto

bázy boli pre každú jednu simuláciu špecifické, no medzi bázami simulácií z rovnakého kanála bola zrejma korelácia a báza získaná zo všetkých takýchto experimentov bola dobrá charakteristika danej topológie.

Takýmto spôsobom vytvorené modely sme potom použili na predikciu trajektórií krviniek. Do modelu sme vložili polohu bunky a ten predpovedal vektor rýchlosti v danom bode. Numerickou integráciou je potom možné získať súvislú trajektóriu bunky. Pomocou metódy Monte Carlo sme vygenerovali polohy stoviek bodov a predikované polohy sme porovnávali medzi modelmi trénovanými na rôznych simuláciách. chyba bola na úrovni 10% absolútnej rýchlosti buniek medzi modelmi získanými zo simulácií z rovnakej topológie.

Potom sme simulačné dáta rozdelili na trénovaciu a testovaciu množinu. Chyba medzi predikovanými a skutočnými rýchlosťami sa pohybovala na úrovni 10-15%. Na Fig. 7 vidíme porovnanie skutočných a predikovaných trajektórií pre jednu zo simulácií.

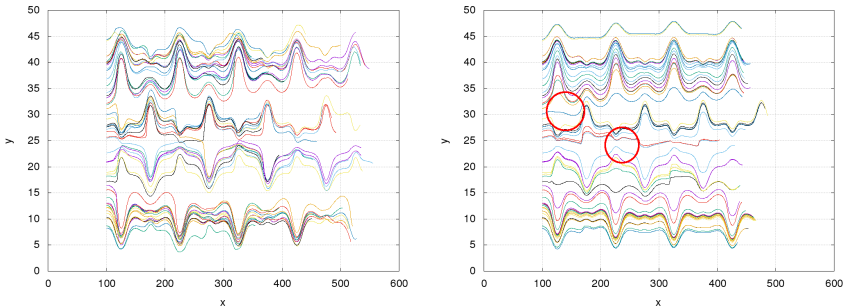


Figure 7: Porovnanie skutočných a predikovaných trajektórií.

Pre jednoduchosť modelu však dochádza aj k chybám, napríklad keď krvinka prechádza cez pevnú prekážku alebo nevie zachytiť zmenu prúdnice krvinky. Chyby sú na obrázku vyznačené. Model neuvažuje kolízie buniek a nelinearitu vzťahov. V ďalšom smerovaní by preto bolo zaujímavé zamerať sa na nelineárne modelovanie, napríklad pomocou techník *deep learning*. Takéto predikcie by bolo možné využiť napríklad pri trasovaní buniek z videozáznamu. Keď sa bunky navzájom prekryjú, algoritmus jednu bunku „stratí“ a trasa sa preruší. Vďaka predikciám by sa takéto trasy jednej krvinky mohli znovu spojiť.

8 Postup pre porovnanie experimentov

V tejto kapitole bol navrhnutý postup pre porovnanie simulačného experimentu s laboratórnym experimentom, prípadne viacerých simulačných experimentov navzájom. Simulačné experimenty sa môžu líšiť modelom, ktorý bol pre simuláciu použitý, alebo iba rôznym nastavením parametrov jedného modelu. Zameriame sa na experimenty toku červených krviniek v mikrofluidických zariadeniach. Postup bude podobný aj pre iné objekty, prípadne iné prostredie, v ktorom sa objekty pohybujú.

Postupy pre porovnanie experimentov vo všetkých troch prípadoch sme v ďalších častiach všeobecne popísali. Zároveň sme ako ilustráciu uviedli príklad pre experiment toku jednej červenej krvinky cez zúžený kanál. Laboratórny experiment je popísaný v štúdií [19] a jeho výsledky sú uverejnené aj v [18].

8.1 Porovnanie simulačného a laboratórneho experimentu

Simulačný experiment s laboratórnym experimentom sa porovnáva najmä pre účely validácie modelu. Postup porovnania sme popísali z pohľadu používateľa modelu, ktorý chce simulovať daný experiment. Postup nemusí byť nutne vykonaný v navrhnutom poradí.

1. *Získanie výsledkov laboratórneho experimentu*

Výsledky laboratórných experimentov sa dajú najčastejšie získať z historických dát, ktoré sú publikované, zriedkavejšie aj zverejnené vo forme videa. Dôležité je poznať všetky podstatné okolnosti vykonávania experimentov a ich záznamu. Pri realizovaní experimentov toku tekutiny je zásadné vedieť informácie o toku, hustote a viskozite tekutiny, tvare a veľkosti kanála. Ak sú v experimente prítomné iba červené krvinky, tak najmä ich počet na jednotku objemu, teda hematokrit.

2. *Určenie kritérií pre porovnanie*

V tomto kroku treba identifikovať také charakteristiky výsledkov experimentu, ktoré dobre popisujú dôležité správanie sa červených krviniek počas toku. Kvantitatívne charakteristiky popisujúce hromadné správanie červených krviniek sme navrhli v Kap. 5. Získané charakteristiky bude neskôr potrebné porovnať medzi výsledkami získanými z laboratórneho experimentu a výsledkami získanými zo simulácie. Preto je namieste si ešte predtým určiť, kedy budeme s modelom spokojní, teda

aký veľký rozdiel medzi výstupom z modelu a realitou bude akceptovateľný. Táto hranica závisí od typu charakteristik. Pri štatistických charakteristikách, keď testujeme zhodnosť rozdelení, to bude hladina významnosti testovania. Pri číselných výstupoch to môže byť prijateľná veľkosť rôzne definovanej chyby, napríklad percentuálna chyba:

3. *Získanie simulačných výsledkov* V tomto kroku je potrebné vybrať model, ktorým chceme laboratórny experiment simulovať a správne ho nastaviť.

4. *Porovnanie výsledkov*

V tejto etape porovnáme výstupy s realitou na základe kritérií, ktoré sme si určili v bode 2. Ak s výsledkom nebudeme spokojní a model neakceptujeme, buď môže byť chybný model alebo iba hodnoty niektorých jeho parametrov. Preto sa môžeme vrátiť do bodu 3 a skúsiť iné hodnoty parametrov, ktoré by mali mať na sledované kritérium vplyv.

8.2 Porovnanie simulačných experimentov vykonaných rôznymi modelmi

Za rozdielny model môžeme považovať aj jeden model, ktorý nebude obsahovať rovnaké modelované časti, prípadne bude mať určité časti inak implementované. Porovnaním výstupov viacerých modelov pomocou jedného experimentu môžeme overiť korektnosť ich výstupov. Aj v tomto prípade môžeme hovoriť o validácii, ak jeden z modelov, ktorého výstupy porovnáваме, považujeme za validný. Vďaka výsledku porovnania potom môžeme dospieť k rozhodnutiu, že pre vykonávanie rozsiahlejších experimentov alebo neskorších podobných experimentov stačí použiť jednoduchší model. Simulácie vykonané jednoduchším modelom môžu trvať nezanedbateľne kratšiu dobu.

Postup je podobný ako pri porovnávaní simulačného a laboratórneho experimentu, okrem bodu jedna, pretože obe sady výsledkov budú získané ako simulačné výstupy.

8.3 Porovnanie simulačných experimentov vykonaných modelom s rôznymi parametrami

Pri porovnaní experimentálnych výsledkov získaných z modelov s rozdielnym nastavením parametrov modelu ide hlavne o simulačné parametre, ktorých nastavenie priamo nevyplýva zo simulovanej udalosti a ich voľba je na používateľovi. Môžu sa meniť napríklad veľkosť diskretizácie objektu

a kvapaliny. Ak považujeme výsledok porovnania za kladný, na vykonávanie ďalších simulácií môžeme použiť parametre, ktoré prinesú časovú úsporu.

Postup porovnania je totožný s postupom keď sa porovnávajú experimenty vykonané rôznymi modelmi.

9 Záver

Dizertačná práca sa zaoberá spracovaním a hodnotením simulačných výstupov modelu elastických objektov v toku tekutiny, ktorý je používaný na modelovanie krvi. Výsledky práce boli demonštrované na konkrétnom modeli, prípadne jeho modifikáciách, no sú všeobecne platné aj pre iné podobné prístupy k modelovaniu.

Používaný model je podrobne popísaný v Kap. 2 o súčasnom stave riešenej problematiky.

V ďalších kapitolách sú zverejnené výsledky vlastnej práce. Zosumarižujeme ich vzhľadom na ciele, ktoré boli stanovené v úvode:

- *Identifikovať charakteristiky simulačných výsledkov toku elastických objektov v kvapaline, ktoré vyjadrujú úspešnosť simulačného modelu vzhľadom na reálne experimenty.*

Správanie tekutiny má výrazný vplyv na správanie objektov v nej ponořených. V Kap. 3 sme sa zaoberali analýzou modelu tekutiny a charakteristikou toku pomocou objemového prietoku.

Pri simuláciách toku červených krviniek je dôležité, aby aj jednotlivé modely dobre zachytávali vlastnosti skutočných červených krviniek. V Kap. 4 sme sa venovali tvaru modelov červených krviniek, ktorý je reprezentovaný povrchovou sieťou. Povrchové siete získané rôznymi metódami sme porovnávali pomocou navrhutej štatistickej charakteristiky uhlov medzi trojuholníkmi povrchových sietí. Rôzne povrchové siete sme tiež testovali porovnaním s výsledkami laboratórneho experimentu.

V Kap. 5 sme sa zaoberali simuláciami toku väčšieho množstva červených krviniek v tekutine. Identifikovali sme také charakteristiky ich správania, ktoré popisujú celkové správanie sa krviniek počas toku. Charakteristiky sú odvodené z výstupných dát o rýchlostiach, rotáciách, natočeniach a pozíciách krviniek počas toku. Väčšinu použitých výstupov by nemalo byť problém získať aj po spracovaní videí z laboratórnych experimentov. Citlivosť charakteristík sme testovali na simu-

lačných experimentoch vykonaných s kanálach rôznej topológie, so suspenziami rôznej hustoty a s rôznou rýchlosťou tekutiny. Navrhnuté charakteristiky môžu slúžiť na porovnávanie rôznych simulačných experimentov, porovnanie simulačných experimentov s realitou. Na porovnanie sa môžu použiť štandardné štatistické testy tak, ako je v kapitole uvedené.

Ďalšou výraznou charakteristikou objektov počas toku sú ich trajektórie. Analýzu trajektórií pomocou rôznych metód sme vykonali v Kap. 7. Analyzovali sme trajektórie samostatných červených krviniek, štatisticky spracované trajektórie väčšieho počtu krviniek a pomocou pokročilejších metód sme skúmali typické trajektórie pre použitú topológiu kanála.

- *Urobiť analýzu simulačných výsledkov rôznymi metódami spracovania dát a navrhnuť vlastné metódy spracovania a získavania informácií zo simulačných výsledkov.*

Pri návrhu charakteristík v Kap. 5 boli použité rôzne metódy spracovania simulačných dát, pričom ich použitie bolo pre tieto účely nové. Použité boli jednoduché metódy, ako nájdenie miním, maxím, priemerov a následné triedenie podľa veľkosti. Ale aj pokročilé metódy ako aplikácia diskretnej Fourierovej transformácie, analýzy hlavných komponentov. Najmä výsledky po použití pokročilých metód odhalili informácie, ktoré môže hlbšie napomôcť k pochopeniu správania simulovaných objektov.

V Kap. 6 sme navrhli viacero metód spracovania výstupných dát popisujúcich rotáciu červenej krvinky. Niektoré je možné aplikovať iba na simulačné výsledky, no iné by sa mali dať získať aj z videozáznamu. Výstupy z navrhnutých metód sme otestovali pomocou štatistického testu.

Nové metódy spracovania dát sme uplatnili aj pri analýze trajektórií v Kap. 7. Trajektórie, ktoré sme popísali iba pomocou súradníc pri prechode určitými časťami kanála sme skúmali pomocou štandardných štatistických metód. Na dáta o pozíciách krviniek v celom kanáli počas simulácie sme metódu hlavných komponentov a metódu strojového učenia.

- *Na základe získaných informácií navrhnuť postup pre komparáciu simulačného experimentu s laboratórnym experimentom, prípadne rôznych simulačných experimentov navzájom.*

Na záver, v Kap. 8 sme navrhli postup pre porovnanie simulačného experimentu s laboratórnym experimentom, prípadne viacerých simu-

lačných experimentov navzájom. Zamerali sme sa na experimenty toku červených krviniek v mikrofluidických zariadeniach. Postup sme demonštrovali aj na ilustračnom experimente. Simulačné experimenty sa líšili modelom, ktorý bol pre simuláciu použitý a rôznym nastavením parametrov jedného modelu. Za rôzne modely sme považovali aj rôzne verzie referenčného modelu. Porovnanie simulačného experimentu s laboratórnym experimentom slúži najmä na validáciu modelu. Porovnanie rôznych simulačných experimentov navzájom je vhodné na overenie korektnosti použitých model a môže viesť k rozhodnutiu, ktorý model je vhodné ďalej používať. Ak modely vyhodnotíme ako rovnocenné, ďalej môžeme používať model s menším výpočtovým nárokom alebo inak definovanou „cenou“ modelu.

Všetky stanovené ciele práce považujeme za splnené. Výsledky práce môžu byť prínosné pre ďalší vývoj a vylepšenie modelov na slúžiacich na simulovanie toku elastických objektov v toku tekutiny, najmä krvi. Majú praktické použitie pri validácii referenčného modelu, pri jeho ďalšom rozširovaní, ale aj pri vykonávaní aplikačných štúdií pomocou modelu. Výsledky môžu taktiež odhaliť skryté informácie vo výstupných dátach a tým napomôcť k lepšiemu pochopeniu správania sa objektov v simulačných, ale aj laboratórnych experimentoch.

Publikácie

- [1] Cimrák, I., Bachratá, K., Bachratý, H., Jančigová, I., Tóthová, R., Bušík, M., Slavík, M., Gusenbauer, M.: "Object-in-fluid framework in modeling of blood flow in microfluidic channels", *Communications, Scientific Letters of the University of Žilina*, vol. 18/1a, pp. 13-20, 2016, ISSN 1335-4205
- [2] Bušík, M., Kotus, M., Slavík, M.: "Data management system for computational experiments in blood cell modelling: mesh analysis showcase", *ELEKTRO 2016, International conference: Štrbské Pleso - High Tatras, Slovakia, May 16-18, 2016: Proceedings, IEEE*, pp. 495-499, 2016, ISBN 978-1-4673-8698-2
- [3] Bachratá, K., Bachratý, H., Slavík, M.: "Statistics for comparison of simulations and experiments of flow of blood cells", *Experimental Fluid Mechanics (EFM) 2016, International conference: Marienbad, Czech Republic, November 15-18, 2016*, EPJ Web of Conferences, vol. 143, EDP Sciences, pp. 2002-2016, 2017, eISSN 2100-014X

- [4] Kovalčíková, K., Slavík, M.: "Verification of steady state in blood flow experiments." *Central European researchers journal (CERES)*, vol. 3, iss. 1, pp. 21-27, 2017, ISSN 2453-7314
- [5] Bachratá, K., Slavík M., Bachratý, H., Kovalčíková, K.: "The sensitivity of the statistical characteristics to the selected parameters of the simulation model in the red blood cell flow simulations", *Information and Digital Technologies (IDT) 2017, International Conference: Žilina, Slovakia, July 5-7, 2017: Proceedings*, IEEE, pp. 344-349, 2017, ISBN 978-1-5090-5688-0
- [6] Bachratý, H., Kovalčíková, K., Bachratá, K., Slavík, M.: "Methods of exploring the red blood cells rotation during the simulations in devices with periodic topology" *Information and Digital Technologies (IDT) 2017, International Conference: Žilina, Slovakia, July 5-7, 2017: Proceedings*, IEEE, pp. 36-46, 2017, ISBN 978-1-5090-5688-0
- [7] Slavík, M.: "Computer simulation of the red blood cell deformation in a pipe channel flow" *Mathematics in Science and Technologies (MIST) 2018, Conference: Rajecká Lesná, Slovakia, January 3-7, 2018: Proceedings*, CreateSpace Independent Publishing Platform, pp. 28-34, 2018, ISBN 978-1987603392
- [8] Slavík, M.: "Parameters' identification of the model for blood flow simulations" *Mathematics in Science and Technologies (MIST) 2018, Conference: Rajecká Lesná, Slovakia, January 3-7, 2018: Proceedings*, CreateSpace Independent Publishing Platform, pp. 21-27, 2018, ISBN 978-1987603392

Práce v tlači

- [1] Slavík. M., Kovalčíková, K., Bachratý, H., Bachratá, K., Smiešková, M.: "Processing of cells' trajectories data for blood flow simulation model", prezentované na *Experimental Fluid Mechanics (EFM) 2017, International conference: Mikulov, Czech Republic, November 21-24, 2017*
- [2] Kovalčíková, K., Slavík. M., Bachratá, K., Bachratý, H., Bohiniková, A.: "Volumetric flow rate in simulations of microfluidic device", prezentované na *Experimental Fluid Mechanics (EFM) 2017, International conference: Mikulov, Czech Republic, November 21-24, 2017*

- [3] Bachratý, H., Bachratá, K., Chovanec, M., Kajánek, F., Smiešková, M., Slavík, M.: "Simulation of Blood Flow in Microfluidic Devices for Analysing of Video from Real Experiments", prezentované na *International Work-Conference on Bioinformatics and Biomedical Engineering (IWBBIO) 2018, International Conference: Granada, Spain, April 25-27, 2018*
- [4] Kovalčíková, K., Bohiniková, A., Slavík, M., Guimaraes, I. M., Cimrák, I.: "Red Blood Cell Model Validation in Dynamic Regime" *International Work-Conference on Bioinformatics and Biomedical Engineering (IWBBIO) 2018, International Conference: Granada, Spain, April 25-27, 2018*
- [5] Bušík, M., Cimrák, I., Slavík, M.: "The calibration of fluid-object interaction in immersed boundary method for elliptical objects", zaslané do *ACM Transactions on Modelling and Computer Simulation*

Zoznam použitej literatúry

- [1] *Cell-in-fluid research group*. <http://cell-in-fluid.fri.uniza.sk>, online, prevzaté: apríl 2018.
- [2] ESPResSo Python documentation. <http://espressomd.org/html/doc/>, accessed: 2018-01-23.
- [3] ESPResSo Tcl documentation. http://espressomd.org/wordpress/wp-content/uploads/2017/06/ESPResSo_3.3.1_UsersGuide.pdf, accessed: 2018-01-23.
- [4] *GMSH*. <http://gmsh.info/>, online, prevzaté: apríl 2018.
- [5] Bachratá, K.; Bachratý, H.; Slavík, M.: Statistics for comparison of simulations and experiments of flow of blood cells. *EPJ Web Conf.*, volume 143, 2017: p. 02002, doi:10.1051/epjconf/201714302002. URL <https://doi.org/10.1051/epjconf/201714302002>
- [6] Bachratý, H.; Kovalčíková, K.; Bachratá, K.; et al.: Methods of exploring the red blood cells rotation during the simulations in devices with periodic topology. In *2017 International Conference on Information and Digital Technologies (IDT)*, July 2017, pp. 36–46, doi:10.1109/DT.2017.8024269.
- [7] Bušík, M.; Kotus, M.; Slavík, M.: Data management system for computational experiments in blood cell modelling: Mesh analysis showcase. In *ELEKTRO, 2016*, IEEE, 2016, pp. 495–499.
- [8] Bušík, M.: *Vývoj a optimalácia modelu pre tok buniek v kvapaline*. Ph.D. thesis, University of Žilina, 2017.

- [9] Cimrak, I.; Gusenbauer, M.; Jancigova, I.: An ESPResSo implementation of elastic objects immersed in a fluid. *Computer Physics Communications*, volume 185, no. 3, 2014: pp. 900–907, ISSN 0010-4655.
- [10] Cimrak, I.; Bachrata, H., K nad Bachraty; Jancigova, I.; et al.: OBJECT-IN-FLUID framework in modeling of blood flow in microfluidic channels. *Communications, Scientific Letters of the University of ilina*, volume 18, no. 1a, 2016: pp. 13–20, ISSN 1335-4205.
- [11] Dao, M.; Li, J.; Suresh, S.: Molecularly based analysis of deformation of spectrin network and human erythrocyte. *Materials Science and Engineering: C*, volume 26, no. 8, 2006: pp. 1232–1244.
- [12] Kesselheim S., R. G.: The Lattice Boltzmann Method in ESPResSo: Polymer Diffusion and Electroosmotic Flow. May 2016, <http://espressomd.org/html/ess2013/Day3/03-1-hydrodynamics.pdf>.
- [13] Kovalcikova, K.; Slavık, M.; Bachrata, K.; et al.: Volumetric flow rate in simulations of microfluidic devices. In *Proceedings of the International conference Experimental Fluid Mechanics 2017*, edited by P. Dancova; J. Novosad, 2017, pp. 304–311.
- [14] Nagrath, S.; Sequist, L. V.; Maheswaran, S.; et al.: Isolation of rare circulating tumour cells in cancer patients by microchip technology. *Nature*, volume 450, 2007: pp. 1235–1239, ISSN 0028-0836.
- [15] Ondrušova, M.; Cimrak, I.: Dynamical properties of red blood cell model in shear flow. In *Information and Digital Technologies (IDT), 2017 International Conference on*, IEEE, 2017, pp. 288–292.
- [16] Slavık, M.; Kovalcikova, K.; Bachraty, H.; et al.: Processing of Cells’ Trajectories Data for Blood Flow Simulation Model. In *Proceedings of the International conference Experimental Fluid Mechanics 2017*, edited by P. Dancova; J. Novosad, 2017, pp. 560–570.
- [17] Slavık, M.; Bachrata, K.; Bachraty, H.; et al.: The sensitivity of the statistical characteristics to the selected parameters of the simulation model in the red blood cell flow simulations. In *2017 International Conference on Information and Digital Technologies (IDT)*, July 2017, pp. 344–349.
- [18] Tomaiuolo, G.; Barra, M.; Preziosi, V.; et al.: Microfluidics analysis of red blood cell membrane viscoelasticity. *Lab on a Chip*, volume 11, no. 3, 2011: pp. 449–454.
- [19] Tomaiuolo, G.; Simeone, M.; Martinelli, V.; et al.: Red blood cell deformation in microconfined flow. *Soft Matter*, volume 5, no. 19, 2009: pp. 3736–3740.
- [20] Tothova, R.; Jancigova, I.; Bušık, M.: Calibration of elastic coefficients for spring-network model of red blood cell. In *Information and Digital Technologies (IDT), 2015 International Conference on*, IEEE, 2015, pp. 376–380.