

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLMOUCI  
PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA

**DISERTAČNÍ PRÁCE**

Optimální návrh experimentu pro měření  
hysterézních smyček



**Katedra matematické analýzy a aplikací matematiky**  
Vedoucí disertační práce: **doc. Mgr. Radoslav Harman, Ph.D.,**  
**prof. RNDr. Ing. Lubomír Kubáček, DrSc., Dr.h.c.**  
Vypracoval(a): **Mgr. Michaela Tučková**  
Studijní program: P1104 Aplikovaná matematika  
Studijní obor: Aplikovaná matematika  
Forma studia: prezenční  
Rok odevzdání: 2017

## BIBLIOGRAFICKÁ IDENTIFIKACE

**Autor:** Mgr. Michaela Tučková

**Název práce:** Optimální návrh experimentu pro měření hysterézních smyček

**Typ práce:** Disertační práce

**Pracoviště:** Katedra matematické analýzy a aplikací matematiky

**Vedoucí práce:** doc. Mgr. Radoslav Harman, Ph.D.,  
prof. RNDr. Ing. Lubomír Kubáček, DrSc., Dr.h.c.

**Rok obhajoby práce:** 2017

**Abstrakt:** Nanomateriálové sloučeniny na bázi oxidů železa disponují aplikačně žádanými fyzikálními, chemickými a biochemickými vlastnostmi. Jejich magnetické vlastnosti, především pak veličina magnetizace, jsou měřeny pomocí magnetizačních přístrojů. Výstupem měřicího procesu je hysterézní smyčka, k jejíž aproximaci jsou užívány známé nelineární funkce (Brillouinova a Langevinova). V disertační práci se zabýváme návrhem metodologie a algoritmů výpočtu optimálních návrhů měření hysterézní smyčky reprezentující  $\gamma$ -fázi a  $\epsilon$ -fázi oxidu železitého. Zvolené kritérium optimality návrhů je takzvaná maximin efektivnost, která zaručuje dostatečnou robustnost návrhů, sestavených v souladu s tímto kritériem optimality, vzhledem k široké množině fyzikálních parametrů měřených nanomateriálových sloučenin. Pro potřeby této aplikace jsme vytvořili specifický výpočetní algoritmus, umožňující definovat podmínky a ohraničení optimalizační úlohy. Současně jsme vyvinuli nový nelineární regresní model, odrážející přítomnost nežádoucích příměsí dalších fází v analyzovaném vzorku.

**Klíčová slova:** hysterézní smyčka, Langevinova funkce, Brillouinova funkce, maximin efektivní návrh experimentu, kritéria:  $c$ -optimality,  $D$ -optimality

**Počet stran:** 110

**Počet příloh:** 6

**Jazyk:** český

## BIBLIOGRAPHICAL IDENTIFICATION

**Author:** Mgr. Michaela Tučková

**Title:** Design of Experiment for Hysteresis Loops Measurement

**Type of thesis:** Dissertation thesis

**Department:** Department of Mathematical Analysis and Application of Mathematics

**Supervisor:** doc. Mgr. Radoslav Harman, Ph.D.,  
prof. RNDr. Ing. Lubomír Kubáček, DrSc., Dr.h.c.

**The year of presentation:** 2017

**Abstract:** Nanomaterials based on iron oxides show application-promising physical, chemical and biochemical features. Their magnetic properties, especially magnetization, are measured by magnetization devices. Hysteresis loop is an output of the measuring process; it can be well described by either the Langevin function or the Brillouin function. In the dissertation thesis, we focus on the methodology and algorithms of the calculation of the optimal designs of hysteresis loop measurements for the  $\gamma$ -phase and the  $\epsilon$ -phase of iron(III) oxide. The selected criterion of optimality of designs involves maximin efficiency, which provides sufficient robustness of designs, constructed in accord with this optimality criterion, with respect to the wide set of the physical parameters measured for nanomaterials/nanostructured compounds. For the purposes of this application, we created a specific computational algorithm, allowing us to specify the conditions and boundaries of the optimization problem. At the same time, we developed a new non-linear regression model, reflecting the presence of impurities of other phases in the analyzed sample.

**Key words:** Hysteresis loop, Langevin function, Brillouin function, maximin efficient design of experiment, criteria:  $c$ -optimality and  $D$ -optimality

**Number of pages:** 110

**Number of appendices:** 6

**Language:** Czech

## Prohlášení

Prohlašuji, že na základě zadání disertační práce s cílem vypracovat pojednání o optimálním návrhu regresního experimentu, jsem vytvořila tuto disertační práci samostatně pod vedením doc. Mgr. Radoslava Harmana, Ph.D. Dále prohlašuji, že jsem v seznamu použité literatury uvedla všechny zdroje použité při zpracování disertační práce.

V Olomouci dne .....

.....

podpis

# Obsah

<b>ÚVOD</b>	<b>8</b>
0.1 Fyzikální motivace . . . . .	10
0.2 Současný stav řešené problematiky . . . . .	19
<b>1 NELINEÁRNÍ REGRESNÍ MODEL</b>	<b>24</b>
1.1 Linearizace nelineárního regresního modelu . . . . .	25
1.2 Konzistence a asymptotická normalita odhadu . . . . .	26
1.3 Oblast spolehlivosti pro parametr $\theta$ . . . . .	28
<b>2 OPTIMÁLNÍ NÁVRH REGRESNÍHO EXPERIMENTU</b>	<b>30</b>
2.1 Navrhování experimentu v lineárním modelu . . . . .	32
2.2 Kritéria optimality experimentu . . . . .	36
2.2.1 Vlastnosti kritéria $D$ -optimality . . . . .	39
2.2.2 Vlastnosti kritéria $c$ -optimality . . . . .	39
2.3 Podmínky optimality experimentu . . . . .	41
2.4 Navrhování experimentu v nelineárním modelu . . . . .	42
2.4.1 Lokálně optimální návrh experimentu . . . . .	43
2.4.2 Maximin efektivní návrh experimentu . . . . .	44
2.4.3 Bayesovský návrh experimentu . . . . .	45
2.5 Algoritmy výpočtu optimálního návrhu experimentu . . . . .	47
2.5.1 Multiplikativní algoritmus . . . . .	48
2.5.2 Algoritmus simulovaného žihání . . . . .	49
2.5.3 Hill-climbing výměnný algoritmus . . . . .	50
2.5.4 RC algoritmus . . . . .	51

<b>3</b>	<b>ANALÝZA <math>\epsilon</math>-FÁZE OXIDU ŽELEZITÉHO</b>	<b>53</b>
3.1	Popis modelu . . . . .	55
3.2	Lokálně $D$ -optimální návrhy experimentu . . . . .	58
3.3	Maximin $D$ -efektivní návrhy experimentu . . . . .	61
3.4	Robustnost návrhů . . . . .	64
3.5	Hodnocení a závěry analýzy . . . . .	67
<b>4</b>	<b>ANALÝZA <math>\gamma</math>-FÁZE OXIDU ŽELEZITÉHO</b>	<b>70</b>
4.1	Popis modelu . . . . .	73
4.2	Výpočetní algoritmus „Anny“ . . . . .	77
4.3	Lokálně optimální návrhy experimentu . . . . .	81
4.4	Numerická stabilita modelu . . . . .	82
4.5	Maximin efektivní návrhy experimentu . . . . .	85
4.6	Robustnost návrhů . . . . .	88
	<b>ZÁVĚR</b>	<b>93</b>
	<b>Literatura</b>	<b>97</b>
<b>5</b>	<b>PŘÍLOHY</b>	<b>103</b>
5.1	Příloha 1 . . . . .	103
5.2	Příloha 2 . . . . .	104
5.3	Příloha 3 . . . . .	105
5.4	Příloha 4 . . . . .	107
5.5	Příloha 5 . . . . .	109

## Poděkování

Děkuji svému školiteli prof. RNDr. Ing. Lubomíru Kubáčkovi, DrSc., Dr.h.c. za podporu a hodiny času, které věnoval mé teoretické přípravě. Všechny uskutečněné semináře, konzultace a diskuze, kterým byl vždy nakloněn, mi byly velkým přínosem a obohacením.

Současně děkuji svému školiteli specialistovi doc. Mgr. Radoslavu Harmanovi, Ph.D. za jeho cenné rady a připomínky, čas a ochotu s jakou se mi po celou dobu věnoval a jeho vstřícný a trpělivý přístup. Velice si vážím naší spolupráce a možnosti realizovat svůj vědecký výzkum pod jeho odborným vedením.

Mé poděkování patří také doc. Mgr. Jiřímu Tučkovi, Ph.D., který mi nejen vnukl myšlenku této výzkumné činnosti, ale vždy mi s velkou ochotou poskytl vysvětlení, experimentální data a veškeré fyzikální podklady potřebné pro práci. Jeho přívětivý přístup a pedagogické schopnosti mi usnadnili pochopení zkoumané problematiky a významně přispěly k rozvoji naší spolupráce.

Na závěr bych ráda poděkovala své rodině, především pak manželovi doc. Mgr. Pavlu Tučkovi, Ph.D. za jejich morální podporu a víru, kterou ve mě měli. Své mamince a tchýni děkuji za nespočet hodin, které ochotně hlídaly naše dva syny a daly mi tak možnost nadále pokračovat ve studiu a mé vědecké práci. Bez jejich pomoci by to nebylo možné. Má rodina mi byla velikou oporou a já jim nyní upřímně děkuji, že mi ani v náročných obdobích nedovolili nad mou prací pochybovat.

# ÚVOD

Experimentem nazýváme organizovaný soubor činností, který umožňuje získat informaci o zkoumaném objektu prostřednictvím měření. Vzhledem k obsahové variabilitě zkoumaných objektů a díky rozdílnosti užitých měřících technik, uvažujeme různé typy experimentů (například fyzikální, chemické, biologické, psychologické aj.). Jejich společným pojítkem je existence zákonitostí, které lze matematicky formulovat. Přes jasné definování experimentů spolu s monitoringem veškerých okolních vlivů není možné zcela eliminovat výskyt náhodných chyb v procesu měření. Tím vzniká prostor pro uplatnění statistických metod ve všech fázích procesu (tj. sestavení teoretického modelu, volba metodiky zpracování, optimalizace organizace experimentu a vyhodnocení získaných dat). Nárůst popularity teorie optimálního navrhování experimentů má původ v rozvoji mezioborové spolupráce (především v oblasti přírodních věd, lékařství, ale i mnoha technických oborů), vývoji v oblasti měřících zařízení produkujících velké množství dat a také v rozvoji výpočetní techniky, která v současnosti umožňuje optimalizovat mnohem větší spektrum experimentů než tomu bylo v minulosti.

Za počátek teorie optimálního navrhování experimentů lze považovat práci dánské matematicky Kirstine Smith z roku 1918, ve které uvedla výpočet dnes přesně definovaného  $G$ -optimálního návrhu experimentu pro polynomiální regresi až do 6-tého řádu. K. Smith pracovala pod vedením Karla Pearsona a diskuze právě nad její disertační prací [52] dala za vznik užší spolupráci mezi K. Pearsonem a Ronaldem



A. Fischerem. Práce obsahově předběhla svou dobu o desítky let, v důsledku čehož se nedočkala okamžitého ohlasu a pochopení. Výraznější posun přišel v roce 1943, kdy maďarský matematik Abraham Wald [62] porovnával návrhy na základě determinantu informační matice a položil tak základy ke vzniku kritéria  $D$ -optimality. Současně touto dobou započal Harold Hotelling [22] výzkum v oblasti váženého optimálního návrhu experimentu. O dva roky později na jeho práci navázal Alexander M. Mood [34]. V roce 1935 se stal finský matematik Erik G. Elfving členem týmu kartografické expedice do oblasti západního Grónska, kde prováděl měření teodolitem<sup>1</sup>. Během expedice začal přemýšlet o možnostech jeho nejvhodnějšího umístění, s cílem minimalizovat varianci odhadů získaných metodou nejmenších čtverců (dále jen MNČ). Vyústěním těchto úvah bylo definování kritérií  $c$ -optimality a  $A$ -optimality pro regresní model se dvěma parametry [13]. Jeho dosažené výstupy zobecnil Herman Chernoff, aby definoval lokálně  $D$ -optimální návrh experimentu v nelineárních modelech [24]. Dnes již obecně známou abecední klasifikaci kritérií optimálního návrhu experimentu poprvé uceleně definoval Jack C. Kiefer [28], který tak společně s publikováním věty o ekvivalenci odstartoval několik let trvající rapidní rozvoj teorie. Přínos práce J. Kiefera v oblasti optimálního navrhování experimentů fakticky shrnul Henry P. Wynn v díle [67]. Se jménem tohoto britského statistika se mimo jiné váže konstrukce prvních výpočetních algoritmů, jenž tvoří numerickou podstatu procesu hledání optimálního návrhu experimentu. Konkrétně se jednalo o sekvenční algoritmus pro stanovení  $D$ -optimálního návrhu experimentu [68] a dále spoluúčast na vzniku obecně krokových algoritmů pro různé typy kritériálních funkcí [66]. Intenzivně v této oblasti pracoval také V. V. Fedorov [14] a A. Pázman.

V současnosti přicházejí impulzy na rozvoj problematiky optimálního navrhování experimentů především z praxe, kde roste potřeba řešit úkoly různorodého charakteru. Přestože původním záměrem bylo uplatnění teorie v oblasti biologie či zeměděl-

---

<sup>1</sup>Teodolit je přístroj užívaný v geodézii pro přesné měření prostorových souřadnic.

ství, brzy se díky svému aplikačnímu potenciálu rozšířila i do fyzikálních a chemických disciplín. Tyto skutečnosti inicializovaly také vznik námi prezentované práce. Jejím hlavním cílem bylo optimalizovat konkrétní fyzikální měřicí proces a vytěžit z něj maximální množství potřebných informací. V souvislosti s tím je práce neformálně rozdělena do dvou hlavních částí. V první části nejdříve uvádíme fyzikální aparát představující zkoumanou problematiku, na který dále navazují teoretická tvrzení z oblasti regresních modelů a především pak optimálního navrhování experimentů. Druhá část práce je věnována dvěma praktickým aplikacím z oblasti fyzikálního měření nanostrukturních látek, při jejichž analýze se nám podařilo vyzorovat několik zajímavých poznatků. Všechny výpočetní operace prezentované v této práci byly realizovány v programu MATLAB R2014b, registrovaného pod licenčním číslem 917233 u společnosti MathWorks.

## 0.1. Fyzikální motivace

Uběhlo již několik let od doby, kdy mě můj kolega a dobrý přítel doc. Mgr. Jiří Tuček, Ph.D. (vědecký pracovník Regionálního centra pokročilých technologií a materiálů - RCPTM) seznámil s problematikou studia magnetického chování nanostrukturních látek (resp. nanomateriálů). Od té chvíle je naší společnou snahou uplatnit matematické metody nejen při tvorbě samotných experimentů, ale i při jejich následné analýze, za účelem maximalizace informačního zisku a dosažení efektivnosti v měření.

Nanostrukturní materiály <sup>2</sup> lze charakterizovat jako 1, 2 nebo 3- dimenzionálně vymezené prostorové útvary se specifickými magnetickými vlastnostmi [41]. Z řady teoretických a experimentálních studií se ukazuje, že zmenšuje-li se rozměr magnetického materiálu, jeho magnetické vlastnosti se téměř nemění až do doby, kdy některý z jeho rozměrů neklesne pod určitou kritickou charakteristickou hodnotu, nejčastěji v

---

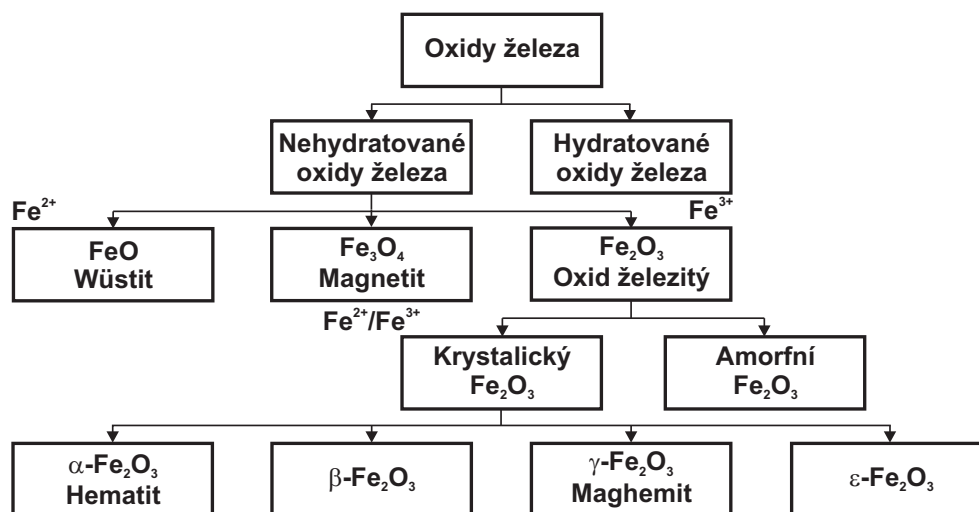
<sup>2</sup>Nanometr (značka nm) je jednotka délky a platí  $1nm = 10^{-9}m$ .

rozmezí 1 – 100 nm. V tu chvíli dochází k radikální změně jeho magnetického chování, kdy fyzikální jevy, které ovlivňují makroskopické magnetické vlastnosti objemových materiálů, nejsou u nanostrukturních protějšků dominantní anebo se u nich vůbec nevyskytují [26]. Současně se však mohou objevit jevy nové, které nebylo možné pozorovat u makroskopických protějšků a které mohou pozitivně ovlivnit magnetické vlastnosti nanostrukturního materiálu ve smyslu jeho aplikačního využití. Podle toho, kolik dimenzí původního objektu je zmenšováno, dělí se nanostrukturní materiály na kvantové jámy (pouze jeden rozměr je v intervalu 1 – 100 nm), kvantové dráty (dva rozměry jsou zmenšovány do řádu nanometrů) a kvantové tečky (všechny tři dimenze jsou prostorově omezeny na nanometrovou úroveň). Typickými zástupci právě kvantových teček jsou nanočástice, jejichž statistická charakterizace a popis magnetických vlastností jsou hlavním zájmem této disertační práce.

Magnetické vlastnosti nanostrukturních látek jsou řízeny dvěma faktory a to: jevy povrchovými a jevy spojenými s konečným rozměrem částic [6]. Povrchové jevy mají původ ve skutečnosti, že zmenšuje-li se velikost materiálu, dojde k porušení symetrie krystalové mřížky a zároveň se zvýší počet povrchových atomů, které se v důsledku chybějících sousedů chovají zcela odlišně od atomů sídlících uvnitř částice, jež jsou pevně svázány se svými okolními atomy. Je zřejmé, že čím větší bude zastoupení atomů na povrchu, tím více bude jejich anomální magnetické chování dominovat nad řádným chováním atomů v jádru částice. Jevy spojené s konečným rozměrem částic vznikají v důsledku kvantového omezení pohybu elektronů podél zmenšovaného směru, kdy se částice začne chovat jako „superatom“, tj. útvar sestávající se z několika stovek atomů, který navenek vykazuje zprůměrované chování všech atomů částice.

Jádrem našeho studia a bádání se staly nanomateriály na bázi oxidu železitého, které disponují aplikačně žádanými fyzikálními, chemickými a biochemickými vlastnostmi [9] a [36]. Jako minerály v horninách a zeminách se běžně vyskytují v přírodě.

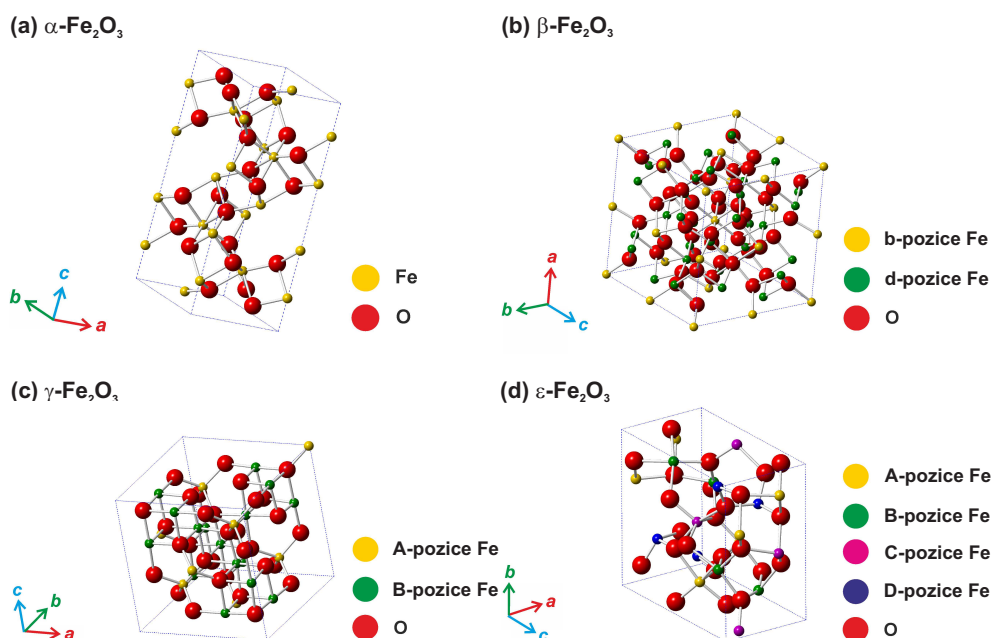
Mimo to je však možné tyto materiály připravit synteticky, což do jisté míry umožňuje kontrolovat nejen jejich velikost, ale také morfologické, strukturní a magnetické vlastnosti. V současnosti je známých 16 fází oxidu železa (viz. obrázek 1), které se dělí do dvou hlavních skupin - nehydratované formy oxidu železa a hydratované formy oxidu železa. Jedním ze zástupců nehydratovaných forem je oxid železitý, v jehož krystalické fázi jsou doposud popsány čtyři různé polymorfy:  $\alpha$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>,  $\beta$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>,  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> a  $\epsilon$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.



Obrázek 1: Strukturní modifikace oxidů železa. Převzato z [54].

Na obrázku 2 jsou k vidění krystalové struktury zmíněných polymorfů. Jak v makroskopických, tak i v nanometrických rozměrech se v přírodě běžně vyskytují fáze  $\alpha$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (mineralogicky hematit) a  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (mineralogicky maghemit). Naopak  $\beta$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> a  $\epsilon$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> se v přírodě téměř nevyskytují a proto jsou v nanometrických rozměrech syntetizovány v laboratořích. Získat tyto fáze v jejich čisté formě (bez příměsí jiných polymorfů oxidu železitého) je velice obtížné a přináší to s sebou úskálí spojené s následnou kontrolou velikosti a struktury jednotlivých nanočástic.

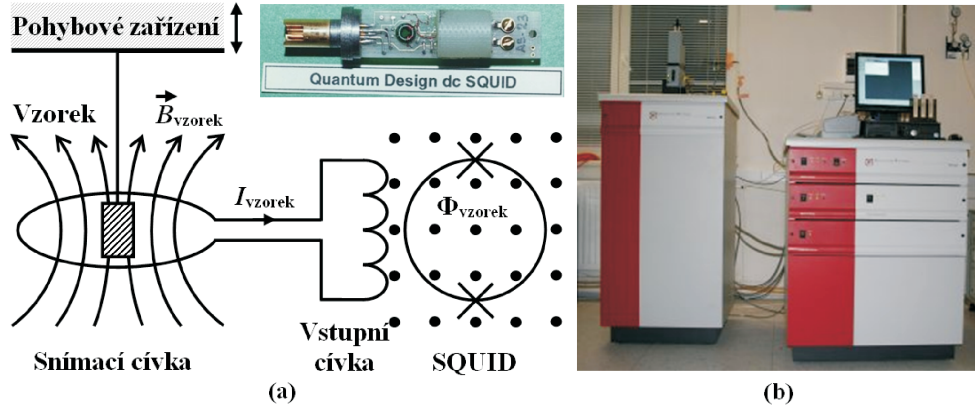
Obecně je možné přistupovat k syntéze nanočástic dvěma různými způsoby a to



Obrázek 2: Krystalové struktury oxidu železitého. U panelu (a) pozice Fe označují oktaedrické kationtové pozice trojmocných iontů železa v krystalografické struktuře  $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ . U panelu (b) b-pozice Fe, respektive, d-pozice Fe představují oktaedrické kationtové pozice trojmocných iontů železa v krystalografické struktuře  $\beta\text{-Fe}_2\text{O}_3$  s nižší, respektive, s vyšší mírou distorze polyhedronu. U panelu (c) A-pozice Fe, respektive, B-pozice Fe označují tetraedrické, respektive, oktaedrické kationtové pozice trojmocných iontů železa v krystalografické struktuře  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ . U panelu (d) A-pozice Fe, B-pozice Fe, C-pozice Fe představují oktaedrické kationtové pozice trojmocných iontů železa v krystalografické struktuře  $\epsilon\text{-Fe}_2\text{O}_3$  s různou mírou distorze polyhedronu a D-pozice Fe označují tetraedrické kationtové pozice trojmocných iontů železa. U všech znázorněných krystalových struktur O-pozice představují aniontové pozice kyslíku. Převzato z [31].

buď fyzikální nebo chemickou cestou. V případě fyzikální syntézy dochází k mechanickému dělení makroskopického materiálu na menší části až do doby, kdy je dosaženo požadovaných nanorozměrů. Naopak při chemické syntéze se využívá různých chemických reakcí a nastavení vnějších podmínek tak, aby docházelo k agregacím mezi jednotlivými atomy. Právě druhým popsáním způsobem, jenž je užíván k syntéze nanočástic oxidů železa, je možné mít kontrolu nejen nad velikostí nanočástic, ale

také nad jejich morfologickými, strukturními a magnetickými vlastnostmi.

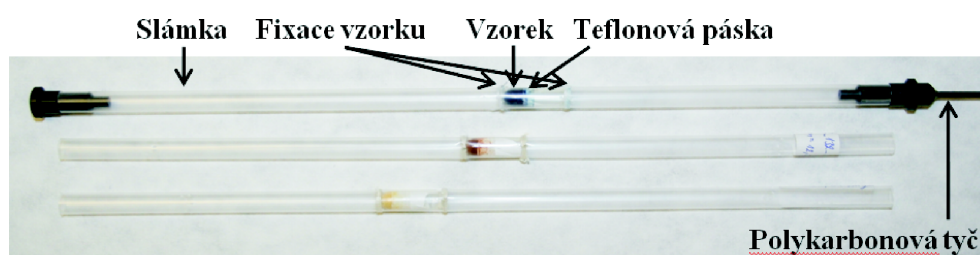


Obrázek 3: (a) Schéma měření magnetizace vzorku pomocí supravodivého prstence SQUIDu, kde  $\vec{B}_{vzorek}$  představuje magnetické pole vzorku,  $I_{vzorek}$  je generovaný proud magnetickým polem vzorku a  $\Phi_{vzorek}$  je indukční tok vyvolaný generovaným proudem  $I_{vzorek}$ . (b) Magnetometr typu SQUID. Převzato z [55].

Magnetické vlastnosti nanočástic jsou měřeny pomocí magnetizačních přístrojů tzv. magnetometrů. Výstupem měřicího procesu je pak fyzikální veličina magnetizace, která jednoznačně charakterizuje magnetické chování nanočástic. Existuje několik experimentálních metod, jak magnetizaci materiálu měřit. V našem případě bylo k měření použito supravodivé kvantové interferenční zařízení (tj. **S**uperconducting **Q**Uantum **I**nterference **D**evice - SQUID) pracující na základě elektromagnetické indukce. Protože SQUID (obrázek 3) dokáže při speciálním konstrukčním uspořádání rozlišit změny v magnetickém poli v řádu až  $10^{-14}T$  (Tesla), je považován za nejpreciznější experimentální zařízení v oblasti měření magnetických vlastností látek. Stojí za zmínku, že právě pomocí tohoto přístroje bylo poprvé detekováno magnetické pole různých lidských orgánů a tkání (jejich indukce jsou v intervalu  $10^{-13} - 10^{-10}$ ) a v současnosti tak představuje jednu z experimentálních metod při vyšetření lidského srdce a mozku.

Samotný měřicí proces přístrojem SQUID probíhá následovně: práškový vzorek na-

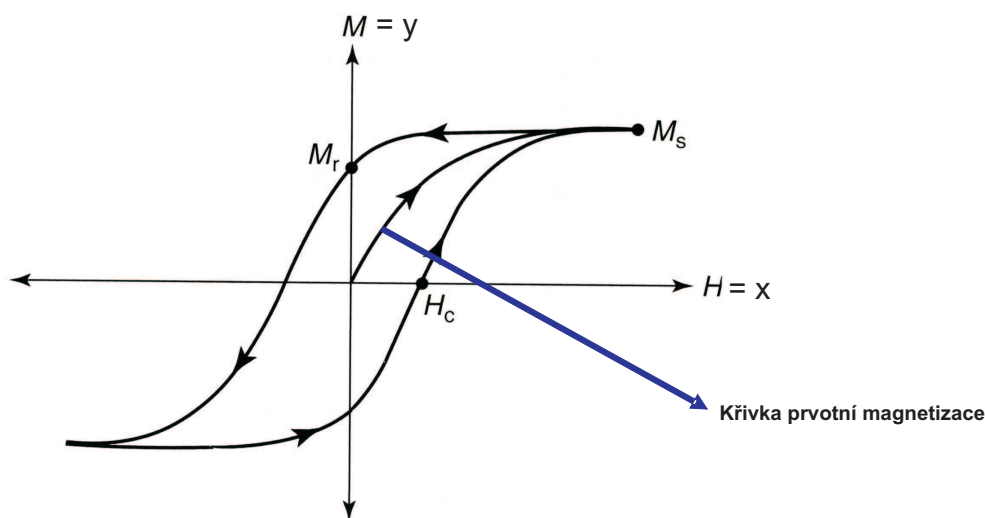
nočástic o stanovené hmotnosti je v závislosti na síle magnetické odezvy buď nasypán do plastové kapsle nebo zabalen do papíru, parafilmu či teflonové pásky. Poté je zafixován ve slámce, která je připevněna k polykarbonové tyči spojené s pohybovým mechanismem, jak je k vidění na obrázku 4.



Obrázek 4: Uspořádání a fixace vzorku ve slámce a její připevnění k polykarbonové tyči. Převzato z [55].

SQUIDovský magnetometr je indukčního typu. Experimentální uspořádání SQUIDovského magnetometru využívá principu měření rozdílu v magnetické indukci v oblasti prostoru bez vzorku a pak následně se vzorkem. Jakmile je fixovaný materiál (slámka) vložen do měřicí komůrky SQUIDovského magnetometru, je vystaven stanovené intenzitě vnějšího magnetického pole vyvinuté generujícími cívkami. Nastavení této intenzity odpovídá konkrétním požadavkům experimentu a je předem definováno experimentátorem. Skutečnost, že je slámka vložena do měřené oblasti, vyvolá změnu magnetické indukce, jež indukuje proud ve snímací cívce obklopující tuto oblast. Indukovaný proud  $I$  pak teče do vstupní cívky SQUIDovského prstence, čímž vznikne magnetický tok  $\Phi$ , jenž jistým způsobem modeluje kritický proud  $I_c$ . Vzorek je nejdříve zatížen maximální kladnou hodnotou intenzity vnějšího magnetického pole (nezávisle proměnná  $x$ ), při níž se změří magnetizace (závisle proměnná  $y$ ). Poté dochází k procesu postupného snižování intenzity vnějšího magnetického pole až do doby, kdy je dosaženo maximální záporné hodnoty. V průběhu celého procesu je vždy v předem stanovených bodech měřena odpovídající hodnota magnetizace.

Tímto postupem se získá tzv. horní větev hysterézní smyčky. Dolní větev hysterézní smyčky pak obdržíme obdobným způsobem, jen s tím rozdílem, že je vzorek nejdříve zatížen maximální zápornou hodnotou intenzity vnějšího magnetického pole, jenž je postupně navyšována až do doby dosažení maximální kladné hodnoty.



Obrázek 5: Hysterézní smyčka. Body  $M_s$  (saturační magnetizace),  $M_r$  (remanentní magnetizace) a  $H_c$  (koercitivní síla) jasně charakterizují zkoumaný magnetický materiál, nezávisle proměnná  $x$  definuje intenzitu vnějšího magnetického pole, závisle proměnná  $y$  odpovídá měřené magnetizaci. Převzato z [55].

Ve výsledku tak získáme hysterézní smyčku (obrázek 5), která je obecně považována za základní magnetickou charakteristiku zkoumaného materiálu. Proměnná  $x$  představuje intenzitu vnějšího magnetického pole,  $y$  reprezentuje měřenou magnetizaci, bod  $M_s$  představuje saturační magnetizaci, bod  $M_r$  remanentní magnetizaci a bod  $H_c$  tzv. koercitivní sílu. Plocha hysterézní smyčky pak odráží tepelné ztráty při magnetizaci a demagnetizaci materiálu. Na základě šíře hysterézní smyčky jsou magneticky uspořádané materiály klasifikovány do dvou skupin, tj. magneticky tvrdé materiály (široká hysterézní smyčka - permanentní magnety) a magneticky měkké materiály (úzká hysterézní smyčka - transformátorové plechy).



V předložené práci jsme se zabývali analýzou dvou významných oblastí: nejdříve  $\epsilon$ -fází a dále pak  $\gamma$ -fází, potažmo sloučeninami  $\gamma$ -fáze a  $\alpha$ -fáze. Přestože jsou aplikační možnosti i vlastnosti jednotlivých modifikací nanomateriálů oxidu železitého odlišné, k aproximaci naměřených hodnot magnetizace, respektive k aproximaci hysterézních smyček všech fází se používají identické funkce. Jedná se konkrétně o dvě nelineární funkce: Langevinova a Brillouinova, jež svým analytickým průběhem spadají do kategorie sigmoidálních funkcí.

Brillouinova funkce je v obecném tvaru dána funkčním předpisem

$$B(x, \boldsymbol{\theta}) = \theta_1 \cdot \frac{2J + 1}{2J} \cdot \coth \left[ \frac{(2J + 1) \cdot g_J \cdot J \cdot \theta_2 \cdot (x \pm \theta_3)}{2J \cdot k_B \cdot T} \right] - \theta_1 \cdot \frac{1}{2J} \cdot \coth \left[ \frac{g_J \cdot J \cdot \theta_2 \cdot (x \pm \theta_3)}{2J \cdot k_B \cdot T} \right], \quad (1)$$

přičemž proměnná  $(x + \theta_3)$  reprezentuje horní větev, zatímco proměnná  $(x - \theta_3)$  reprezentuje dolní větev hysterézní smyčky.

Obecný tvar Langevinovy funkce je dán funkčním předpisem

$$L(x, \boldsymbol{\theta}) = \theta_1 \cdot \coth \left[ \frac{\theta_2 \cdot (x \pm \theta_3)}{k_B \cdot T} \right] - \theta_1 \cdot \frac{k_B \cdot T}{\theta_2 \cdot (x \pm \theta_3)}, \quad (2)$$

kde opět proměnná  $(x + \theta_3)$ , respektive  $(x - \theta_3)$  reprezentuje horní, respektive dolní větev hysterézní smyčky. Neznámý vektorový parametr  $\boldsymbol{\theta} = (\theta_1, \theta_2, \theta_3)^T$  odpovídá fyzikálním konstantám  $(M_S, M_R, H_C)$ , jež jednoznačně charakterizují konkrétní materiál (obrázek 5). Proměnná  $x$  představuje intenzitu vnějšího magnetického pole,  $k_B$  je Boltzmannova konstanta<sup>3</sup>,  $T$  je teplota,  $J$  je celkový moment hybnosti magneticky aktivního atomu/iontu a  $g_J$  je Landeho faktor. V situaci, kdy  $(x + \theta_3) = 0$ , respektive

<sup>3</sup>Boltzmannova konstanta  $k_B = (1,38064852 \pm 0,00000079) \times 10^{-23} J \cdot K^{-1}$  charakterizuje vztah mezi teplotou a energií plynu. Vyjadřuje, kolik energie je potřeba k zahřátí jedné částice ideálního plynu o jeden kelvin.

$(x - \theta_3) = 0$  dostáváme následující řešení. Označme

$$L(x, \boldsymbol{\theta}) = \theta_1 \cdot \coth \left[ \underbrace{\frac{\theta_2 \cdot (x \pm \theta_3)}{k_B \cdot T}}_c \right] - \theta_1 \cdot \underbrace{\frac{k_B \cdot T}{\theta_2 \cdot (x \pm \theta_3)}}_{1/c}.$$

Ze znalosti

$$\coth(c) = \frac{\cosh(c)}{\sinh(c)} = \frac{e^c + e^{-c}}{e^c - e^{-c}}$$

plyne rozvojem v řady:

$$\begin{aligned} \lim_{x \rightarrow 0^+} L(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}) &= \lim_{x \rightarrow 0^+} \theta_1 \cdot \left( \frac{1 + \frac{x}{1!} + \frac{x^2}{2!} + \frac{x^3}{3!} + \dots + 1 - \frac{x}{1!} + \frac{x^2}{2!} - \frac{x^3}{3!} + \dots - \frac{1}{x} \right) = \\ &= \lim_{x \rightarrow 0^+} \theta_1 \cdot \left( \frac{2 + 2\frac{x^2}{2!} + 2\frac{x^4}{4!} + \dots}{2x + 2\frac{x^3}{3!} + 2\frac{x^5}{5!} + \dots} - \frac{1}{x} \right) = \\ &= \lim_{x \rightarrow 0^+} \theta_1 \cdot \left( \frac{1 + \frac{x^2}{2!} + \frac{x^4}{4!} + \dots}{x + \frac{x^3}{3!} + \frac{x^5}{5!} + \dots} - \frac{1}{x} \right) = \\ &= \lim_{x \rightarrow 0^+} \theta_1 \cdot \left( \frac{x + \frac{x^3}{2!} + \frac{x^5}{4!} + \dots - x - \frac{x^3}{3!} - \frac{x^5}{5!} - \dots}{x \left( x + \frac{x^3}{3!} + \frac{x^5}{5!} + \dots \right)} \right) = \\ &= \lim_{x \rightarrow 0^+} \theta_1 \cdot \left( \frac{\frac{x^3}{2!} + \frac{x^5}{4!} + \dots - \frac{x^3}{3!} - \frac{x^5}{5!} - \dots}{x^2 + \frac{x^4}{3!} + \frac{x^6}{5!} + \dots} \right) \\ \lim_{x \rightarrow 0^-} L(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}) &= \lim_{x \rightarrow 0^-} \theta_1 \cdot \left( \frac{\frac{x^3}{2!} + \frac{x^5}{4!} + \dots - \frac{x^3}{3!} - \frac{x^5}{5!} - \dots}{x^2 + \frac{x^4}{3!} + \frac{x^6}{5!} + \dots} \right). \end{aligned}$$

Užitím L'Hospitalova pravidla ve výsledku dostáváme:

$$\lim_{x \rightarrow 0^+} L(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}) = \lim_{x \rightarrow 0^-} L(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}) = \frac{0}{2} = 0.$$

Lze dokázat (kapitola 5.1), že Langevinova funkce je limitním případem funkce Brillouinovy v případě, kdy  $J = \infty$ . Vhodnost užití jedné z funkcí je u konkrétního materiálu dána mimo jiné výskytem kvantově-mechanických jevů [1], kdy v pozitivním případě je k aproximaci užívána právě funkce (1). Výše uvedené funkce se prolínají celou praktickou částí této disertační práce, která je výústěním několikaletého výzkumu zaměřeného na statistickou analýzu magnetického chování nanomateriálů oxidu železitého. Konstrukce funkčního statistického aparátu je postavena na teorii regresních modelů a s ní spojenou teorií optimálního návrhu experimentu, které uvedeme v následujících kapitolách.

## 0.2. Současný stav řešené problematiky

Optimální návrh experimentu v modelu definovaném sigmoidální funkcí nepatří k výrazně probádaným oblastem. Tématiku optimálního návrhu experimentu u vybraných růstových funkcí je možné najít například v [10], [25] a [29], kde je často zohledňována i robustnost a efektivnost takového návrhu vzhledem k variabilitě neznámých nelineárních parametrů konkrétního modelu. Ve většině případů se autoři zaobírají  $D$ -kriteriální funkcí, jakožto nejčastěji užívaným kritériem optimality. Svou podstatou je našemu výzkumu relativně příbuzná práce [11], ve které se autoři zaměřili na vzájemné porovnání růstových funkcí z vybrané třídy růstových regresních modelů definovaných na intervalu  $X = [0, t]$  (viz. obrázek 6). První dvojici tvoří exponenciální regresní model

$$\eta(x, \boldsymbol{\theta}) = a - be^{(-\lambda x)} + \epsilon, \quad (3)$$

který je porovnáván s Weibullovým regresním modelem

$$\eta(x, \boldsymbol{\theta}) = a - be^{(-\lambda x)^h} + \epsilon, \quad (4)$$

kde  $\eta(x, \boldsymbol{\theta})$  je známá nelineární funkce proměnné  $x$ ,  $\boldsymbol{\theta} = (a, b, \lambda)^T$ , respektive  $\boldsymbol{\theta} = (a, b, \lambda, h)^T$  je neznámý vektorový parametr a  $\epsilon$  je neznámá chyba měření. Druhou

dvojici růstových funkcí pak zastupuje logistický regresní model

$$\eta(x, \boldsymbol{\theta}) = \frac{a}{1 + be^{(-\lambda x)}} + \epsilon, \quad (5)$$

jenž je srovnávám s Richardsoým regresním modelem

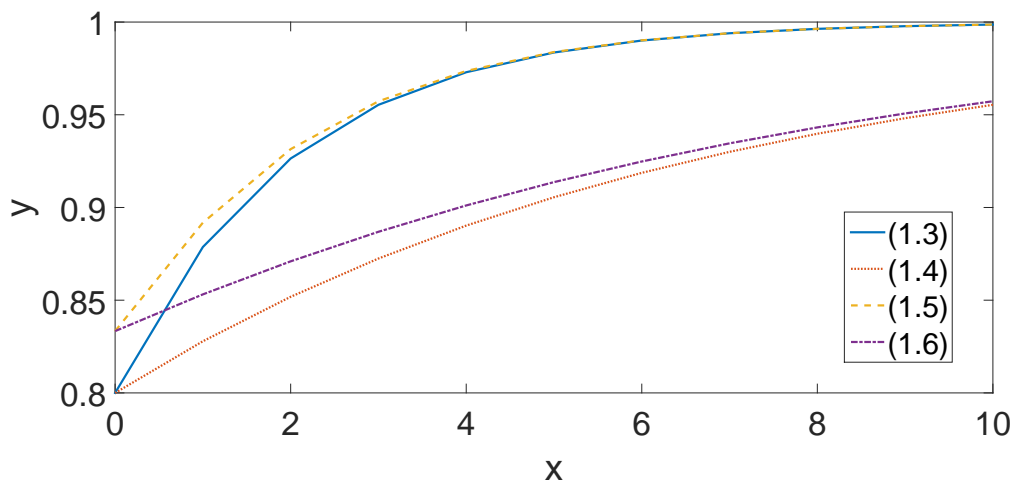
$$\eta(x, \boldsymbol{\theta}) = \frac{a}{1 + be^{(-\lambda x)^h}} + \epsilon. \quad (6)$$

Cílem práce [11] je konstrukce takového optimálního návrhu experimentu pro modely (3) a (4), respektive (5) a (6), který splní následující kritéria:

1. Možnost testovat hypotézy  $H_0 : h = 1$  vs.  $H_1 : h \neq 1$  v rozšířených modelech (4) a (6).
2. Je dostatečně efektivní pro odhad parametrů ve všech uvažovaných modelech.
3. Je dostatečně robustní ve smyslu variability nelineárních parametrů v regresních modelech.

Za tímto účelem jsou k optimalizaci experimentu použity  $D$  a  $D_1$  – kritériální funkce, kdy konkrétně v tomto případě je  $D_1$ –optimalita speciálním případem  $c$ –optimality, který je pomocí systému Čebyševových funkcí transformován na dvojrozměrný optimalizační problém. V případě ani jednoho zmiňovaného kritéria se v práci [11] nepodařilo problém vyřešit analyticky. Protože struktura námi analyzovaných modelů (1) a (2) je ještě složitější nežli v článku [11] studovaný systém regresních funkcí, soustředili jsme se i my především na popis kvalitativních vlastností problému a výpočty optimálních návrhů experimentu realizujeme numericky.

Specificky optimálním návrhem experimentu v modelu definovaném sigmoidální funkcí aproximující hysterézní smyčku se doposud podrobně nezabývali žádní autoři. Protože optimalizace procesu měření magnetizace sloučenin nanomateriálů je náplní



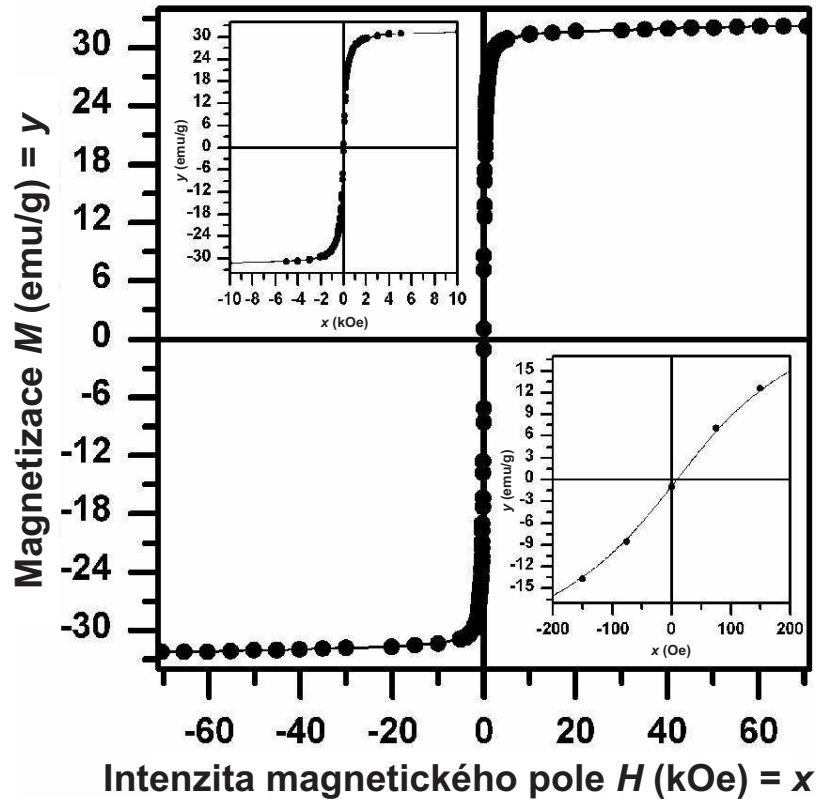
Obrázek 6: Ukázka funkčního průběhu definovaných modelů na intervalu  $X = [0, 10]$  pro hodnoty parametrů  $a = 1$ ,  $b = 0.2$ ,  $\lambda = 0.5$  a  $h = 0.3$ .

našeho výzkumu už několik let, prezentovali jsme doposud získané výsledky na konferenci NANOCON [58, 59] v rámci konferenčních sborníků a formou publikací ve vědeckých časopisech.

První publikace [57] je zaměřena na konstrukci  $D$ -optimálního návrhu měření pro model Langevinovy funkce v situaci superparamagnetických hysterézních smyček. Fyzikálním projevem superparamagnetismu je nabývání identických hodnot magnetizace  $y$  při měření horní (tj. proces postupného poklesu intenzity vnějšího magnetického pole  $x$  z maximálně kladné hodnoty k maximálně záporné hodnotě) a dolní (tj. proces postupného růstu intenzity vnějšího magnetického pole  $x$  z maximálně záporné hodnoty k maximálně kladné hodnotě) větve hysterézní smyčky, která navíc prochází počátkem souřadnicového systému (obrázek 7). V důsledku toho má plocha mezi horní a dolní větví hysterézní smyčky nulovou hodnotu a obecný tvar funkce (2) má redukovaný počet neznámých parametrů na  $\boldsymbol{\theta} = (\theta_1, \theta_2)^T$ , tj.

$$L(x, \theta) = \theta_1 \cdot \coth\left(\frac{\theta_2 \cdot x}{k_B \cdot T}\right) - \theta_1 \cdot \frac{k_B \cdot T}{\theta_2 \cdot x}.$$

Ve vztahu k požadavkům fyzikální aplikace jsme se v této práci zaměřili na konstrukci D-optimálního návrhu měření za účelem minimalizace objemu konfidenčního elipsoidu sestrojeného kolem hodnot odhadů neznámého vektorového parametru  $\theta$ .



Obrázek 7: Hysterézní smyčka v superparamagnetickém stavu. Nezávisle proměnná  $x$  definuje intenzitu vnějšího magnetického pole, závisle proměnná  $y$  odpovídá měřené magnetizaci. Převzato z [55].

V další práci [60] jsme analyzovali oba zmíněné modely (1) a (2) pro potřeby aproximace hysterézních smyček nanomateriálů  $\epsilon$ - $\text{Fe}_2\text{O}_3$  fáze. Z požadavků fyzikální

aplikace bylo k optimalizaci měřicího procesu opět použito kritérium  $D$ -optimality, kdy jsme v důsledku variability nelineárních regresních parametrů následně přistoupili ke konstrukci maximin  $D$ -efektivních návrhů experimentu v modelu Langevin i Brillouin. Obsahově je právě tato publikace náplní kapitoly 3 této práce, kde se jí budeme zabývat podrobně.

Tato disertační práce je založena na následujících vědeckých článcích, které byly publikovány během mého Ph.D. studia:

- **Tučková M.**, Tuček P., Tuček J. and Kubáček L. (2011). Search for Optimal Way to Precisely Evaluate Magnetic Response of Iron-Oxide-Based Nanomaterials - A New Statistically-Based Approach. Log-ratio approach in curve fitting for concentration-response experiments. *Sborník z konference NANOCON 2010*, 2nd International Conference, 478–484.
- Tuček P., **Tučková M.**, Fišerová E., Tuček J. and Kubáček L. (2012). Design of experiment for measurement of Langevin function. *Measurement Science Review* **12**, 121–127.
- **Tučková M.**, Tuček P., Tuček J. and Kubáček L. (2012). Experiment Design of Hysteresis Loop Measurements of Nanosized  $\epsilon$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> – A Statistically – based Approach Towards Precise Evaluation of  $\epsilon$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Hysteresis Loop. *Sborník z konference NANOCON 2011*, 3rd International Conference, 218–225.
- **Tučková M.**, Harman R., Tuček P. and Tuček J. (2014). Design of Experiment for Hysteresis Loops Measurement. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, Volume 368, 64–69.

# Kapitola 1

## NELINEÁRNÍ REGRESNÍ MODEL

Regresní modely, jakožto statistický aparát, jsou jedním z nosných pilířů aplikovaného statistického výzkumu. S jejich pomocí je možné popsat, analyzovat, modelovat či předpovídat chování přímo pozorovatelných i odhadovaných proměnných a z toho následně vyvozovat závěry. Lineárním regresním modelům jsou věnovány například knihy [45], [21] a [49]. Problematika nelineárních regresních modelů je zpracována například v [5], [48] a [39]. Vzhledem k nelineární struktuře regresních modelů (1) a (2) se dále zaměříme právě na tuto oblast statistické analýzy.

Uvažujme vektor bodů  $\mathbf{x} = (x_1, \dots, x_s)^T$ , ve kterých bylo realizováno měření, jehož výstupem je observační vektor  $\mathbf{y}$  s náhodnými veličinami  $y_i$ , kde  $i = 1, \dots, s$ . Platí  $x_i \in X$ , kde  $X$  reprezentuje  $n$  prvkovou množinu experimentálních bodů, ve kterých je možné měření vykonat. Dále nechť  $\boldsymbol{\theta} = (\theta_1, \dots, \theta_m)^T$ ,  $\boldsymbol{\theta} \in \Theta \subseteq R^m$  je vektor cílových, nepřímo měřitelných parametrů, jehož neznámé hodnoty se snažíme odhadnout a navíc předpokládáme, že  $\text{int}(\Theta) \neq \emptyset$  a  $\Theta \subset \overline{\text{int}(\Theta)}$ . Po známé nelineární funkci parametrů  $\eta(x, \boldsymbol{\theta}) : \Theta \rightarrow R^s$  požadujeme, aby měla pro všechny  $x \in X$  spojitě první i druhé derivace na  $\text{int}(\Theta)$ . Společně pak dostáváme nelineární regresní model

$$\mathbf{y} = \eta(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}) + \boldsymbol{\varepsilon}, \tag{1.1}$$



kde nepozorovatelný vektor  $\boldsymbol{\varepsilon} = (\varepsilon_1, \dots, \varepsilon_s)^T$  reprezentuje normálně rozdělené, nekorrelované chyby měření se střední hodnotou 0 a variancí  $\boldsymbol{\Sigma} = \sigma^2 \cdot \mathbf{V}$ , přičemž  $\sigma^2$  je parametr disperze a  $\mathbf{V}$  je známá pozitivně definitní matice. Užitím MNC obdržíme odhad  $\hat{\boldsymbol{\theta}}$  neznámého parametru  $\boldsymbol{\theta}$

$$\hat{\boldsymbol{\theta}} = \arg \min_{\boldsymbol{\theta} \in \Theta} [\mathbf{y} - \boldsymbol{\eta}(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta})]^T \mathbf{V}^{-1} [\mathbf{y} - \boldsymbol{\eta}(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta})], \quad (1.2)$$

pro který platí následující jednoduché tvrzení.

**Věta 1.0.1.** *Jestliže mají chyby v modelu (1.1) sdruženě normální rozdělení, pak je odhad (1.2) parametru  $\boldsymbol{\theta}$  získaný MNC maximálně věrohodný.*

## 1.1. Linearizace nelineárního regresního modelu

Stanovení odhadu  $\hat{\boldsymbol{\theta}}$  parametru  $\boldsymbol{\theta}$  v nelineárním regresním modelu je často obtížný problém, který je možné částečně zjednodušit linearizací. Tím problematiku převedeme na hledání odhadu  $\hat{\boldsymbol{\theta}}$  v lineárním modelu založeném na přibližné hodnotě  $\boldsymbol{\theta}^0$ , kde  $\boldsymbol{\theta}^0 \in \text{int}(\Theta)$ , o které předpokládáme, že je dostatečně blízko skutečné hodnotě  $\boldsymbol{\theta}^*$  parametru  $\boldsymbol{\theta}$ . Linearizaci provedeme rozvojem do Taylorovy řady

$$\eta(x, \boldsymbol{\theta}) \approx \eta(x, \boldsymbol{\theta}^0) + \frac{\partial \eta(x, \boldsymbol{\theta}^0)}{\partial \boldsymbol{\theta}^T} (\boldsymbol{\theta} - \boldsymbol{\theta}^0) + \frac{1}{2} (\boldsymbol{\theta} - \boldsymbol{\theta}^0)^T \frac{\partial^2 \eta(x, \boldsymbol{\theta}^0)}{\partial \boldsymbol{\theta}^T \partial \boldsymbol{\theta}} (\boldsymbol{\theta} - \boldsymbol{\theta}^0) + \dots,$$

kde zanedbáme členy druhého a vyšších řádů. Dostáváme linearizovaný regresní model

$$\mathbf{y} = \boldsymbol{\eta}(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}^0) + \frac{\partial \boldsymbol{\eta}(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}^0)}{\partial \boldsymbol{\theta}^T} \cdot (\boldsymbol{\theta} - \boldsymbol{\theta}^0) + \boldsymbol{\varepsilon},$$

neboli

$$\mathbf{y}^0 = \mathbf{F}^0 (\boldsymbol{\theta} - \boldsymbol{\theta}^0) + \boldsymbol{\varepsilon}, \quad (1.3)$$

při označení  $\mathbf{y}^0 = \mathbf{y} - \eta(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}^0)$  a  $\mathbf{F}^0 = \frac{\partial \eta(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}^0)}{\partial \boldsymbol{\theta}^T}$ . Jestliže  $\text{rank}(\mathbf{F}^0) = m$ , pak pro odhad neznámého parametru  $\boldsymbol{\theta}$  platí

$$\hat{\boldsymbol{\theta}} = \delta \hat{\boldsymbol{\theta}} + \boldsymbol{\theta}^0,$$

kde  $\delta \hat{\boldsymbol{\theta}} = [(\mathbf{F}^0)^T \mathbf{V}^{-1} \mathbf{F}^0]^{-1} (\mathbf{F}^0)^T \mathbf{V}^{-1} \mathbf{y}^0$ . Obdobně se linearizace projeví i ve stanovení variance získaného odhadu neznámého parametru, kdy platí

$$\text{Var} [\delta \hat{\boldsymbol{\theta}}] = \sigma^2 [(\mathbf{F}^0)^T \mathbf{V}^{-1} \mathbf{F}^0]^{-1}. \quad (1.4)$$

V další části se budeme zabývat asymptotickou normalitou odhadu MNČ, v důsledku které výraz (1.4) aproximuje  $\text{Var} [\hat{\boldsymbol{\theta}}]$  v původním modelu (1.1).

## 1.2. Konzistence a asymptotická normalita odhadu

Pro další účely budeme uvažovat narůstající posloupnost nelineárních regresních modelů tvaru

$$y_i = \eta(x_i, \boldsymbol{\theta}) + \epsilon_i, \quad i = 1, \dots, N \quad (1.5)$$

pro  $N = N_0, N_0 + 1, \dots$ . Předpokládejme  $E[\epsilon_i] = 0$ ,  $\text{Var}[\epsilon_i] = \sigma^2$  a  $\epsilon_i$ ,  $i = 1, \dots$  nezávislé. Dále označme:  $N(x)$ <sup>1</sup> počet prvních  $N$  měření v bodě  $x$  při platnosti modelu (1.5);  $\xi$  pravděpodobnostní míru na  $X$ ;  $\boldsymbol{\theta}^*$  skutečnou hodnotu parametru  $\boldsymbol{\theta}$ . Nechť:

- $x_i \in X$ , kde  $X$  je konečná množina,
- relativní četnost  $\frac{N(x)}{N}$  má pro každé  $x \in X$  limitu  $\lim_{N \rightarrow \infty} \frac{N(x)}{N} = \xi(x) > 0$ ,

---

<sup>1</sup> $N(x)$  nezávisí pouze na  $x$ , ale také na  $N$ , avšak kvůli jednoduchosti nepoužíváme značení, které by explicitně poukazovalo na tuto závislost.

- $\widehat{\boldsymbol{\theta}}^{(N)} = \arg \min_{\boldsymbol{\theta} \in \Theta} \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N [y_i - \eta(x_i, \boldsymbol{\theta})]^2$ , přičemž pro  $N \geq N_0$  je  $\widehat{\boldsymbol{\theta}}^{(N)}$  určený jednoznačně.

Při dodržení těchto předpokladů platí následující tvrzení.

**Věta 1.2.1.** (*O konzistenci.*) *Nechť  $\Theta$  je kompaktní množina,  $\eta(x, \boldsymbol{\theta})$  je spojitá pro každé  $x \in X$  a necht'  $\boldsymbol{\theta}^*$  je jediné minimum  $\sum_{x \in X} [\eta(x, \boldsymbol{\theta}^*) - \eta(x, \boldsymbol{\theta})]^2 \xi(x)$ . Potom pro  $N \rightarrow \infty$*

$$\widehat{\boldsymbol{\theta}}^{(N)} \xrightarrow{s.v.} \boldsymbol{\theta}^*,$$

$$\frac{1}{N - m} \sum_{i=1}^s [y_i - \eta(x_i, \widehat{\boldsymbol{\theta}}^{(N)})]^2 \xrightarrow{s.v.} \sigma^2.$$

**Důkaz:** Viz. [40].

**Věta 1.2.2.** (*O asymptotické normalitě.*) *Nechť  $\Theta$  je kompaktní množina,  $\eta(x, \boldsymbol{\theta})$  je spojitá pro každé  $x \in X$ ,  $\boldsymbol{\theta}^*$  je jediné minimum  $\sum_{x \in X} [\eta(x, \boldsymbol{\theta}^*) - \eta(x, \boldsymbol{\theta})]^2 \xi(x)$ ,  $\boldsymbol{\theta}^* \in \text{int}(\Theta)$ ,  $\frac{\partial \eta(x, \boldsymbol{\theta})}{\partial \theta_i}$  a  $\frac{\partial^2 \eta(x, \boldsymbol{\theta})}{\partial \theta_k \partial \theta_l}$  jsou spojitě pro každé  $x \in X$ ,  $\boldsymbol{\theta} \in \text{int}(\Theta)$  a pro každé  $i, k, l$ . Necht' matice*

$$\mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta}) = \sum_{x \in X} \xi(x) \frac{\partial \eta(x, \boldsymbol{\theta})}{\partial \boldsymbol{\theta}} \frac{\partial \eta(x, \boldsymbol{\theta})}{\partial \boldsymbol{\theta}^T},$$

*kteřou nazýváme informační matice, je regulární v bodě  $\boldsymbol{\theta} = \boldsymbol{\theta}^*$ . Potom*

$$\sqrt{N} \left( \widehat{\boldsymbol{\theta}}^{(N)} - \boldsymbol{\theta}^* \right) \xrightarrow{d} \boldsymbol{\nu}, \text{ kde } \boldsymbol{\nu} \sim N(\mathbf{0}, \sigma^2 \mathbf{M}^{-1}(\xi, \boldsymbol{\theta}^*)). \quad (1.6)$$

**Důkaz:** Viz. [40].

Je-li  $N$  dostatečně velké, pak přibližně platí

$$\widehat{\boldsymbol{\theta}}^{(N)} \sim N \left( \boldsymbol{\theta}^*, \frac{\sigma^2}{N} \mathbf{M}^{-1}(\xi, \boldsymbol{\theta}^*) \right).$$

Tedy odhad  $\hat{\boldsymbol{\theta}}^{(N)}$  je asymptoticky nevychýlený a kvalitu experimentálního návrhu tak určuje jeho kovarianční matice  $\frac{\sigma^2}{N}\mathbf{M}^{-1}(\xi, \boldsymbol{\theta}^*)$ . V případě nelineárních regresních modelů však skutečnou hodnotu  $\boldsymbol{\theta}^*$  parametru  $\boldsymbol{\theta}$  neznáme. Tento problém souvisí i s numerickým výpočtem odhadu  $\hat{\boldsymbol{\theta}}$  neznámého parametru  $\boldsymbol{\theta}$ , neboť výpočetní algoritmy často závisí na volbě počátečního řešení  $\boldsymbol{\theta}^1$  iteračního procesu. Proto je vhodné, aby  $\boldsymbol{\theta}^1$  bylo dostatečně blízko skutečné hodnotě  $\boldsymbol{\theta}^*$  parametru  $\boldsymbol{\theta}$ . V našem případě jsme k numerickým výpočtům použili známou Gauss-Newtonovu metodu, která je nejčastěji užívána k hledání odhadu neznámého parametru v nelineárním regresním modelu pomocí MNČ. Abychom zvýšili pravděpodobnost nalezení globálního optima, používali jsme také tzv. metodu mnohonásobného náhodného výběru počátečního řešení.

### 1.3. Oblast spolehlivosti pro parametr $\boldsymbol{\theta}$

Oblastí spolehlivosti pro parametr  $\boldsymbol{\theta}$  rozumíme takovou náhodnou množinu  $O(\mathbf{y})$  s náhodnými hranicemi v  $R^m$ , která s požadovanou pravděpodobností  $(1 - \alpha)$  pokryje skutečnou hodnotu parametru  $\boldsymbol{\theta}^*$ , tj.

$$\forall_{\boldsymbol{\theta}} P_{\boldsymbol{\theta}} \{ \boldsymbol{\theta} \in O(\mathbf{y}) \} = 1 - \alpha.$$

Množina  $O(\mathbf{y})$  poskytuje geometrickou informaci o přesnosti odhadu a možné poloze skutečného parametru  $\boldsymbol{\theta}^*$ . Pro její stanovení je vhodné uvést pomocné lemma.

**Lemma 1.3.1.** *Nechť  $\mathbf{y} \sim N_s(\boldsymbol{\mu}, \sigma^2\mathbf{V})$ , kde  $\mathbf{V}$  je regulární matice. Potom platí*

$$\frac{1}{\sigma^2}(\mathbf{y} - \boldsymbol{\mu})^T \mathbf{V}^{-1}(\mathbf{y} - \boldsymbol{\mu}) \sim \chi_s^2,$$

kde  $\chi_s^2$  je chí-kvadrát rozdělení pravděpodobnosti s počtem stupňů volnosti  $s$ .

**Důkaz:** Plyne ze základních tvrzení o lineární transformaci normálně rozděleného náhodného vektoru a z definice centrálního chí-kvadrát rozdělení.

Existuje několik možností jak zkonstruovat oblast spolehlivosti. My využijeme skutečnosti, že máme k dispozici dostatečné množství realizovaných měření, abychom definovali asymptotický elipsoid spolehlivosti. Uplatníme přitom předpoklad nezávislosti měření tj.  $\Sigma = \sigma^2 \cdot \mathbf{V} = \sigma^2 \cdot \mathbf{I}$  a větu (1.2.2) o asymptotické normalitě odhadu. V situaci, kdy známe hodnotu parametru disperze  $\sigma^2$ , dostáváme oblast spolehlivosti

$$O(\mathbf{y}) = \left\{ \boldsymbol{\theta} \in \Theta : (\widehat{\boldsymbol{\theta}} - \boldsymbol{\theta})^T N \cdot \mathbf{M}(\xi, \widehat{\boldsymbol{\theta}}) (\widehat{\boldsymbol{\theta}} - \boldsymbol{\theta}) \leq \sigma^2 \chi_m^2(1 - \alpha) \right\},$$

kde  $N$  je celkový počet měření,  $\mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta}) = \sum_{x \in X} \xi(x) \frac{\partial \eta(x, \boldsymbol{\theta})}{\partial \boldsymbol{\theta}} \frac{\partial \eta(x, \boldsymbol{\theta})}{\partial \boldsymbol{\theta}^T}$  je regulární informační matice, přičemž  $\xi(x) = \frac{N(x)}{N}$ ,  $N(x) = |\{i \in \{1, \dots, N\} : x_i = x\}|$  pro  $x \in X$  a  $\chi_m^2(1 - \alpha)$  je  $(1 - \alpha)$  kvantil náhodné veličiny s chí-kvadrát rozdělením s počtem stupňů volnosti  $m$ . Jestliže hodnota parametru disperze  $\sigma^2$  není známá, stanovíme její odhad ze vztahu

$$s^2 = \frac{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N [y_i - \eta(x_i, \widehat{\boldsymbol{\theta}})]^2}{N - m}$$

a potom pro oblast spolehlivosti platí

$$O(\mathbf{y}) = \left\{ \boldsymbol{\theta} \in \Theta : (\widehat{\boldsymbol{\theta}} - \boldsymbol{\theta})^T N \cdot \mathbf{M}(\xi, \widehat{\boldsymbol{\theta}}) (\widehat{\boldsymbol{\theta}} - \boldsymbol{\theta}) \leq m s^2 F_{m, N-m}(1 - \alpha) \right\},$$

kde  $F_{m, N-m}(1 - \alpha)$  je  $(1 - \alpha)$  kvantil náhodné veličiny s Fisherovo-Snedecorovým rozdělením o  $m$  a  $N - m$  stupních volnosti.

Informační matice  $\mathbf{M}(\xi, \widehat{\boldsymbol{\theta}})$  patrně závisí na matici  $\mathbf{F}$  (resp.  $\mathbf{F}^0$  v případě linearizovaného regresního modelu), která je definována body  $x_i \in X$  volenými experimentátorem. Proto je zřejmé, že tvar a velikost oblasti spolehlivosti  $O(\mathbf{y})$  je možné ovlivnit výběrem návrhu experimentu.

## Kapitola 2

# OPTIMÁLNÍ NÁVRH REGRESNÍHO EXPERIMENTU

Přestože je teorie optimálního návrhu experimentu relativně mladou statistickou disciplínou, stala se náplní mnoha vědeckých prací. Ve své době průlomovou byla kniha Valerii V. Fedorov [14], která je souhrnem teoretických poznatků doplněných o výpočetní algoritmy. Více teoreticky zaměřené jsou například knihy Andreje Pázmana [38] a Friedricha Pukelsheima [43]. V knize [33] se autor Douglas C. Montgomery zaměřuje spíše na analýzu experimentálních dat nežli na konstrukci optimálního návrhu experimentu. Populární je i práce autorského kolektivu Anthony C. Atkinson, Alexander N. Donev a Randall D. Tobias [2], která nabízí strukturovaný přehled teorie optimálního navrhování experimentů doplněný o ukázkové příklady a výpočetní algoritmy.

Za úspěšnou realizací optimálního návrhu experimentu stojí aparát, který je tvořen několika fázemi [2].

1. *Pozadí experimentu.* Naplnění cílů experimentu je podmíněno jejich přesným definováním. Proto je nutné, aby měl experimentátor jasnou představu o cíli experimentu a mohl tak vytěžit maximum z dostupných apriorních informací.
2. *Volba parametrů.* Definování cílových parametrů, jejichž odhady hodnot chceme

realizací optimálního experimentu získat, je stěžejní fází procesu. Pokud jsou cílové parametry přímo měřitelné, je tato práce relativně snadná. V praxi často není možné cílové parametry měřit přímo, proto se jejich neznámé hodnoty snažíme odhadnout na základě dostatečného množství jiných přímo měřitelných proměnných, jenž jsou s cílovými parametry svázány známým funkčním vztahem.

3. *Volba modelu.* Optimální návrh experimentu je závislý na volbě regresního modelu. V nejširším pojetí lze regresní modely rozdělit, vzhledem k definované funkci parametrů, do dvou tříd: lineární a nelineární. Dále můžeme modely charakterizovat například podle faktoru závislosti či nezávislosti jednotlivých měření, podle definovaných či nedefinovaných omezení vztahujících se k počtu a struktuře měření atd. Situace, ve které není definovaný přesný analytický tvar regresního modelu, v důsledku čehož je třeba najít dostatečně robustní alternativní návrh, je popsána například v práci [64].
4. *Volba kriteriální funkce.* Přesnost odhadů hodnot neznámých (cílových) parametrů, odhad funkce neznámých parametrů, diskriminace mezi dvěma konkurenčními modely [3] a další požadavky udávané konkrétním experimentem mají řešení v optimálně zvolené kriteriální funkci, jejíž základní formy budou uvedeny dále v práci.
5. *Volba návrhu experimentu.* Často existuje několik variant řešení procesu optimalizace konkrétního typu experimentu. Vyskytují se však i situace, kdy existuje jediná možnost optimalizace daného experimentu a to například z důvodu předem definovaných ohraničení (časových, finančních atd.) [17].

Z výše popsaného schématu je patrné, že před samotnou realizací experimentu je nutné promyslet si důkladně jeho jednotlivé fáze, aby bylo možné maximalizovat informační hodnotu tohoto experimentu. Nyní přejdeme k definování základních pojmů

a tvrzení, kdy nejdříve budeme uvažovat třídu lineárních regresních modelů a následně třídu modelů nelineárních.

## 2.1. Navrhování experimentu v lineárním modelu

Nechť  $X$  je  $n$  prvková množina experimentálních bodů,  $\mathbf{x} = (x_1, \dots, x_s)^T$  je  $s$ -rozměrný vektor vybraných bodů měření tj.  $x_i \in X$  a  $\boldsymbol{\theta} = (\theta_1, \dots, \theta_m)^T$  je  $m$ -rozměrný vektor cílových parametrů. Dále nechť  $\mathbf{y} = (y_1, \dots, y_s)^T$  reprezentuje vektor pozorování, kde  $y_i = \mathbf{f}^T(x_i)\boldsymbol{\theta} + \epsilon_i$  je výsledek pokusu realizovaného v bodě  $x_i \in X$  při zobrazení  $\mathbf{f} : x_i \in X \rightarrow \mathbf{f}(x_i) \in R^m$ . Současně nadále platí předpoklad nezávislosti jednotlivých měření  $y_i$ . Pak je možné vyjádřit celý experiment ve tvaru lineárního regresního modelu

$$\mathbf{y} = \mathbf{F}\boldsymbol{\theta} + \boldsymbol{\varepsilon}, \quad (2.1)$$

kde  $\boldsymbol{\varepsilon} = (\epsilon_1, \dots, \epsilon_s)^T$  reprezentuje vektor chyb měření pro který:  $E[\boldsymbol{\varepsilon}] = \mathbf{0}$  a  $\text{Var}[\boldsymbol{\varepsilon}] = \boldsymbol{\Sigma} = \sigma^2 \cdot \mathbf{V}$ , přičemž parametr  $\sigma^2$  je parametr disperze a matice  $\mathbf{V}$  je v důsledku nezávislosti měření diagonální. Matice plánu  $\mathbf{F}$  vyjadřující lineární vztah mezi vektorovým parametrem  $\boldsymbol{\theta}$  a observačním vektorem  $\mathbf{y}$  má strukturu

$$\mathbf{F} = \begin{pmatrix} \mathbf{f}^T(x_1) \\ \vdots \\ \mathbf{f}^T(x_s) \end{pmatrix}$$

a vždy předpokládáme, že  $\text{rank}(\mathbf{F}) = m$ .

**Věta 2.1.1.** *Odhad  $\hat{\boldsymbol{\theta}}$  neznámého parametru  $\boldsymbol{\theta}$  získaný MNČ v modelu (2.1) je tvaru*

$$\hat{\boldsymbol{\theta}} = \arg \min_{\boldsymbol{\theta} \in R^m} (\mathbf{y} - \mathbf{F}\boldsymbol{\theta})^T \mathbf{V}^{-1} (\mathbf{y} - \mathbf{F}\boldsymbol{\theta}) = (\mathbf{F}^T \mathbf{V}^{-1} \mathbf{F})^{-1} \mathbf{F}^T \mathbf{V}^{-1} \mathbf{y} \quad (2.2)$$

*a pro jeho varianci platí*

$$\text{Var}[\hat{\boldsymbol{\theta}}] = \sigma^2 (\mathbf{F}^T \mathbf{V}^{-1} \mathbf{F})^{-1}. \quad (2.3)$$



**Důkaz:** Viz. [30].

**Věta 2.1.2.** (*Gauss-Markov*). *Nechť  $\mathbf{h} \in \mathcal{M}(\mathbf{F}^T) = \mathcal{M}(\mathbf{M})$  a mějme odhadnutelnou funkci  $\mathbf{h}^T \boldsymbol{\theta}$ . Potom minimální možná variance lineárního nevychýleného odhadu pro  $\mathbf{h}^T \boldsymbol{\theta}$  je*

$$\begin{aligned} \min_{\substack{\mathbf{l} \in R^s, c \in R: \\ \forall \boldsymbol{\theta} \mathbf{E}[\mathbf{l}^T \mathbf{y} + c] = \mathbf{h}^T \boldsymbol{\theta}}} \text{Var} [\mathbf{l}^T \mathbf{y} + c] &= \sigma^2 \max_{\boldsymbol{\alpha} \in R^m, \mathbf{M}\boldsymbol{\alpha} \neq 0} \frac{(\mathbf{h}^T \boldsymbol{\alpha})^2}{\boldsymbol{\alpha}^T \mathbf{M} \boldsymbol{\alpha}} = \\ &= \sigma^2 \mathbf{h}^T \mathbf{M}^- \mathbf{h} = \\ &= \text{Var} [\mathbf{h}^T \hat{\boldsymbol{\theta}}], \end{aligned} \quad (2.4)$$

kde  $\hat{\boldsymbol{\theta}}$  je libovolné řešení (2.2) a  $\mathbf{M}^-$  je libovolná  $g$ -inverze matice  $\mathbf{M} = \mathbf{F}^T \mathbf{V}^{-1} \mathbf{F}$ .

**Důkaz:** Viz. [40].

Gauss-Markovova věta platí, ať mají chyby měření  $\varepsilon$  jakékoliv rozdělení pravděpodobnosti s konečnou disperzí. Avšak jakmile mají chyby měření normální rozdělení pravděpodobnosti, pak je odhad (2.2) nejlepší lineární nevychýlený odhad, tj. BLUE (důkaz tohoto tvrzení je uveden např. v [38]).

Optimální návrh experimentu dává odpověď na otázku, ve kterých bodech množiny  $X$  a kolikrát realizovat měření tak, aby výsledná variance (2.3), resp. (2.4) byla v jistém smyslu co nejmenší. Uvažujeme-li celkový počet měření  $N$  a označíme-li  $N(x_i)$  jako počet měření v bodě  $x_i$ , pak můžeme informační matici vyjádřit ve tvaru

$$\mathbf{M} = \sum_{x_i \in X} N(x_i) \mathbf{f}(x_i) \mathbf{f}^T(x_i),$$

kde  $N(x_i)$  je celé číslo definující tzv. exaktní návrh. Zobecnění dosáhneme zavedením normované informační matice

$$\frac{1}{N} \mathbf{M} = \sum_{x_i \in X} \frac{N(x_i)}{N} \mathbf{f}(x_i) \mathbf{f}^T(x_i), \quad (2.5)$$

kde  $\frac{N(x_i)}{N} \in [0, 1]$ , přičemž  $\sum_{i=1}^n \frac{N(x_i)}{N} = 1$ , a proto je možné  $\frac{N(x)}{N}$  chápat jako pravděpodobnostní míru definovanou na množině  $X$ . V souladu s tím pak definujeme

$$\Xi_E = \left\{ \left( \frac{N(x_1)}{N}, \dots, \frac{N(x_n)}{N} \right), \sum_{i=1}^n N(x_i) = N, N(x_i) \in \{0, 1, \dots\} \right\}$$

jako množinu všech exaktních návrhů.

Jednou z vlastností množiny  $\Xi_E$  je její diskrétnost, která z pohledu optimalizace může představovat nelehkou úlohu. Proto se často využívá přechodu od návrhu exaktního k návrhu aproximativnímu

$$\sum_{x_i \in X} \frac{N(x_i)}{N} \mathbf{f}(x_i) \mathbf{f}^T(x_i) \approx \sum_{x_i \in X} \xi(x_i) \mathbf{f}(x_i) \mathbf{f}^T(x_i) = \mathbf{M}(\xi),$$

kde množina všech aproximativních návrhů

$$\Xi_A = \left\{ (\xi(x_1), \dots, \xi(x_n)), \sum_{i=1}^n \xi(x_i) = 1, \xi(x_i) \geq 0 \right\}$$

je souvislá.

**Lemma 2.1.1.** *Množina  $M = \{\mathbf{M}(\xi) : \xi \in \Xi_A\}$  je konvexní.*

**Důkaz:** Viz. [40].

Optimalizace na množině všech aproximativních návrhů je už mnohem lépe řešitelná, ovšem nese s sebou jiné úskalí. Při zpětném přepočtu nejsou čísla  $N(x_i) = \xi(x_i) \cdot N$  vždy celá, tak jako je tomu v případě exaktního návrhu a proto se v těchto případech musíme spokojit s přibližným řešením získaným zaokrouhlením [44]. Vzhledem k tomu, že evidentně platí  $\Xi_E \subset \Xi_A$ , budou všechny dále uvedené definice platné jak pro aproximativní, tak pro exaktní návrhy. Pro jednoduchost uvažujme dále označení  $\Xi = \Xi_A$ . Snaha najít takové návrhy, na jejichž základě jsme schopni odhadnout neznámý parametr  $\theta$  s co možná nejmenší variancí, popřípadě s minimální variancí vybraných funkcí tohoto parametru, úzce souvisí s tzv. elipsoidem koncentrace.

**Definice 2.1.1.** Množinu  $\varepsilon_\xi \equiv \{\mathbf{z} : \mathbf{z}^T \mathbf{M}(\xi) \mathbf{z} \leq 1\}$  nazýváme elipsoid koncentrace návrhu  $\xi \in \Xi$ .

Z uvedené definice je patrné, že se jedná o analogii elipsoidu spolehlivosti známého z teorie lineárních regresních modelů. Při dodržení předpokladu normálního rozdělení chyb měření je i odhad získaný MNČ normální a jeho hustota je tvaru  $K \cdot \exp\{-C\mathbf{z}^T \mathbf{M}(\xi) \mathbf{z}\}$ , kde  $\mathbf{z} = \boldsymbol{\theta} - \boldsymbol{\theta}^*$  a  $K, C \in R$  jsou konstanty. V důsledku toho malá plocha elipsoidu značí koncentraci hustoty okolo bodu  $\boldsymbol{\theta}^*$ . Podotýkáme, že o elipsoidu mluvíme pouze v případě regulárnosti matice  $\mathbf{M}(\xi)$ , neboť v případě singularnosti této matice dostáváme eliptický válec (v důsledku existence  $\mathbf{z} \in R^m$  takového, že  $\mathbf{z}^T \mathbf{M}(\xi) \mathbf{z} = 0$ ).

Následující tvrzení slouží k uspořádání, resp. srovnání jednotlivých návrhů. Pro úplnost podotýkáme, že v souvislosti s touto problematikou rozumíme varianci  $\mathbf{h}^T \widehat{\boldsymbol{\theta}}$  ve tvaru:

$$\text{Var}_\xi(\mathbf{h}^T \widehat{\boldsymbol{\theta}}) = \sup_{\boldsymbol{\alpha} : \mathbf{M}(\xi) \boldsymbol{\alpha} \neq 0} \frac{(\mathbf{h}^T \boldsymbol{\alpha})^2}{\boldsymbol{\alpha}^T \mathbf{M}(\xi) \boldsymbol{\alpha}} \quad (2.6)$$

a tady bez újmy na obecnosti předpokládáme  $\sigma^2 = 1$  a  $N = 1$ .

**Definice 2.1.2.** Říkáme, že:

1. Návrh  $\xi$  je rovnoměrně ne horší jako návrh  $\zeta$ , jestliže

$$\forall \mathbf{h} \in R^m \text{Var}_\xi \left[ \mathbf{h}^T \widehat{\boldsymbol{\theta}} \right] \leq \text{Var}_\zeta \left[ \mathbf{h}^T \widehat{\boldsymbol{\theta}} \right].$$

2. Návrh  $\xi$  je rovnoměrně ekvivalentní návrhu  $\zeta$ , jestliže

$$\forall \mathbf{h} \in R^m \text{Var}_\xi \left[ \mathbf{h}^T \widehat{\boldsymbol{\theta}} \right] = \text{Var}_\zeta \left[ \mathbf{h}^T \widehat{\boldsymbol{\theta}} \right].$$

3. Návrh  $\xi$  je rovnoměrně lepší jako návrh  $\zeta$ , jestliže platí 1. a současně

$$\exists \mathbf{h}^* \in R^m \text{Var}_\xi \left[ \mathbf{h}^{*T} \hat{\boldsymbol{\theta}} \right] < \text{Var}_\zeta \left[ \mathbf{h}^{*T} \hat{\boldsymbol{\theta}} \right].$$

**Definice 2.1.3.** Necht'  $\mathbf{A}$  a  $\mathbf{B}$  jsou čtvercové matice stejného řádu. Řekneme, že matice  $\mathbf{A}$  je větší nebo rovna matici  $\mathbf{B}$  v Loewnerově smyslu, značíme  $\mathbf{A} \succeq_L \mathbf{B}$ , tehdy a pouze tehdy, když  $\mathbf{A} - \mathbf{B}$  je pozitivně semidefinitní matice.

**Věta 2.1.3.** Následující výroky jsou ekvivalentní:

1.  $\varepsilon_\xi \subseteq \varepsilon_\zeta$ ,
2.  $\mathbf{M}(\xi) \succeq_L \mathbf{M}(\zeta)$ ,
3.  $\forall \mathbf{h} \in R^m \text{Var}_\xi \left[ \mathbf{h}^T \hat{\boldsymbol{\theta}} \right] \leq \text{Var}_\zeta \left[ \mathbf{h}^T \hat{\boldsymbol{\theta}} \right]$ .

**Důkaz:** Viz. [40].

V ideálním případě bychom chtěli najít takový návrh, jehož elipsoid koncentrace je podmnožina elipsoidů koncentrace pro všechny jiné návrhy. To je však možné jen ve velmi speciálních situacích (jestliže  $m = 1$ ), což je důsledkem skutečnosti, že uspořádání návrhů definované v 2.1.2 je jen částečné. Abychom mohli vybrat nejlepší návrh pro každý model, musíme definovat úplné uspořádání na množině návrhů. To nám umožní takzvaná kritéria optimality.

## 2.2. Kritéria optimality experimentu

Přes různorodou povahu experimentů bylo definováno několik základních kritérií optimality, která ve většině případů zcela vyčerpají požadavky dané aplikace. V komplikovanějších situacích se jako vhodné řešení nabízí zavedení konvexní kombinace těchto známých kritérií optimality. Pokud to nestačí a konkrétní experiment si

žadává definování „nového“ kritéria optimality, musí experimentátor dbát především na jeho vhodnou statistickou interpretaci.

**Definice 2.2.1.** *Nechť  $\xi$  a  $\zeta$  jsou exaktní nebo aproximativní návrhy experimentu. Kritérium optimality je funkce  $\Phi : \mathbf{M}(\xi) \in M \mapsto \Phi [\mathbf{M}(\xi)] \in R$  taková, že jestliže  $\mathbf{M}(\xi) \leq_L \mathbf{M}(\zeta)$ , potom  $\Phi [\mathbf{M}(\xi)] \leq \Phi [\mathbf{M}(\zeta)]$ .*

Kritériální funkce je možné definovat v konkávním nebo ekvivalentně v konvexním tvaru, dle preferencí experimentátora. V této práci půjdeme cestou konkávního přístupu, tedy hledání maxima kritériální funkce, v souladu s definicí 2.2.1. Navíc budeme požadovat, aby kritériální funkce byla vždy pozitivně homogenní, tedy aby platilo:  $\Phi [\alpha \mathbf{M}(\xi)] = \alpha \Phi [\mathbf{M}(\xi)]$  pro všechny  $\alpha > 0$  a  $\mathbf{M}(\xi) \geq 0$ .

**Definice 2.2.2.** *Návrh  $\xi^*$  je  $\Phi$  optimální právě tehdy, když*

$$\Phi [\mathbf{M}(\xi^*)] = \max_{\xi \in \Xi} \Phi [\mathbf{M}(\xi)].$$

Nejnámější a současně nejužívanější pozitivně homogenní kritéria optimality jsou:

- **D - optimalita** „D“ jako determinant

$$\Phi [\mathbf{M}] = \det [\mathbf{M}]^{1/m}.$$

- **A - optimalita** „A“ jako average-variance

$$\begin{aligned} \Phi [\mathbf{M}] &= \left( \frac{1}{m} \text{tr} [\mathbf{M}^{-1}] \right)^{-1} \dots \text{ pro } \mathbf{M} \text{ regulární,} \\ &= 0 \dots \text{ pro } \mathbf{M} \text{ singulární.} \end{aligned}$$

- **E - optimalita** „E“ jako eigenvalue

$$\begin{aligned} \Phi [\mathbf{M}] &= \lambda_{\min} [\mathbf{M}] \dots \text{ pro } \mathbf{M} \text{ regulární,} \\ &\text{kde } \lambda_{\min} \text{ je nejmenší vlastní číslo matice } \mathbf{M}. \end{aligned}$$

- **c - optimalita** „c“ jako linear combination of the parameters  $\mathbf{c}^T \boldsymbol{\theta}$

$$\begin{aligned}\Phi[\mathbf{M}] &= [\mathbf{c}^T \mathbf{M}^{-1} \mathbf{c}]^{-1} \dots \text{ pro } \mathbf{c} \in \mathcal{M}(\mathbf{M}), \\ &= 0 \dots \text{ pro } \mathbf{c} \notin \mathcal{M}(\mathbf{M}).\end{aligned}$$

- $D_S$  - **optimalita** „S“ označuje vybranou  $s$ -prvkovou podmnožinu množiny  $\theta_1, \dots, \theta_m$  parametrů

$$\Phi[\mathbf{M}] = \det [\mathbf{M}^{11}]^{-1/s},$$

kde  $\mathbf{M}^{11}$  je příslušná část rozměru  $s \times s$  matice  $\mathbf{M}^{-1}$ . Například, když  $S = \{1, \dots, s\}$ , tak

$$\mathbf{M}^{-1} = \begin{pmatrix} \mathbf{M}^{11} & \mathbf{M}^{12} \\ \mathbf{M}^{21} & \mathbf{M}^{22} \end{pmatrix}.$$

Ukazatelem kvality konkrétního návrhu je jeho efektivnost.

**Definice 2.2.3.** *Efektivnost návrhu podle daného kritéria  $\Phi$  je*

$$\Psi(\xi) = \frac{\Phi[\mathbf{M}(\xi)]}{\max_{\mu \in \Xi} \Phi[\mathbf{M}(\mu)]} \in \langle 0, 1 \rangle. \quad (2.7)$$

Pozitivní homogenita kritériální funkce umožňuje interpretovat výše definovanou efektivnost návrhu  $\xi$  pomocí podílu pokusů, které by vůči  $\xi$  ušetřil teoreticky optimální návrh. Pokud je například efektivnost návrhu  $\Psi(\xi)$  rovna 80%, pak by teoreticky optimální návrh dosahoval stejné funkční hodnoty kritéria optimality  $\Phi$  jen s 80% pokusů v porovnání s počtem pokusů vykonaných na základě návrhu  $\xi$ .

Podrobněji se budeme zabývat jen těmi kritériálními funkcemi, s nimiž dále pracujeme v praktické části této práce.

### 2.2.1. Vlastnosti kritéria $D$ –optimality

Nejdůležitějším kritériem optimality vzhledem k jeho aplikačnímu využití je kritérium  $D$ –optimality. V konkávní formě je definováno jako  $\Phi[\mathbf{M}] = \det[\mathbf{M}]^{1/m}$ . Maximalizace determinantu informační matice je ekvivalentní minimalizaci determinantu inverze informační matice, jako je tomu při definování kritéria konvexní formou. Oba přístupy však vedou k minimalizaci determinantu kovarianční matice odhadu  $\hat{\boldsymbol{\theta}}$ , respektive minimalizaci objemu konfidenčního elipsoidu (1.7).

**Věta 2.2.1.** *Kritérium  $D$ –optimality je spojitá, konkávní funkce, která je ryze konkávní na množině pozitivně definitních informačních matic.*

**Důkaz:** Viz. [40].

Důsledkem uvedené věty je jedinečnost  $D$ –optimální informační matice.

**Věta 2.2.2.** *Nechť  $\Phi[\mathbf{M}]$  je kritérium  $D$ –optimality, pak  $\nabla\Phi[\mathbf{M}] = \frac{1}{m} \det[\mathbf{M}]^{1/m} \mathbf{M}^{-1}$  je gradient funkce  $\Phi$ , tj.*

$$\{\nabla\Phi[\mathbf{M}]\}_{ij} = \frac{\partial\Phi[\mathbf{M}]}{\partial M_{ij}}, \quad i, j = 1, \dots, m.$$

**Důkaz:** Je možné provést analogicky jako v [40].

### 2.2.2. Vlastnosti kritéria $c$ –optimality

Je známo, že to byl především E. G. Elfving, kdo se mimo jiné zasloužil o definování kritéria  $c$ –optimality, v konkávní podobě známého jako  $\Phi[\mathbf{M}] = [\mathbf{c}^T \mathbf{M}^{-1} \mathbf{c}]^{-1}$ . Z Elfvingovy věty jsou odvozeny výpočetní algoritmy pro hledání  $c$ –optimálního návrhu experimentu pomocí metod lineárního programování [18].

**Definice 2.2.4.** *Množina*

$$S \equiv \text{co}[\{\mathbf{f}(x) : x \in X\} \cup \{-\mathbf{f}(x) : x \in X\}]$$

*se nazývá Elfvingova množina.*

**Věta 2.2.3.** (Elfving.) *Nechť  $\mathbf{c} \in R^m$  je dané. Potom návrh  $\mu$  je  $c$ -optimální právě tehdy když*

- $\exists_{\alpha>0} \alpha \mathbf{c} \in \partial S$ , kde  $\partial S$  je hranice množiny  $S$ ,
- $\exists_{\delta: X \mapsto \{-1,1\}} \alpha \mathbf{c} = \sum_{x \in X} \delta(x) \mathbf{f}(x) \mu(x)$ .

*Dále platí, že*

$$\min_{\xi \in \Xi} \text{Var}_{\xi} [\mathbf{c}^T \hat{\boldsymbol{\theta}}] = \frac{1}{\alpha^2}.$$

**Důkaz:** Viz. [13].

**Věta 2.2.4.** *Kritérium  $c$ -optimality je konkávní, shora polospojité funkce na  $M$ .*

**Důkaz:** Viz. [40].

**Poznámka 2.2.1.** *Význam uvedené věty spočívá ve skutečnosti, že shora polospojité funkce nabývá na kompaktní množině svého maxima. Funkci  $\Phi$  chápeme jako polospojitou shora, jestliže pro každou posloupnost  $\mathbf{M}_n \rightarrow \mathbf{M}$  platí  $\limsup \Phi[\mathbf{M}_n] \leq \Phi[\mathbf{M}]$ . Dále protože  $\mathbf{f}(x)$  je spojitě zobrazení a  $X$  je kompaktní množina, tak  $M$  je kompaktní množina.*

**Věta 2.2.5.** *Nechť je matice  $\mathbf{M}$  regulární. Potom*

$$\nabla [\mathbf{c}^T \mathbf{M}^{-1} \mathbf{c}]^{-1} = \frac{(\mathbf{M}^{-1} \mathbf{c} \mathbf{c}^T \mathbf{M}^{-1})}{(\mathbf{c}^T \mathbf{M}^{-1} \mathbf{c})^2}.$$

**Důkaz:** Viz. [40].



## 2.3. Podmínky optimality experimentu

Definování kritérií optimality ve tvaru konkávních funkcí má celkový dopad na průběh optimalizace experimentu. Níže uvádíme přehled vybraných vlastností konkávních funkcí a z toho plynoucích důsledků. Platnost těchto tvrzení lze dokázat podobně jako v [40].

**Věta 2.3.1.** *Nechť  $\Phi[\mathbf{M}]$  je konečná a konkávní funkce na otevřené množině  $\mathcal{U}$ . Potom  $\Phi[\mathbf{M}]$  je spojitá na  $\mathcal{U}$ .*

**Poznámka 2.3.1.** *Z uvedené věty vyplývá, že všechny uvažované kritériální funkce jsou spojitě na množině všech regulárních informačních matic.*

**Definice 2.3.1.** *Derivace funkce  $\Phi[\mathbf{M}]$  v bodě  $\bar{\mathbf{M}}$  a směru  $\mathbf{M}$  určeném bodem  $\bar{\mathbf{M}}$  je*

$$\partial\Phi[\bar{\mathbf{M}}, \mathbf{M}] = \lim_{\beta \rightarrow 0^+} \frac{\Phi[(1-\beta)\bar{\mathbf{M}} + \beta\mathbf{M}] - \Phi[\bar{\mathbf{M}}]}{\beta}.$$

**Věta 2.3.2.** *Jestliže  $\Phi$  je konkávní funkce na  $M$ , pak derivace ve směru existuje v každém bodě  $\bar{\mathbf{M}} \in M$  a v každém směru  $\mathbf{M} \in M$  určeném bodem  $\bar{\mathbf{M}}$ .*

**Věta 2.3.3.** *Nechť existuje  $\nabla\Phi$  v bodě  $\bar{\mathbf{M}} \in M$  a nechť  $\mathbf{M} \in M$ . Potom*

$$\partial\Phi[\bar{\mathbf{M}}, \mathbf{M}] = \text{tr}[\nabla\Phi[\bar{\mathbf{M}}](\mathbf{M} - \bar{\mathbf{M}})].$$

**Věta 2.3.4.** *Nechť  $\Phi$  je konkávní kritérium optimality. Pak návrh  $\mu$  je  $\Phi$ -optimální právě tehdy, když*

$$\forall \xi \partial\Phi[\mathbf{M}(\mu), \mathbf{M}(\xi)] \leq 0. \tag{2.8}$$

**Věta 2.3.5.** *(O ekvivalenci.) Nechť  $\Phi$  je konkávní kritérium optimality a nechť existuje  $\nabla\Phi[\mathbf{M}(\mu)]$ . Potom*

$$\begin{aligned} \mu \in \arg \max_{\xi \in \Xi} \Phi[\mathbf{M}(\xi)] &\Leftrightarrow \\ \Leftrightarrow \max_{x \in X} \mathbf{f}^T(x) \nabla\Phi[\mathbf{M}(\mu)] \mathbf{f}(x) = c(\mu) &\equiv \text{tr}\{\mathbf{M}(\mu) \nabla\Phi[\mathbf{M}(\mu)]\}. \end{aligned}$$

Následující tvrzení slouží k posouzení vzdálenosti mezi aktuálním a optimálním návrhem měření.

**Věta 2.3.6.** *Nechť  $\Phi$  je konkávní kritérium a nechť  $\nabla\Phi[\mathbf{M}]$  existuje v  $\mathbf{M}(\mu)$ , kde  $\mu$  je libovolný návrh. Potom*

$$\left| \max_{\xi \in \Xi} \Phi[\mathbf{M}(\xi)] - \Phi[\mathbf{M}(\mu)] \right| \leq -c(\mu) + \max_{x \in X} \mathbf{f}^T(x) \nabla\Phi[\mathbf{M}(\mu)] \mathbf{f}(x).$$

## 2.4. Navrhování experimentu v nelineárním modelu

Nelinearita regresního modelu s sebou nese různá úskalí, s nimiž je nutné se vypořádat. Stejně jako v případě lineárního modelu uvažujeme  $n$  prvkovou množinu experimentálních bodů  $X$ , dále  $s$ -rozměrný vektor vybraných bodů měření  $\mathbf{x} = (x_1, \dots, x_s)^T$  a  $m$ -rozměrný vektor cílových parametrů  $\boldsymbol{\theta} = (\theta_1, \dots, \theta_m)^T$ . Nyní však předpokládáme, že pokud je  $\eta(x, \boldsymbol{\theta}) : \Theta \rightarrow R^s$  známá nelineární funkce parametrů, pak lze celý experiment vyjádřit ve tvaru nelineárního regresního modelu

$$\mathbf{y} = \eta(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}) + \boldsymbol{\varepsilon}, \tag{2.9}$$

kde opět  $\boldsymbol{\varepsilon} = (\epsilon_1, \dots, \epsilon_s)^T$  reprezentuje vektor chyb měření s vlastnostmi  $E[\boldsymbol{\varepsilon}] = 0$  a  $\text{Var}[\boldsymbol{\varepsilon}] = \boldsymbol{\Sigma} = \sigma^2 \cdot \mathbf{V}$ , kde  $\sigma^2$  je parametr disperze a matice  $\mathbf{V}$  je diagonální. V nelineárním modelu je množství informace o parametru  $\boldsymbol{\theta}$  získané z měření závislé na poloze skutečné hodnoty  $\boldsymbol{\theta}^*$  parametru  $\boldsymbol{\theta}$ . Tím se dostáváme k hlavnímu problému nelinearity regresního modelu, kterým je apriorní znalost přibližné polohy  $\boldsymbol{\theta}^*$ , což může být velký problém. Další úskalí plynoucí z nelinearity regresního modelu je způsob hodnocení kvality konkrétního návrhu, tedy způsob formulace kritérií optimality. V tomto případě se vychází z asymptotické normality odhadu získaného MNČ, tedy z předpokladu, že pokud je celkový počet pokusů  $N$  dostatečně velký,

pak platí tvrzení věty 1.2.2. Dále popíšeme některé možné způsoby řešení popsané problematiky [42].

### 2.4.1. Lokálně optimální návrh experimentu

Jedním z možných přístupů je hledat lokálně optimální návrh experimentu ve zlinearizovaném modelu, který získáme linearizací původního nelineárního modelu procesem popsaným v kapitole 1.1. Pak optimalizujeme experiment pro přibližnou hodnotu  $\boldsymbol{\theta}^0$  parametru  $\boldsymbol{\theta}$  s předpokladem, že není příliš vzdálená od skutečné hodnoty  $\boldsymbol{\theta}^*$  parametru  $\boldsymbol{\theta}$ . V důsledku toho klademe

$$\mathbf{M}(\xi) = \mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta}^*), \quad \text{tedy} \quad \mathbf{f}(x) = \mathbf{f}(x, \boldsymbol{\theta}^*) = \frac{\partial \eta(x, \boldsymbol{\theta}^*)}{\partial \boldsymbol{\theta}}$$

a informační matici definujeme ve tvaru

$$\mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta}^*) = \sum_{x \in X} \xi(x) \nabla \eta(x, \boldsymbol{\theta}^*) \nabla^T \eta(x, \boldsymbol{\theta}^*), \quad (2.10)$$

kde  $\nabla \eta(x, \boldsymbol{\theta}^*)$  je gradient funkce  $\eta(x, \cdot) : \Theta \rightarrow \mathbb{R}$  v bodě  $\boldsymbol{\theta}^* = (\theta_1, \dots, \theta_m)^T \in \Theta$ . Výpočet lokálně optimálního návrhu pro danou hodnotu  $\boldsymbol{\theta}^0$  je ekvivalentní výpočtu lokálně optimálního návrhu v lineárním regresním modelu s regresory  $\nabla \eta(x, \boldsymbol{\theta}^0)$ . Z věty 1.2.2 vyplývá, že za platnosti některých obecných předpokladů je informační matice (2.10) asymptoticky úměrná kovarianční matici MNČ odhadu  $\hat{\boldsymbol{\theta}}$ . Proto při dodržení těchto předpokladů bude návrh, který je optimální pro  $\boldsymbol{\theta}^0$ , efektivní i pro  $\boldsymbol{\theta}^*$ . Lokálně optimální návrh vzhledem k  $\boldsymbol{\theta}^0$  je pak takový návrh, který splňuje

$$\xi_{\boldsymbol{\theta}^0}^* \in \arg \max_{\xi \in \Xi} \{ \Phi [\mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta}^0)] \}.$$

Tento v praxi často používaný postup je funkční pouze pro regulární návrhy experimentu, neboť v případě singulárních návrhů experimentu dochází k porušení předpokladu asymptotické normality odhadu získaného MNČ.

### 2.4.2. Maximin efektivní návrh experimentu

Problém závislosti lokálně optimálního návrhu na přibližné hodnotě  $\theta^0$  parametru  $\theta$  může být řešitelný pomocí maximin návrhu experimentu [35]. Optimalitu jednotlivých návrhů posuzujeme na základě hodnoty kritériální funkce, která závisí na parametru  $\theta \in \Theta$ . Uvažujme tedy funkci  $\Phi [\mathbf{M}(\xi, \theta)] : M \rightarrow R$  jako konkávní kritérium optimality pro všechny  $\theta \in \Theta$ . Potom maximin návrh chápeme jako takový optimální návrh, jež maximalizuje minimum vzhledem k  $\theta$  v následujícím smyslu.

**Definice 2.4.1.** *Návrh  $\xi^* \in \Xi$  je maximin návrh vzhledem k  $\Phi [\mathbf{M}(\xi, \theta)]$  pouze a tehdy, když*

$$\xi^* \in \arg \max_{\xi \in \Xi} \left\{ \min_{\theta \in \Theta} \Phi [\mathbf{M}(\xi, \theta)] \right\}. \quad (2.11)$$

V případě nelineárního modelu je efektivnost návrhu  $\xi$  dána vztahem

$$\Psi(\xi, \theta) = \frac{\Phi [\mathbf{M}(\xi, \theta)]}{\max_{\mu \in \Xi} \Phi [\mathbf{M}(\mu, \theta)]},$$

tedy závisí na hodnotě neznámého parametru  $\theta$ . Maximalizací minimální efektivity vzhledem ke všem parametrům dostáváme maximin efektivní návrh.

**Definice 2.4.2.** *Maximin efektivní návrh  $\xi_{ME}^* \in \Xi$  splňuje*

$$\xi_{ME}^* \in \arg \max_{\xi \in \Xi} \left\{ \min_{\theta \in \Theta} \frac{\Phi [\mathbf{M}(\xi, \theta)]}{\Phi [\mathbf{M}(\xi_{\theta}^*, \theta)]} \right\}, \quad (2.12)$$

kde  $\Phi [\mathbf{M}(\xi, \theta)]$  je dané kritérium optimality a  $\xi_{\theta}^*$  je lokálně optimální návrh pro libovolné  $\theta \in \Theta$ . Tedy  $\Phi [\mathbf{M}(\xi_{\theta}^*, \theta)] = \max_{\mu \in \Xi} \Phi [\mathbf{M}(\mu, \theta)]$  je kritériální hodnota lokálně optimálního návrhu experimentu vzhledem k danému kritériu optimality.

Hledání maximin efektivního návrhu měření  $\xi_{ME}^* \in \Xi$  tak představuje komplikovanou úlohu třístupňové vnořené optimalizace

$$\xi_{ME}^* \in \arg \max_{\xi \in \Xi} \left\{ \min_{\boldsymbol{\theta} \in \Theta} \left[ \frac{\Phi[\mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta})]}{\max_{\mu \in \Xi} \Phi[\mathbf{M}(\mu, \boldsymbol{\theta})]} \right] \right\}.$$

Nevýhodou tohoto kritéria je jeho nediferencovatelnost, což může způsobovat problémy především v oblasti výpočetních algoritmů. V případě námi užitých algoritmů však tento problém odpadá.

### 2.4.3. Bayesovský návrh experimentu

Existují dva typy Bayesovského přístupu k optimálnímu návrhu experimentu. První přístup, který se někdy nazývá úplný, je detailně popsán například v práci [23] nebo [46]. Alternativní přístup je tzv. (kvazi) Bayesovský přístup, kterým se budeme podrobněji zabývat dále. Bayesovské kritérium je taktéž definovatelné konkávním nebo konvexním způsobem, proto je možné formulovat některá tvrzení stejně jako v případě klasického přístupu (například věta o ekvivalenci). Důkazy uvedených tvrzení lze provést analogicky jako v [40].

**Definice 2.4.3.** *Jestliže  $\Phi[\mathbf{M}]$  je klasické kritérium optimality, pak Bayesovské kritérium optimality definujeme jako*

$$\Phi^*(\xi) = \int_{\Theta} \Phi[\mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta})] d\pi(\boldsymbol{\theta}), \quad (2.13)$$

kde  $\pi$  je apriorní pravděpodobnostní míra, (apriorní rozdělení pravděpodobnosti) na množině  $\Theta$ .

Rozdělení  $\pi(\cdot)$  popisuje apriorní znalost experimentátora o skutečné hodnotě parametru  $\boldsymbol{\theta}$ . Lze jej získat z dostatečného množství realizovaných experimentů nebo z jinak nabytých zkušeností. Ne vždy jsou tyto informace dostupné a pak je užití této metody nemožné. Bayesovské kritérium má několik dobrých vlastností:

**Věta 2.4.1.** Jestliže  $\Phi [\mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta})]$  je konkávní funkce v  $\xi$  pro každé  $\boldsymbol{\theta}$ , pak  $\Phi^*(\xi)$  je konkávní funkce.

Protože  $\Phi^*(\xi)$  není funkcí jediné informační matice, označme směrovou derivaci funkce  $\Phi^*$  v bodě  $\mu$  a směru  $\xi$  jako

$$\partial\Phi^*(\mu, \xi) = \lim_{\beta \rightarrow 0^+} \frac{\Phi^* [(1 - \beta)\mu + \beta\xi] - \Phi^*(\mu)}{\beta}.$$

**Věta 2.4.2.** Pokud existuje gradient  $\nabla\Phi [\mathbf{M}(\mu, \boldsymbol{\theta})]$  pro každé  $\boldsymbol{\theta} \in \Theta$  a pokud lze zaměnit  $E_\pi [\cdot]$  a derivování podle  $\beta$ , potom směrová derivace funkce  $\Phi^*$  v bodě  $\mu$  a směru  $\xi$  je

$$\partial\Phi^*(\mu, \xi) = \sum_{x \in X} \xi(x) E_\pi \{ \mathbf{f}^T(x, \boldsymbol{\theta}) \nabla\Phi [\mathbf{M}(\mu, \boldsymbol{\theta})] \mathbf{f}(x, \boldsymbol{\theta}) \} - E_\pi [c(\mu, \boldsymbol{\theta})],$$

$$\text{kde } c(\mu, \boldsymbol{\theta}) = \text{tr} \{ \mathbf{M}(\mu, \boldsymbol{\theta}) \nabla\Phi [\mathbf{M}(\mu, \boldsymbol{\theta})] \}.$$

**Věta 2.4.3.** Návrh  $\mu$  je  $\Phi^*$ -optimální právě tehdy, když  $\forall \xi \partial\Phi^*(\mu, \xi) \leq 0$ , resp. když

$$\begin{aligned} \max_{x \in X} E_\pi \{ \mathbf{f}^T(x, \boldsymbol{\theta}) \nabla\Phi [\mathbf{M}(\mu, \boldsymbol{\theta})] \mathbf{f}(x, \boldsymbol{\theta}) \} = \\ = \sum_{x \in X} \mu(x) E_\pi \{ \mathbf{f}^T(x, \boldsymbol{\theta}) \nabla\Phi [\mathbf{M}(\mu, \boldsymbol{\theta})] \mathbf{f}(x, \boldsymbol{\theta}) \}. \end{aligned}$$

Negativní vlastností Bayesovského kritéria oproti klasicky definovaným pozitivně homogenním kritériím optimality je to, že výsledné uspořádání návrhů je závislé na konkrétní volbě kritériální funkce i v rámci funkcí, které jsou ve standardním případě ekvivalentní. Například Bayesovské kritérium založené na  $\Phi [\mathbf{M}(\xi)] = \det [\mathbf{M}(\xi)]^{1/m}$  vede obecně k jiným optimálním řešením než Bayesovské kritérium založené na  $\Phi [\mathbf{M}(\xi)] = \log \det [\mathbf{M}(\xi)]$ . Dalším negativem je v tomto ohledu numerická náročnost výpočetních algoritmů ve srovnání s klasicky definovanými kritérii optimality. Podrobnému srovnání maximin efektivního přístupu a Bayesovského přístupu ke hledání optimálního návrhu regresního experimentu se věnuje práce [12].

V námi analyzovaných případech jsme neměli k dispozici apriorní pravděpodobnostní míru  $\pi(\cdot)$  a proto hledání optimálního návrhu experimentu Bayesovským přístupem nebylo možné realizovat.

## 2.5. Algoritmy výpočtu optimálního návrhu experimentu

Rozvoj v oblasti optimalizačních metod úzce souvisí s vývojem výpočetní techniky a tedy nárůstem možností numerického zpracování. V minulosti používané výpočetní postupy popsané například v [68] a [14] jsou nyní nahrazeny novými metodami. Nepřeberné množství existujících algoritmů je obtížné kategoricky uspořádat, proto se omezíme jen na základní dělení vzhledem k typu množiny návrhů  $\Xi$ .

A. Optimalizační metody pro diskrétní množinu  $\Xi$ , jejichž výstupem jsou exaktní návrhy experimentu:

- Enumerační algoritmy (např. [15] a [63])
- Heuristiky (např. [16] a [17])
- Metody založené na speciálních třídách celočíselného programování (např. [19] a [47])

B. Optimalizační metody pro spojitou množinu  $\Xi$ , jejichž výstupem jsou aproximační návrhy experimentu:

- Vertex-direction metody (např. [68] a [8])
- Vertex-exchange metody (např. [7] a [69])
- Multiplikativní algoritmy (např. [32], [53] a [20])

- Algoritmy založené na speciálních třídách úloh matematického programování - semidefinitní programování SDP (např. [61]), kónické programování druhého řádu SOCP (např. [47])
- Heuristické algoritmy - Particle Swarm optimalizace (např. [65])

Užití konkrétního typu výpočetního algoritmu se v praxi odvíjí od analyzované úlohy a možností jejího zpracování. Některé výpočetní algoritmy jsou závislé na předpokladu diferencovatelnosti optimalizované funkce, jiné nikoliv. V souvislosti s analýzou nanostrukturních látek jsme využili jak optimalizační metodu pro výpočet aproximativních návrhů - Multiplikativní algoritmus, tak metody pro výpočet exaktních návrhů experimentu - konkrétně algoritmus Simulovaného žíhání, „Hill climbing“ výměnný algoritmus, RC algoritmus a námi vytvořený algoritmus Anny. Popisu těchto algoritmů se nyní věnujeme podrobněji.

### 2.5.1. Multiplikativní algoritmus

Multiplikativní algoritmus má několik novodobějších podob, které všechny vycházejí z [51]. Je zástupcem optimalizačních metod vedoucích k aproximativním návrhům experimentu. V procesu optimalizace se využívá směrové derivace optimalizované funkce, proto je nutné, aby zvolená kritériální funkce byla diferencovatelná. S ohledem na konkrétní aplikaci uvádíme podobu multiplikativního algoritmu při volbě  $D$ -optimální kritériální funkce. Pro další účely zavedme

$$d(x_i, \xi) = \mathbf{f}^T(x_i) \mathbf{M}^{-1}(\xi) \mathbf{f}(x_i), \text{ kde } i = 1, \dots, n$$

jako varianční funkci při návrhu  $\xi$ .

1. Zvolme libovolný startovací návrh  $\xi_0$  takový, že  $\xi_0(x_i) > 0$ , pro  $i = 1, \dots, n$  a  $r = 0$ .



2. Pak  $(r + 1)$ -ní krok iteračního procesu je vykonán podle pravidla

$$\xi_{r+1}(x_i) = \xi_r(x_i) \frac{d(x_i, \xi_r)}{m}, \text{ pro } i = 1, \dots, n.$$

3. Výpočet je ukončen ve chvíli, kdy návrh  $\xi_{r+1}$  dosáhne pro dané  $\omega > 0$  stanovené hodnoty efektivity, tedy jakmile

$$\frac{d(x_i, \xi_{r+1})}{m} < 1 + \omega, \text{ pro } i = 1, \dots, n.$$

Pokud podmínka ukončení výpočtu není splněná, zvýší se  $r$  o 1 a pokračuje se krokem 2.

Je zřejmé, že čím vyšší je hodnota směrové derivace v bodě  $x_i$  ve směru informační matice singulárního návrhu v bodě  $x_i$ , tím vyšší hodnotou se váha bodu  $x_i$  násobí. Precizní důkaz konvergence k  $D$ -optimálnímu aproximativnímu návrhu je však velmi komplikovaný viz. [38].

### 2.5.2. Algoritmus simulovaného žihání

Metoda Simulované žihání (Simulated Annealing - SA) spadá do třídy heuristických optimalizací [50]. Slouží k aproximaci globálního optima funkce, ležícího ve velkém, často diskrétním, prostoru. V teorii optimálního návrhu experimentu se proto využívá při hledání exaktních návrhů měření. Základy ke vzniku této metody leží v metalurgii, kde žihání charakterizuje proces, při kterém je těleso vloženo do předem vyhřáté pece a postupným snižováním teploty jsou odstraňovány vnitřní defekty tohoto tělesa a jeho celková energie se snižuje. Pokud je tento proces dostatečně pomalý, pak je při každé teplotě  $T$  těleso v rovnovážném stavu, který je popsán Boltzmannovým rozdělením pravděpodobnosti výskytu tělesa ve stavu  $s$  s energií  $E(s)$  při teplotě  $T$ . Tato pravděpodobnost je úměrná hodnotě  $e^{-\frac{E(s)}{k_B T}}$ , kde  $k_B$  je Boltzmannova

konstanta.

V každém kroku se algoritmus SA rozhoduje mezi setrváním v současném stavu  $s$  a přechodem ze současného stavu  $s$  do nového stavu  $s'$ , který vznikne v důsledku náhodně vygenerované malé „poruchy“ současného stavu  $s$ . Toto rozhodnutí je postaveno na pravděpodobnostní funkci  $P(E(s), E(s'), T)$  proměnných: energie stavu  $s$ , tj.  $E(s)$ , energie stavu  $s'$ , tj.  $E(s')$  a proměnné  $T$ . Ta hraje klíčovou roli v souvislosti s variabilitou uvnitř prohledávaného prostoru, kdy vysoká hodnota parametru  $T$  odpovídá široké oblasti vyhledávání a nízká hodnota naopak oblasti užší. Aby se předešlo uvíznutí algoritmu v některém z lokálních optim, bývá na začátku procesu nastavena teplota na vyšší hodnotu a v jeho průběhu dochází k jejímu poklesu až na hodnotu  $T = 0$ . Jestliže platí  $E(s') - E(s) < 0$ , pak proces pokračuje s novým stavem  $s'$ . V opačném případě je pravděpodobnost přijetí nového stavu rovna  $e^{\frac{E(s) - E(s')}{k_B \cdot T}}$ . Důsledkem Boltzmanova rozdělení je skutečnost, že čím nižší je teplota systému, tím vyšší je relativní pravděpodobnost stavů s nízkou energií. Základní myšlenkou algoritmu SA je považovat přípustné řešení optimalizačního problému (tj. návrhy experimentů) za stavy  $s$  simulovaného fyzikálního systému a účelovou funkci optimalizačního problému (tj. záporně definované kritérium optimality) za energii  $E(s)$ . Pak náhodně vygenerovanou poruchou stavu  $s$  je vzájemná výměna bodů měření v rámci daného návrhu experimentu. Metoda SA není založena na předpokladu diferencovatelnosti optimalizované funkce, proto je použitelná i v situaci nediferencovatelné kritériální funkce (například maximin efektivní kritérium optimality).

### 2.5.3. Hill-climbing výměnný algoritmus

Algoritmus Hill-climbing, který je modifikací výměnného algoritmu V. V. Fedorova uvedeného v kapitole 12 knihy [2], je použitelný na diskrétní množině návrhů. Symbolický zápis principu vedoucího ke zlepšení kvality návrhu je následující:

1. Zvolme libovolný startovací exaktní návrh  $\xi_0$  velikosti  $N$  takový, že  $\xi_0(x_i) \geq 0$ , pro  $i = 1, \dots, n$  a  $r = 0$ .
2. Pak v  $(r + 1)$ -ním kroku iteračního procesu provedme náhodný výběr bodu  $x_i$  takového, že  $\xi(x_i) > 0$  a náhodný výběr jednoho ze sousedních bodů  $x_{i+1}$ , respektive  $x_{i-1}$  tak, že bude platit

$$\tilde{\xi}(x_i) = \xi_r(x_i) - \frac{1}{N} \text{ a současně}$$

$$\tilde{\xi}(x_{i+1}) = \xi_r(x_{i+1}) + \frac{1}{N} \quad \text{nebo} \quad \tilde{\xi}(x_{i-1}) = \xi_r(x_{i-1}) + \frac{1}{N},$$

kde  $\tilde{\xi}$  je takzvaný dočasný návrh.

3. Jestliže  $\Phi [\mathbf{M}(\tilde{\xi})] > \Phi [\mathbf{M}(\xi_r)]$ , pak je dočasný návrh  $\tilde{\xi}$  přijat a platí  $\xi_{r+1} = \tilde{\xi}$ .  
V opačném případě dojde k zamítnutí dočasného návrhu  $\tilde{\xi}$ , tedy  $\xi_{r+1} = \xi_r$ , a opakování náhodného výběru bodu  $x_i$ .
4. K ukončení výpočetního procesu dojde ve chvíli, kdy po vysokém počtu iteračních kroků nelze vybrat body  $x_i$  a  $x_{i+1}$ , respektive  $x_{i-1}$  návrhu  $\xi_r$  tak, aby se zvýšila hodnota kritériální funkce  $\Phi [\mathbf{M}(\xi_r)]$ .

Je patrné, že celkový počet pokusů  $N$  musí být předem stanovený, což v některých specifických situacích může bránit užití tohoto typu algoritmu.

#### 2.5.4. RC algoritmus

Resource Constraints (RC) algoritmus patří stejně jako algoritmus SA do kategorie heuristických optimalizačních metod, jejichž výstupem je exaktní návrh experimentu. Motivací autorů [17] k jeho vzniku byla absence optimalizačního algoritmu, u

kterého je možné definovat velké množství omezujících podmínek s přiměřenou časovou náročností výpočetního procesu. Obecně je možné uvažovanou třídu omezujících podmínek zapsat ve tvaru

$$\sum_{i=1}^n a_{li}\xi(x_i) \leq b_l, \text{ pro všechny } l = 1, \dots, k,$$

kde  $a_{li}$  je možné interpretovat jako spotřebu  $l$ -tého zdroje vzniklou vykonáním jednoho pokusu v  $i$ -tém bodě množiny  $X$  a  $b_l$  jako omezení  $l$ -tého zdroje. Z této interpretace plynou následující předpoklady:

1. Omezení zdrojů jsou kladná a konečná čísla, tedy  $b_1, \dots, b_k \in (0, \infty)$ .
2. Rozšíření návrhu o další pokusy nemůže snížit spotřebu zdrojů, proto  $a_{li} \geq 0$  pro všechny  $l = 1, \dots, k$  a  $i = 1, \dots, n$ .
3. Žádný pokus není zdarma. Každý pokus vyčerpává alespoň jeden zdroj, proto případné opakování pokusů v jednom bodě vede v konečném důsledku k vyčerpání nějakého zdroje, tj. pro všechny  $i = 1, \dots, n$  existuje nějaké  $l = 1, \dots, k$  takové, že  $a_{li} > 0$ .

Kromě výše uvedených omezení definuje experimentátor časový limit výpočetního procesu  $t_{max}$ , po jehož překročení je algoritmus zastaven. Výhodou RC algoritmu je jeho invariantnost na volbu kriteriální funkce, absence předpokladu diferencovatelnosti optimalizované funkce a numerická stabilita vzhledem k analyzovanému regresnímu modelu. RC algoritmus je kombinací tabu optimalizačního algoritmu a algoritmu DETMAX, jak je podrobně popsáno ve výše citovaném zdroji.

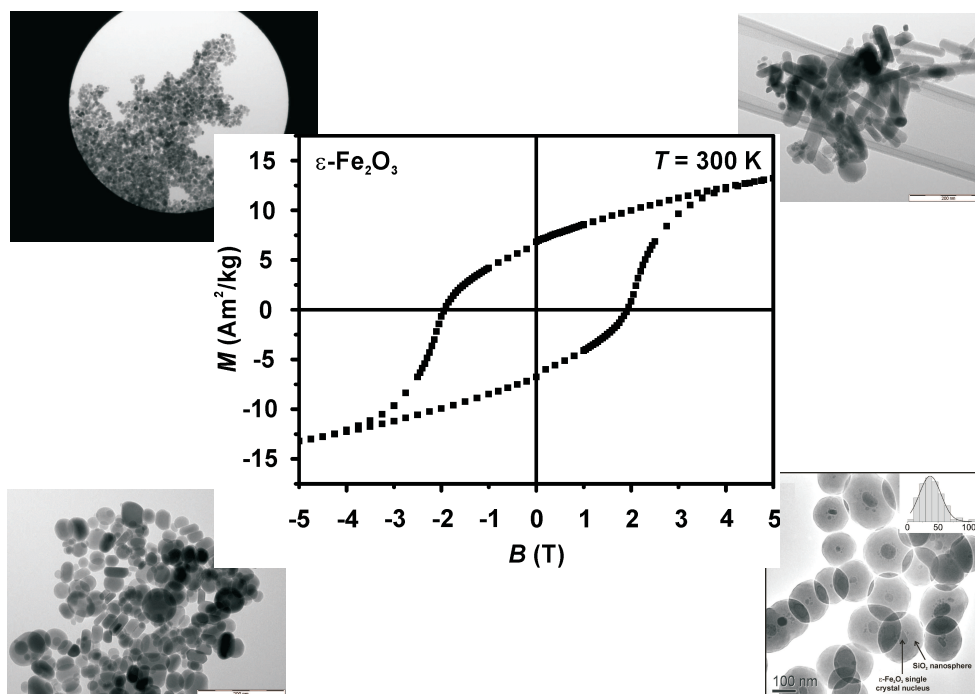
## Kapitola 3

# ANALÝZA $\epsilon$ -FÁZE OXIDU ŽELEZITÉHO

Fáze  $\epsilon$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (obrázek 3.1) je vzácný a metastabilní polymorf oxidu želaza, jejíž existence byla prokázána pouze v podobě nanomateriálů. Jejím hlavním zdrojem je laboratorní proces syntézy [56], protože v přírodě se tato fáze vyskytuje jen vyjíměčně (například v kořenech jistých rostlin nebo v jílových materiálech bohatých na železo). Ve skutečnosti jde o náročný proces, jehož obtížnost roste s nutností zajistit růst nanočástic v jeho průběhu (toho lze dosáhnout jistou mírou aglomerace nanočástic prekuzoru nebo využitím nosných matic).

Vědecká komunita zabývající se oxidy železa považuje  $\epsilon$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> fázi za vyjíměčný nanomateriál, především z důvodu jejího velkého aplikačního potenciálu. K jejím charakteristikám, jež doposud nebyly pozorovány u žádné jiné oxidické fáze, patří:

- *Obrovská koercitivita při pokojové teplotě.* Koercitivita je parametr charakterizující magnetickou tvrdost materiálu, tj. odolnost proti působícímu magnetickému poli. Čím je tato hodnota větší, tím silněji jsou magnetické momenty svázány se snadnou osou magnetizace a tedy zachovávají si svoji orientaci. Nanomateriály s vysokou hodnotou koercivity si trvale pamatují orientaci vtištěnou silným vnějším magnetickým polem a proto jsou vhodnými kandidáty



Obrázek 3.1: Střed obrázku:  $\epsilon\text{-Fe}_2\text{O}_3$  fáze a její hysterézní smyčka. V rozích obrázku: reprezentativní snímky z transmisní elektronové mikroskopie vzorku  $\epsilon\text{-Fe}_2\text{O}_3$  fáze demonstrující její nanočásticový charakter a specifickou morfologii. Převzato z [55].

pro tvorbu permanentních magnetů či nanočástic pro vysoko-koercitivní magnetická záznamová média.

- *Feromagnetická rezonance v oblasti milimetrových vln elektromagnetického spektra.* Feromagnetická rezonance je fyzikální jev související s prudkým zvýšením absorpce energie v okolí jisté frekvence  $\omega_0$  střídavého magnetického pole feromagnetikem umístěným v homogenním magnetickém poli o intenzitě  $H$ . Jelikož je záření elektromagnetické a vlnové povahy, feromagnetikum ve vnějším magnetickém poli  $H$  bude pohlcovat elektromagnetické vlny jistých vlnových délek podle hodnoty koercivity. U  $\epsilon\text{-Fe}_2\text{O}_3$  fáze je hodnota koercivity a rozsah ve vnějším magnetických polích příhodný pro absorpci elektromagnetických vln v

milimetrové oblasti vlnových délek a tudíž potlačení elektromagnetické interference (stínění).

- *Spražené magnetoelektrické vlastnosti.* Magnetické a elektrické vlastnosti fáze  $\epsilon\text{-Fe}_2\text{O}_3$  jsou vzájemně ovlivnitelné, tj. se změnou elektrických charakteristik se mění magnetické rysy. Vložíme-li takovýto nanomateriál do vnějšího elektrického/magnetického pole, lze obě vlastnosti souběžně řídit.

V současnosti je její praktické aplikační využití limitováno několika faktory: relativně nízkými výtěžky chemických syntéz, nemožností přesně řídit velikost finálních produktů a nežádoucí přítomností jiných polymorfů oxidu železitého v syntetizovaných vzorcích [56, 27].

Hlavním cílem statistické analýzy je navrhnout optimální návrh měření magnetizace (hysterézních smyček) nanomateriálů  $\epsilon\text{-Fe}_2\text{O}_3$  fáze, s cílem co nejpřesněji odhadnout neznámý vektorový parametr  $\theta$  vystupující v definovaných aproximačních funkcích (1) a (2). Jak víme, rozhodnutí o užití Brillouinovy nebo Langevinovy funkce k následné aproximaci naměřených hodnot je podmíněno přítomností kvantově-mechanických jevů, kdy v případě jejich výskytu je užitá funkce (1) a při jejich absenci je použita funkce (2). Výskyt kvantově-mechanických jevů je možné registrovat u nanočástic, jejichž rozměr spadá přibližně pod hodnotu 10 nm. Problematiku jsme proto rozdělili do dvou částí, kdy jsme separovaně hledali optimální návrh měření pro vzorky aproximované Brillouinovou funkcí a poté pro vzorky aproximované funkcí Langevin.

### 3.1. Popis modelu

Měření magnetizace lze vykonat na množině 141 ekvidistantně rozmístěných experimentálních bodů  $X = \{70, 69, \dots, -69, -70\}$  kOe reprezentujících intenzitu vnějšího magnetického pole. Celý měřicí proces je rozdělen do dvou fází. V první fázi je

intenzita vnějšího magnetického pole nastavena na maximální hodnotu +70 kOe a postupně snižována k minimální hodnotě −70 kOe, výsledkem čehož je horní větev hysterézní smyčky. Druhá fáze naopak začíná při minimální hodnotě −70 kOe a je postupným navyšováním intenzity vnějšího magnetického pole zakončena na maximální hodnotě +70 kOe, z čehož získáme dolní větev hysterézní smyčky. Sloučením obou měřících fází je hysterézní smyčka, která jednoznačně charakterizuje zkoumaný nanomateriál. Formou nelineárního regresního modelu [39] proces zapíšeme jako

$$y_i = \eta(x_i, \boldsymbol{\theta}) + \varepsilon_i = \theta_1 \cdot h(\theta_2(x_i + \theta_3)) + \varepsilon_i = \theta_1 \cdot h(z_i) + \varepsilon_i, \quad i = 1, \dots, s, \quad (3.1)$$

kde hodnoty  $y_i$  odpovídají měřené magnetizaci a  $x_i \in X$  představují intenzitu vnějšího magnetického pole. Nepozorovatelné chyby měření  $\varepsilon_i$  jsou nezávislé se  $E[\varepsilon_i] = 0$  a  $\text{Var}[\varepsilon_i] = 0.002$  převzatou z protokolu měřícího přístroje. O vektoru  $\boldsymbol{\theta} = (\theta_1, \theta_2, \theta_3)^T$  neznámých parametrů hysterézní smyčky předpokládáme, že leží v parametrickém prostoru  $\Theta = \Theta_1 \times \Theta_2 \times \Theta_3$ . V definovaném modelu 3.1 představuje  $h$  diferencovatelnou sigmoidální funkci, která má v případě Brillouinovy funkce (1) tvar

$$h(z) = \frac{2J+1}{2J} \cdot \coth \left[ \frac{(2J+1) \cdot g_J \cdot J \cdot z}{2J \cdot k_B \cdot T} \right] - \frac{1}{2J} \cdot \coth \left[ \frac{g_J \cdot J \cdot z}{2J \cdot k_B \cdot T} \right],$$

$$z \in \mathbb{R}, \quad (3.2)$$

kde  $J = 5/2$  (pro  $\epsilon\text{-Fe}_2\text{O}_3$  fázi s pouhými  $\text{Fe}^{3+}$  ionty,  $S = 5/2$ ,  $L = 0$  and  $J = L + S = 5/2$ ),  $g_J = 2$  (pevné pro  $\epsilon\text{-Fe}_2\text{O}_3$  fázi),  $k_B = 1.38 \cdot 10^{-23}$  J/K a  $T = 300$  K. U hysterézní smyčky Langevinovy funkce (2) nabývá sigmoidální funkce  $h$  tvar

$$h(z) = \coth \left[ \frac{z}{k_B \cdot T} \right] - \frac{k_B \cdot T}{z}, \quad z \in \mathbb{R}, \quad (3.3)$$

kde  $k_B = 1.38 \cdot 10^{-23}$  J/K a  $T = 300$  K.

V další práci využijeme symetrie horní a dolní větve hysterézní smyčky a zaměříme se pouze na analýzu horní větve smyčky v souladu se zavedeným modelem (3.1).



Dosažené výsledky je možné analogicky aplikovat na dolní větev smyčky.

V souladu s hlavním cílem aplikace byla optimalizace experimentu založena na  $D$ –kriteriální funkci optimality. Normovaná informační matice korespondující s modelem (3.1) má podobu

$$\mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta}) = \sum_{x \in X} \nabla \eta(x, \boldsymbol{\theta}) \nabla^T \eta(x, \boldsymbol{\theta}) \xi(x),$$

kde gradient  $\nabla \eta(x, \boldsymbol{\theta})$  funkce  $\eta(x, \cdot) : \Theta \rightarrow \mathbb{R}$  v bodě  $\boldsymbol{\theta} = (\theta_1, \theta_2, \theta_3)^T \in \Theta$  je

$$\nabla \eta(x, \boldsymbol{\theta}) = \begin{pmatrix} h(z) \\ \theta_1 h'(z)(x + \theta_3) \\ \theta_1 \theta_2 h'(z) \end{pmatrix}, \quad z = \theta_2(x + \theta_3). \quad (3.4)$$

Dále  $h'$  vystupující v (3.4) označuje derivaci funkce  $h$ , která je v případě Brillouinovy funkce (3.2)

$$h'(z) = \frac{-(2J+1)^2 \cdot g_J \cdot J}{2J^2 \cdot k_B \cdot T \cdot \sinh^2 \left[ \frac{(2J+1) \cdot g_J \cdot J \cdot z}{2J \cdot k_B \cdot T} \right]} + \frac{g_J \cdot J}{2J^2 \cdot k_B \cdot T \cdot \sinh^2 \left[ \frac{g_J \cdot J \cdot z}{2J \cdot k_B \cdot T} \right]}, \quad z \in \mathbb{R}$$

a v situaci funkce Langevinovy (3.3)

$$h'(z) = \frac{-1}{k_B \cdot T \cdot \sinh^2 \left[ \frac{z}{k_B \cdot T} \right]} + \frac{k_B \cdot T}{z^2}, \quad z \in \mathbb{R}.$$

Je možné ověřit (kapitola 5.2), že v námi analyzovaném případě platí

$$\det [\mathbf{M}(\xi, \theta_1, \theta_2, \theta_3)] = \theta_1^4 \det [\mathbf{M}(\xi, 1, \theta_2, \theta_3)] \quad (3.5)$$

pro všechna  $\boldsymbol{\theta} = (\theta_1, \theta_2, \theta_3)^T$  a všechny  $\xi \in \Xi$ .  $D$ –optimální návrh tedy závisí pouze na hodnotách parametrů  $\theta_2$  a  $\theta_3$ , nikoliv na hodnotě parametru  $\theta_1$ , proto můžeme dále předpokládat  $\theta_1 = 1$ . Potom skutečný parametrický prostor  $\Theta$  je obdelník  $\{1\} \times \Theta_2 \times \Theta_3$ , u kterého je z výpočetních důvodů vhodné užít diskretizaci na konečný počet přípustných parametrů. Na základě teoretických znalostí a experimentálně

získaných poznatků jsme dále u analyzované  $\epsilon\text{-Fe}_2\text{O}_3$  fáze definovali tzv. přípustný parametrický prostor. Pro Brillouinovu funkci je tento prostor velikosti  $1 \times 100 \times 191$  parametrů definován jako

$$\begin{aligned}\Theta_B &= \{1\} \times \Theta_{2_B} \times \Theta_{3_B} = \\ &= \{1\} \times \{1 \cdot 10^{-19}, 2 \cdot 10^{-19}, \dots, 9.9 \cdot 10^{-18}, 1 \cdot 10^{-17}\} \times \\ &\quad \times \{1000, 1100, \dots, 19900, 20000\}\end{aligned}$$

a přípustný prostor velikosti  $1 \times 100 \times 191$  parametrů Langevinovy funkce je

$$\begin{aligned}\Theta_L &= \{1\} \times \Theta_{2_L} \times \Theta_{3_L} = \\ &= \{1\} \times \{1 \cdot 10^{-18}, 2 \cdot 10^{-18}, \dots, 9.9 \cdot 10^{-17}, 1 \cdot 10^{-16}\} \times \\ &\quad \times \{1000, 1100, \dots, 19900, 20000\}.\end{aligned}$$

### 3.2. Lokálně $D$ -optimální návrhy experimentu

Nejdříve jsme se zaměřili na hledání lokálně  $D$ -optimálního návrhu  $\xi_{\theta^0}^*$  pro vybrané  $\theta^0 \in \Theta$ , který by maximalizoval determinant informační matice vypočtený v bodě  $\theta^0$  v následujícím smyslu

$$\xi_{\theta^0}^* \in \arg \max_{\xi \in \Xi} \det [\mathbf{M}(\xi, \theta^0)]^{1/3}.$$

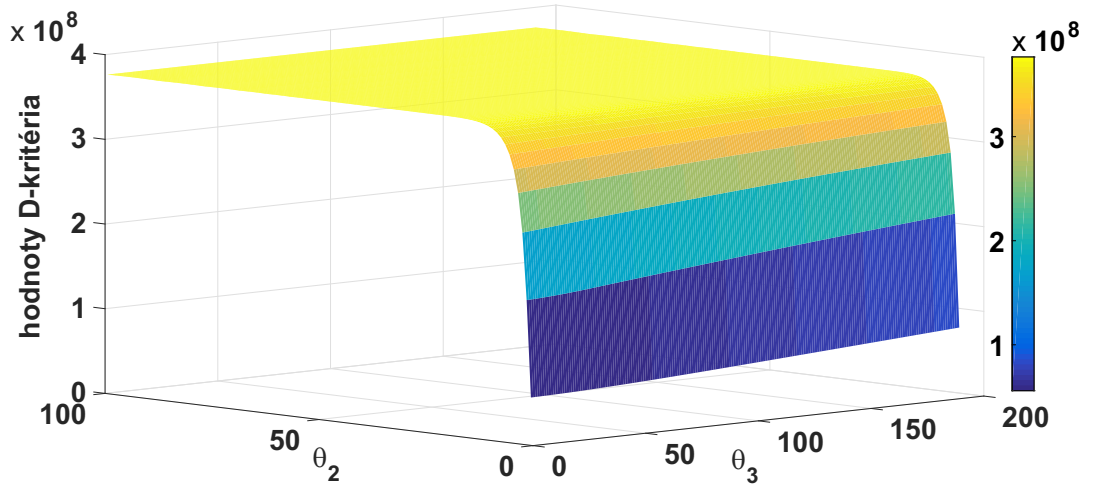
Vzhledem k platnosti vztahu (3.5) dostáváme

$$\arg \max_{\xi \in \Xi} \det [\mathbf{M}(\xi, \theta_1, \theta_2, \theta_3)]^{1/3} = \arg \max_{\xi \in \Xi} \det [\mathbf{M}(\xi, 1, \theta_2, \theta_3)]^{1/3}.$$

Komplikací přístupu lokálně  $D$ -optimálního návrhu je bohaté spektrum hodnot, kterých může parametr  $\theta$  nabývat. To se negativně odráží především v situacích, kdy nevhodně zvolíme parametr  $\theta^0$  ve vztahu k lokálně  $D$ -optimálnímu návrhu  $\xi_{\theta^0}^*$  stanovenému pro parametr  $\theta^*$ , v důsledku čehož pak může být lokálně  $D$ -optimální

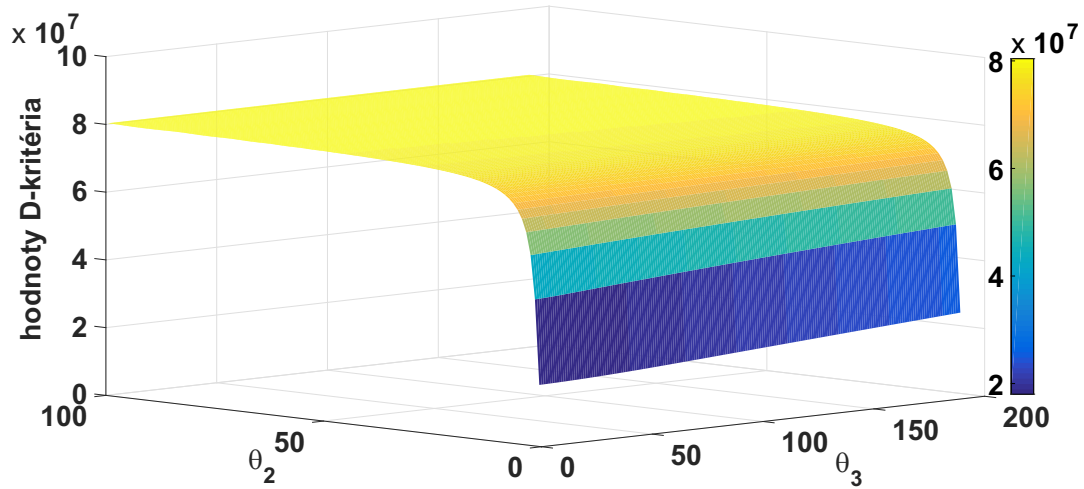
návrh velice neefektivní.

K výpočtu lokálně  $D$ –optimálních návrhů jsme použili multiplikativní algoritmus, který efektivně počítal aproximativní lokálně  $D$ –optimální návrhy pro všechny  $\theta^0 \in \Theta_B$  v situaci Brillouinova modelu (obrázek 3.2) a pro všechny  $\theta^0 \in \Theta_L$  v případě Langevinova modelu (obrázek 3.3).



Obrázek 3.2: Hodnoty  $D$ –kriteriální funkce lokálně optimálních návrhů modelu Brillouin. Rapidní pokles hodnot kriteriální funkce spojený s klesající hodnotou parametru  $\theta_2$  ukazuje na skutečnost, že i při použití lokálně  $D$ –optimálního návrhu, bude pro klesající hodnoty parametru  $\theta_2$  narůstat variance odhadu  $\hat{\theta}$ . Naopak skutečná hodnota parametru  $\theta_3$  ovlivňuje přesnost odhadu  $\hat{\theta}$ , založeného na lokálně  $D$ –optimálním návrhu, jen minimálně.

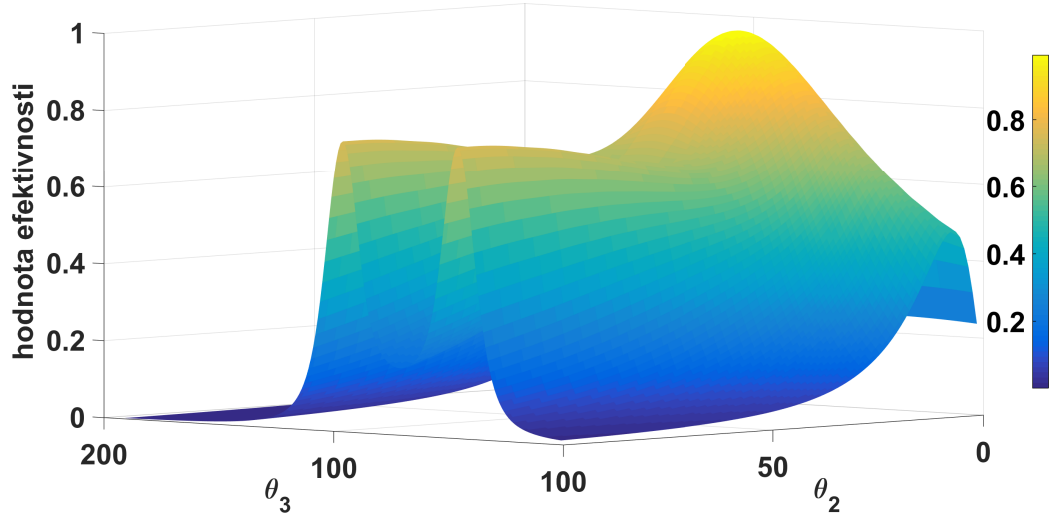
Ukazatelem kvality lokálně  $D$ –optimálního návrhu  $\xi_{\theta^0}^*$  je jeho efektivnost vzhledem k lokálně  $D$ –optimálním návrhům vypočteným pro všechny body v parametrickém prostoru  $\Theta_L$ , res.  $\Theta_B$ . Protože prostory  $\Theta_B$  a  $\Theta_L$  shodně obsahují 19100 parametrických bodů, není možné prezentovat zde všechny výstupy. Pro názornost uvádíme lokálně  $D$ –optimální návrh pro model Langevinovy funkce s hodnotami parametrů  $\theta^0 = (\theta_1, \theta_2, \theta_3)^T = (1, 2 \cdot 10^{-17}, 8000)^T$ . Z obrázku 3.4 je jasně vidět, že maximalní



Obrázek 3.3: Hodnoty  $D$ –kriteriální funkce lokálně optimálních návrhů modelu Langevin. I zde je evidentní rapidní pokles funkčních hodnot kriteriální funkce v souvislosti s klesající hodnotou parametru  $\theta_2$ , v důsledku čehož dochází k nárůstu variance odhadů  $\hat{\theta}$  získaných z těchto lokálně  $D$ –optimálních návrhů. Vliv skutečné hodnoty parametru  $\theta_3$  na přesnost odhadu  $\hat{\theta}$  je i v tomto případě zanedbatelný.

efektivnosti je dosaženo právě v bodě  $\theta^0$ , zatímco v ostatních bodech  $\Theta_L$  efektivnost návrhu  $\xi_{\theta^0}^*$  výrazně klesá, v některých případech až k hodnotě 0.002. Tento jev koreponduje s úvahami o nízké efektivnosti návrhu v situaci, kdy je skutečný parametr  $\theta^*$  příliš vzdálený od hodnoty  $\theta^0$ . V důsledku toho je návrh (obrázek 3.5) velice nestabilní pro měření nanomateriálů s odlišnými hodnotami parametrů hysterézní smyčky.

Obdobná situace nastává i v případě Brillouinova modelu a jiných hodnot parametru  $\theta^0$ . Proto hlavní uplatnění lokálně  $D$ -optimálních návrhů bude v roli pomocných návrhů při výpočtu maxmin efektivního návrhu měření.



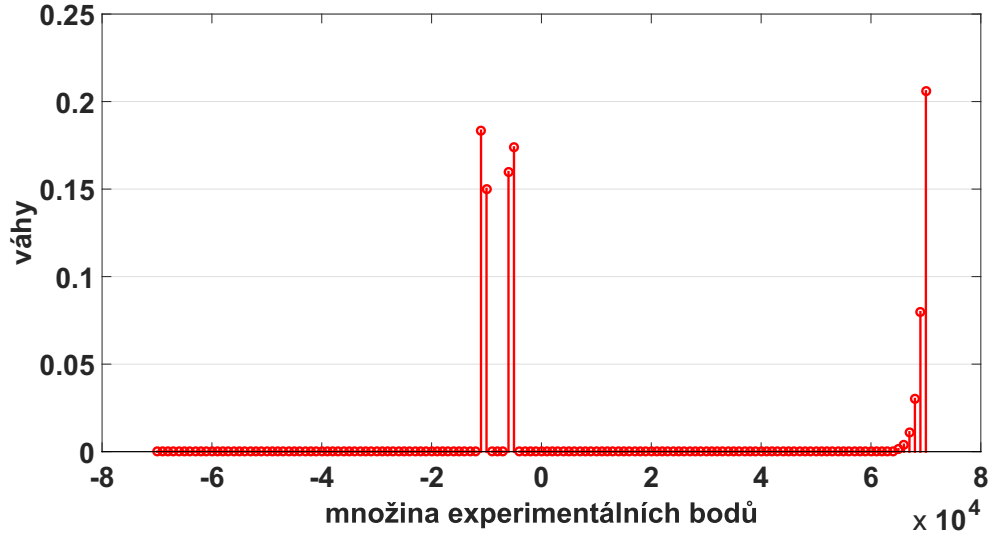
Obrázek 3.4: Závislost efektivity lokálně  $D$ -optimálního návrhu  $\xi_{\theta^0}^*$ , vypočteného v bodě  $\theta^0 = (1, 2 \cdot 10^{-17}, 8000)^T$ , na skutečné hodnotě parametru  $\theta^*$ . Pro různé hodnoty skutečného parametru  $\theta^*$  efektivity návrhu  $\xi_{\theta^0}^*$  výrazně fluktuuje.

### 3.3. Maximin $D$ –efektivní návrhy experimentu

Lokálně optimální návrhy dosahovaly nepřijatelných hodnot minimální efektivity. Proto jsme přistoupili ke konstrukci exaktních maximin  $D$ –efektivních návrhů měření o rozsahu  $N = 141$  pro modely (1) a (2) ve tvaru

$$\xi_{ME}^* \in \arg \max_{\xi \in \Xi_E} \left\{ \min_{\theta \in \Theta} \left[ \frac{\det [\mathbf{M}(\xi, \theta)]^{1/3}}{\max_{\mu \in \Xi} \det [\mathbf{M}(\mu, \theta)]^{1/3}} \right] \right\}.$$

Začali jsme s modelem Brillouin definovaným v parametrickém prostoru  $\Theta_B$ . V první fázi jsme užili algoritmus simulovaného žíhání při nastavení odmocninového poklesu teploty, který startoval z rovnoměrného návrhu a byl spuštěn pro 150 tisíc iterací. Získali jsme návrh s minimální hodnotou efektivity 0,412. Algoritmus simulovaného žíhání je obvykle velmi vhodný k překonání lokálních extrémů a nalezení řešení

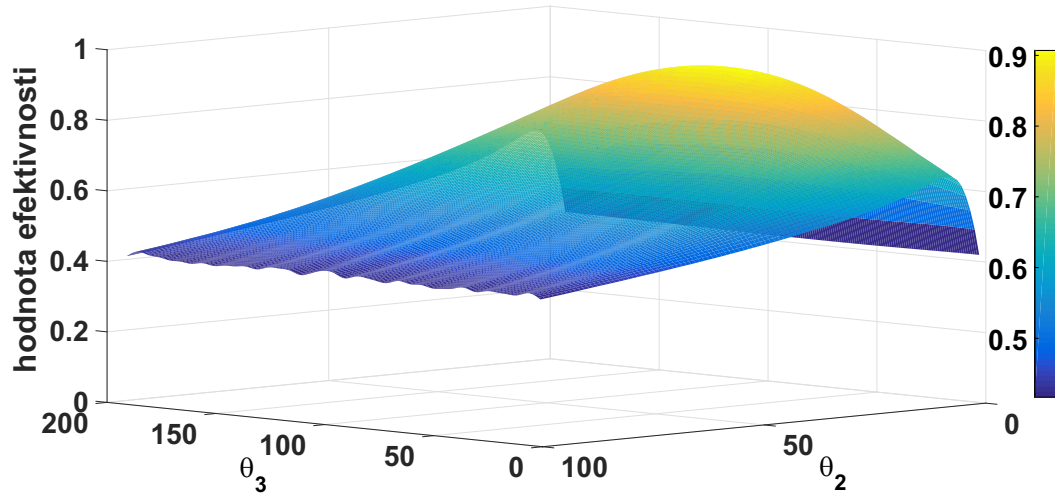


Obrázek 3.5: Aproximativní lokálně  $D$ -optimální návrh  $\xi_{\theta^0}^*$ , stanovený pro hodnotu parametru  $\theta^0 = (1, 2 \cdot 10^{-17}, 8000)^T$ .

blízko globálního optima. Má však nižší schopnost jemného vylepšení řešení, proto jsme v druhé fázi použili algoritmus Hill-climbing, jehož výsledkem byl maximin  $D$ -efektivní návrh  $\xi_{ME}^{*B}$  s hodnotou minimální efektivity 0,417 (k vidění na obrázku 3.6), kterému odpovídá návrh s lokalizací ve 40-ti bodech  $x_i$  množiny  $X$  (viz. obrázek 3.7).

V dalším kroku jsme pokračovali zcela identickým způsobem s hledáním exaktního maximin  $D$ -efektivního návrhu o rozsahu  $N = 141$  pro model Langevin definovaný v parametrickém prostoru  $\Theta_L$ . Z optimalizační fáze simulovaného žíhání jsme získali návrh s minimální efektivitou 0,321. Následná optimalizace pomocí výměnného algoritmu Hill-climbing vedla ke zvýšení hodnoty minimální efektivity na 0,358 jak je vidět na obrázku 3.8. Výsledný maximin  $D$ -efektivní návrh  $\xi_{ME}^{*L}$ , který je rozmístěn do 30-ti bodů množiny  $X$ , je uveden na obrázku 3.9.

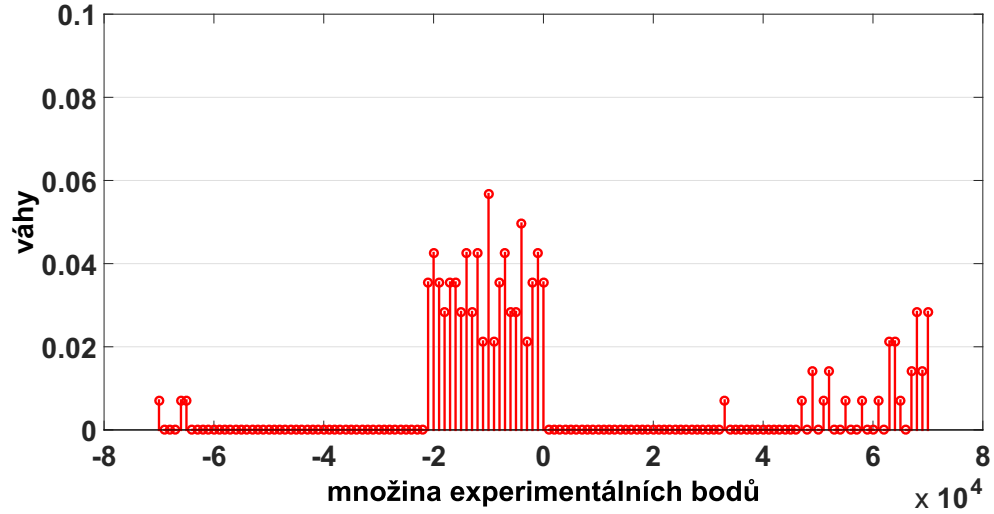
Diskrétní optimalizační problémy typu (2.12) jsou v praxi neřešitelné, pokud není



Obrázek 3.6: Závislost efektivity maximin  $D$ –efektivního návrhu měření Brillouinovy funkce  $\xi_{ME}^{*B}$  na skutečné hodnotě parametru  $\theta^*$ . V porovnání s lokálně optimálními návrhy je efektivity velice stabilní a přijatelně vysoká (ve srovnání s obrázkem 3.4) pro všechny hodnoty skutečného parametru  $\theta^*$ .

množina  $X$  dostatečně malá. S odvoláním na námi realizované rozsáhlé numerické experimenty však můžeme návrhy, které byly nalezeny kombinací algoritmu simulovaného žitání a Hill-climbing, považovat za dobrou aproximaci teoreticky nejlepších, maximin  $D$ –efektivních návrhů měření Brillouinovy a Langevinovy funkce. Nelze přehlédnout, že v obou analyzovaných případech nastává situace, kdy váhy v některých bodech  $x_i$  dosahují relativně nízkých hodnot korespondujících s jediným měřením. V těchto případech je možné zvažovat sloučení sousedních měření do jediného bodu při pravděpodobném mírném poklesu hodnoty minimální efektivity výsledných maximin  $D$ –efektivních návrhů.

Získané maximin  $D$ –efektivní návrhy je užitečné vzájemně porovnat a posoudit jejich robustnost. Ověříme tak kvalitu získaných návrhů pro případ, kdy nelze apriori rozhodnout, který ze dvou uvažovaných modelů je vhodnější užít pro aproximaci



Obrázek 3.7: Exaktní maximin  $D$ –efektivní návrh měření Brillouinovy funkce  $\xi_{ME}^{*B}$  o rozsahu  $N = 141$ . Váhy návrhu jsou násobky výrazu  $1/N$  a stanovují počty replikací měření v jednotlivých bodech návrhu.

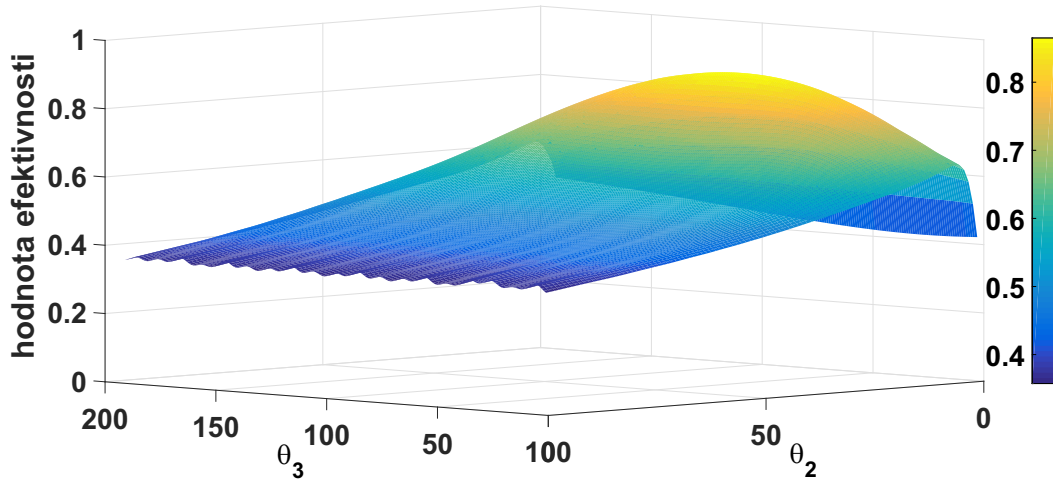
analyzovaného vzorku nanomateriálu.

### 3.4. Robustnost návrhů

Uvažujme situaci, kdy hysterézní smyčku Brillouinovy funkce měříme dle maximin  $D$ –efektivního návrhu měření Langevinovy funkce. Návrh  $\xi_{ME}^{*L}$  dosáhl hodnoty minimální efektivity 0,389, tedy ztratil pouhých 0,023 na efektivity ve srovnání s hodnotou minimální efektivity 0,412 maximin  $D$ –efektivního návrhu měření Brillouinovy funkce. Proto můžeme maximin  $D$ –efektivní návrh měření Langevinovy funkce  $\xi_{ME}^{*L}$  považovat za dostatečně robustní pro měření hysterézní smyčky obou definovaných modelů, tj. (1) i (2).

Dále uvažujme obrácenou situaci, tedy měření hysterézní smyčky Langevinovy funkce dle maximin  $D$ –efektivního návrhu měření Brillouinovy funkce. Návrh  $\xi_{ME}^{*B}$  dosáhl hodnoty minimální efektivity 0,344, tedy efektivity klesla o 0,014 ve srovnání s





Obrázek 3.8: Závislost efektivnosti maximin  $D$ –efektivního návrhu měření Langevinovy funkce  $\xi_{ME}^{*L}$  na skutečné hodnotě parametru  $\theta^*$ . I v tomto případě jsou hodnoty efektivnosti dostatečně stabilní a přijatelně vysoké pro všechny hodnoty skutečného parametru  $\theta^*$ .

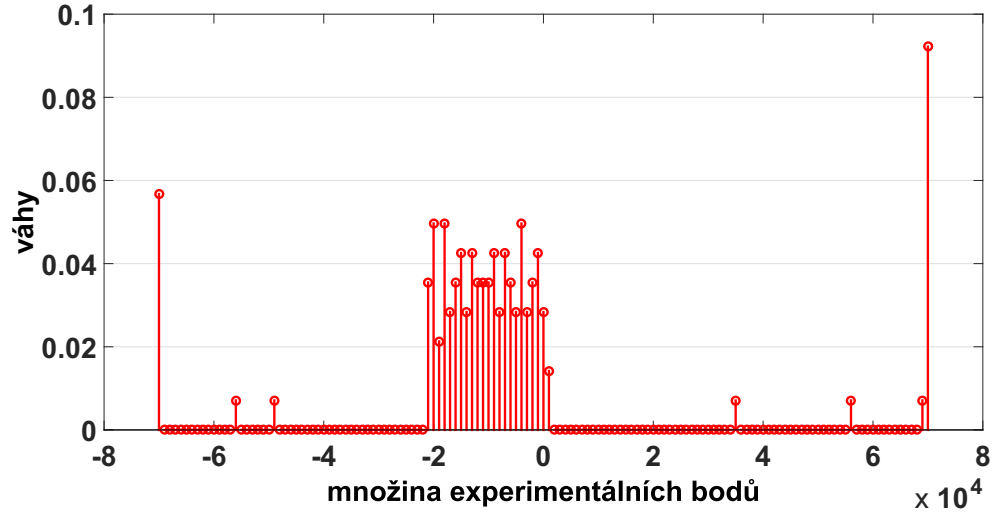
hodnotou minimální efektivnosti 0,358 maximin  $D$ –efektivního návrhu měření Langevinovy funkce. Tedy i maximin  $D$ –efektivní návrh měření Brillouinovy funkce  $\xi_{ME}^{*B}$  můžeme prohlásit za dostatečně robustní pro měření hysterézní smyčky modelů (1) i (2).

Pro úplnost jsme dále definovali několik konvexních kombinací maximin  $D$ –efektivních návrhů obou analyzovaných modelů a pro tyto konvexní kombinace jsme určili jejich hodnoty minimální efektivnosti ve vztahu k modelům (1) a (2). Výsledky jsou shrnuty v tabulce 3.1.

Patrně nejlepší konvexní kombinací ve vztahu k robustnosti je návrh  $\xi_{ME}^{*KONV}$

$$\xi_{ME}^{*KONV} = 0,5 \cdot \xi_{ME}^{*B} + 0,5 \cdot \xi_{ME}^{*L},$$

který je lokalizován ve 46–ti bodech  $x_i \in X$  a dosahuje hodnoty minimální efektivnosti 0,412 v modelu Brillouin, respektive 0,352 v modelu Langevin. Přes exaktnost



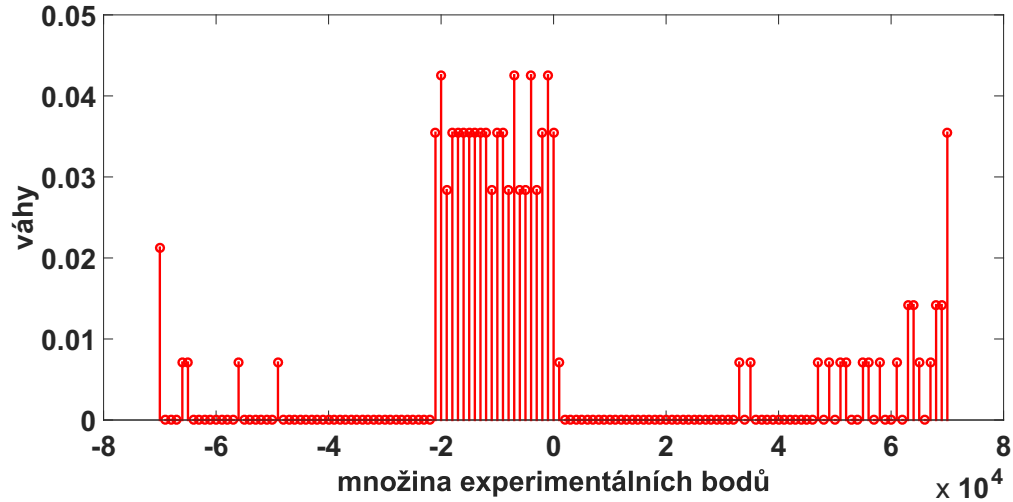
Obrázek 3.9: Exaktní maximin  $D$ –efektivní návrh měření Langevinovy funkce  $\xi_{ME}^{*L}$  o rozsahu  $N = 141$ . Váhy návrhu, stanovené jako násobky výrazu  $1/N$ , určují počty replikací měření v jednotlivých bodech návrhu.

Podíl návrhu $\xi_{ME}^{*B}$	Podíl návrhu $\xi_{ME}^{*L}$	Minimální efektivnost v modelu Brillouin	Minimální efektivnost v modelu Langevin
0,0	1,0	0,389	0,358
0,2	0,8	0,401	0,356
0,4	0,6	0,409	0,353
0,5	0,5	0,412	0,352
0,6	0,4	0,414	0,350
0,8	0,2	0,416	0,347
1,0	0,0	0,412	0,344

Tabulka 3.1: Hodnoty minimální efektivnosti konvexních kombinací návrhů  $\alpha \cdot \xi_{ME}^{*B} + (1 - \alpha) \cdot \xi_{ME}^{*L}$ , kde  $\alpha \in [0, 1]$ , vypočtené pro model Brillouin a Langevin.

návrhů  $\xi_{ME}^{*B}$  a  $\xi_{ME}^{*L}$  je výsledný návrh  $\xi_{ME}^{*KONV}$  aproximativní. Za účelem jeho reálného užití v praxi bylo nutné návrh  $\xi_{ME}^{*KONV}$  pomocí zaokrouhlovacích metod [44] aproximovat. Získali jsme exaktní konvexní maximin  $D$ –efektivní návrh (obrázek 3.10) s

hodnotami minimální efektivity 0,411 pro model Brillouinovy funkce, respektive 0,341 pro model Langevinovy funkce.



Obrázek 3.10: Exaktní konvexní maximin  $D$ –efektivní návrh  $\xi_{ME}^{*KONV}$  o rozsahu  $N = 141$ , který je vhodný pro měření magnetizace jakýchkoliv nanomateriálů  $\epsilon\text{-Fe}_2\text{O}_3$  fáze.

Díky dostatečně vysokým hodnotám efektivity je návrh  $\xi_{ME}^{*KONV}$  vhodný pro měření magnetizace veškerých nanomateriálů  $\epsilon\text{-Fe}_2\text{O}_3$  fáze bez ohledu na rozměr nanočástic. Právě univerzální použití návrhu  $\xi_{ME}^{*KONV}$  je jeho hlavním benefitem pro užití v experimentální praxi.

### 3.5. Hodnocení a závěry analýzy

Kvalitu námi doporučeného konvexního maximin  $D$ –efektivního návrhu  $\xi_{ME}^{*KONV}$  jsme ověřili přímo v praxi. V RCPTM byl chemickou procedurou popsanou v [27] připraven vzorek nanomateriálu  $\epsilon\text{-Fe}_2\text{O}_3$  fáze. Chemická podstata a čistota fáze byla zkontrolována pomocí rentgenové práškové difrakce a Mössbauerové spektroskopie. Vyhodnocením obrázků z transmisní elektronové mikroskopie bylo prokázáno,

že se vzorek skládá z nanočástic  $\epsilon\text{-Fe}_2\text{O}_3$  fáze o délce a šířce v rozmezí 20 – 70 nm, respektive 10 – 35 nm, tedy korespondující s modelem Langevin. Měřicí proces magnetizace byl realizován přístrojem SQUID s referenční hodnotou chyby měření  $\sigma^2 = 0.002 \text{ Am}^2\text{kg}^{-1}$  uvedenou v protokolu přístroje. Magnetizace  $y_i$  analyzovaného vzorku byla nejdříve měřena dle rovnoměrného návrhu  $\xi^{ROVN}$ , tedy v každém bodě  $x_i \in X$  reprezentujícím intenzitu vnějšího magnetického pole bylo provedeno právě jedno měření. Shodou okolností jsme zjistili, že takto definovaný experiment byl v minulosti nejčastěji užívaným návrhem měření magnetizace pro většinu nanomateriálů v RCPTM. Rovnoměrný návrh  $\xi^{ROVN}$  přitom dosahoval hodnoty minimální efektivity přibližně 0,150 a z pohledu optimálního navrhování experimentu se řadí spíše k neefektivním návrhům. Magnetizace  $y_i$  téhož vzorku nanomateriálu byla následně změřena podle konvexního maximin  $D$ –efektivního návrhu  $\xi_{ME}^{*KONV}$ . Výsledky získané realizací rovnoměrného a konvexního návrhu měření jsou shrnuty v tabulce 3.2. Odhady neznámých parametrů  $\theta_1$ ,  $\theta_2$  a  $\theta_3$ , které se vyskytují v modelu (1) i (2), jsme získali nelineární metodou nejmenších čtverců. V tabulce dále uvádíme varianci takto získaných odhadů, jako jeden z ukazatelů kvality konvexního návrhu měření  $\xi_{ME}^{*KONV}$ .

Model Langevin	Návrh $\xi^{ROVN}$	Návrh $\xi_{ME}^{*KONV}$
$\hat{\theta}_1$	0,067	0,072
$\hat{\theta}_2$	0,048	0,035
$\hat{\theta}_3$	$1,322 \cdot 10^4$	$1,695 \cdot 10^4$
$\text{Var}(\hat{\theta}_1)$	$1,196 \cdot 10^{(-6)}$	$6,238 \cdot 10^{(-7)}$
$\text{Var}(\hat{\theta}_2)$	$5,588 \cdot 10^{(-6)}$	$1,009 \cdot 10^{(-6)}$
$\text{Var}(\hat{\theta}_3)$	$1,184 \cdot 10^5$	$2,730 \cdot 10^4$

Tabulka 3.2: Odhad vektorového parametru  $\hat{\theta}$  a jeho variance  $\text{Var}(\hat{\theta})$  při realizaci experimentu dle rovnoměrného  $\xi^{ROVN}$  a konvexního  $\xi_{ME}^{*KONV}$  návrhu.

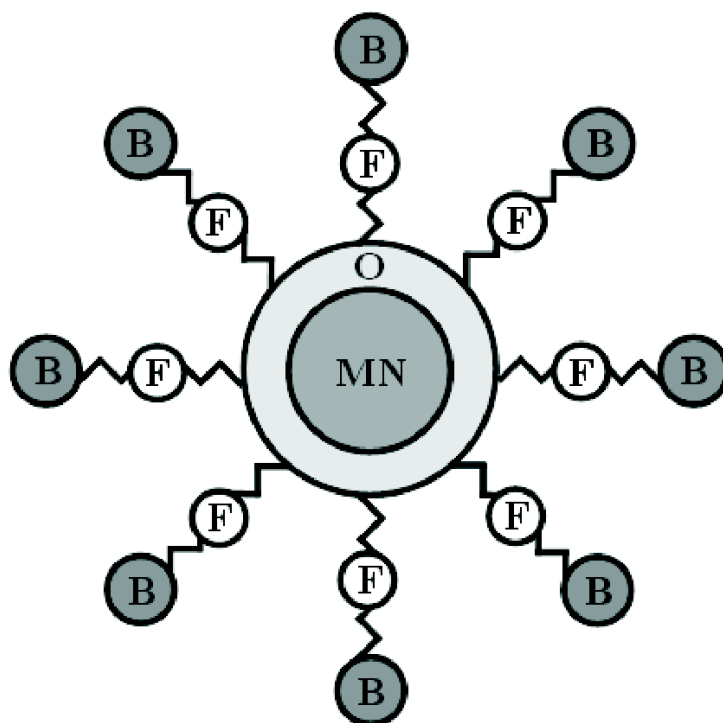
Z realizovaných měření je patrné, že při užití návrhu  $\xi_{ME}^{*KONV}$  dochází k minimalizaci objemu konfidenčního elipsoidu ve smyslu snížení variance odhadu parametrů  $\hat{\theta}_1$  a  $\hat{\theta}_3$  až o jeden řád v porovnání s variancí odhadu těchto parametrů při užití návrhu  $\xi^{ROVN}$ . Nižší počet experimentálních bodů  $x_i$  vede nejen k časovým, ale také k finančním úsporám, v důsledku čehož se snižují celkové náklady experimentu.

## Kapitola 4

# ANALÝZA $\gamma$ -FÁZE OXIDU ŽELEZITÉHO

Maghemit, neboli  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> fáze oxidu železitého, je nejčastěji experimentálně zkoumaný materiál, který nabývá jak makroskopických tak nanometrických rozměrů [55]. Je považována za první modelový nanomateriál, který byl mimo jiné použit pro budování teorie superparamagnetické relaxace a k popisu jiných magnetických jevů a vlastností typických pro magnetické nanoobjekty a jejich soubory. Fáze  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> je významná nejen pro studium základních magnetických jevů a vlastností, ale především pro svůj vysoký aplikační potenciál. Přestože se běžně vyskytuje v přírodě, existuje i celá řada syntetických cest vedoucích k přípravě fází s požadovanou velikostí, morfologií nanočástic a fyzikálně-chemickými vlastnostmi [6]. Jestliže průměr nanočástic  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> klesne pod hodnotu přibližně 30 nm dochází ke změně magnetických vlastností, kdy lze pozorovat nástup superparamagnetického chování se silnou magnetickou odezvou ve vnějších magnetických polích. Takové magnetické chování je spolu s biochemickými vlastnostmi (tj. relativně nízká toxicita, možnost přirozeného odbourání v živém organismu, biokompatibilita) velice příhodné pro aplikace v odvětvích technologie (například magnetické kapaliny, senzory plynu, součástky v magnetooptických zařízeních apod.) a medicíny (například kontrastní látky pro

zobrazování pomocí nukleární magnetické rezonance, medicínská diagnostika, značení buněk a jejich separace, cílený transport léčiv, magnetickým polem indukovaná léčba nádorů pomocí hypertermie apod.). V medicínských aplikacích je užíván tzv. nanokomplex, jehož schéma je uvedeno na obrázku 4.1. Základem je jádro tvořené magnetickou nanočásticí  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  fáze, která plní funkci nosiče. Magnetické jádro je povrchově modifikováno vhodnou biokompatibilní a biodegradabilní organickou sloučeninou, čímž se na jeho povrchu vytvoří tzv. ochranná slupka. Slupka chrání jádro před chemickou transformací v nepřívětivém prostředí (například krev), zamezuje aglomeraci magnetických nanočástic (k té dochází v důsledku jejich vysoké povrchové energie a přítomnosti mezičásticových magnetických interakcí) a vytváří síť funkčních skupin pro sekundární navázání samotných bioaktivních molekul (tj. léčiva, DNA aj.). Skrze funkční skupiny lze k ochranné slupce navázat bioaktivní látku, čímž je vytvořen plně funkcionalizovaný nanokomplex aktivní v dané bioaplikaci. Stěžejní je snaha o využitelnost funkčních komplexů v oblasti terapie nádorů jako nosiče léčiv (tj. „magnetic nanoparticle-based drug delivery system“ - MagDDS). V závislosti na lokální absorpci magnetického nosiče při jeho vystavení do vnějšího magnetického pole střídavého charakteru mohou systémy typu MagDDS vyvolat lokalizovanou hypertermii v tkáních a tím zvýšit citlivost nádorových buněk vůči léčivu. V důsledku toho je pak možné výrazně omezit tendenci buněk budovat si vůči léčivu odolné mechanismy. V ideálním případě by systémy MagDDS měly vykazovat vlastosti: (1) magnetické nanočástice s příhodně laditelnými magnetickými vlastnostmi; (2) schopnost nést dostatečné množství protinádorového léčiva; (3) možnost akumulovat se okolo nádorem postižené tkáně. Míru naplnění těchto vlastností v případě konkrétního nanomateriálu  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  fáze lze částečně odvodit ze dvou ukazatelů jeho hysterézní smyčky. Prvním je odhad neznámého vektorového parametru  $\theta$ , který charakterizuje magnetické vlastnosti zkoumaného nanomateriálu. Druhým ukazatelem je odhad parametru  $S(\theta)$  reprezentujícího obsah plochy



Obrázek 4.1: Schématické znázornění komplexu využívaného v medicínských aplikacích, kde MN je magnetická nanočástice, O je obalová organická substance, F je funkční skupina a B je bioaktivní látka. Převzato z [55].

vzniklé mezi horní a dolní větví hysterézní smyčky. Plocha  $S(\theta)$  reflektuje míru magnetické tvrdosti nanomateriálu a je spojena s jeho hysterézními (tepelnými) ztrátami ve smyslu - čím je plocha hysterézní smyčky větší, tím více tepla nanomateriál generuje při zmagnetování střídavým vnějším magnetickým polem. Dostatečná teplota zapříčiní přetrhání chemických vazeb, v důsledku čehož dochází k uvolnění léčiva z magnetického nosiče. Současně lokální zvýšení teploty způsobuje narušení membrány postižených buněk, což zefektivňuje terapeutické účinky doprovodných léčiv. Ve snaze dostat těmto požadavkům jsou magnetické nanomateriály pro medicínské aplikace připravovány syntetickou cestou v laboratořích.



## 4.1. Popis modelu

K procesu optimalizace měření magnetizace nanomateriálů  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  bylo třeba přistupovat odlišným způsobem než v předchozím případě. Přestože se jedná o nejčastěji analyzovanou nehydratovanou formu oxidu železa, v oblasti medicínských aplikací je užití této fáze relativně novou záležitostí. V důsledku nižší míry dostupných znalostí jsme nejdříve ověřili správnost našich úvah. Z výzkumného ústavu RCPTM nám byla poskytnuta data z měření magnetizace několika vzorků nanomateriálů  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  fáze, které byly připraveny cestou pevnolátkové syntézy izotermálním rozkladem dihydrátu octanu železnatého (zakoupeného od firmy Sigma Aldrich) na vzduchu při teplotě 400 °C. Octan železnatý byl před syntézou nanočástic  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  nejprve homogenizován mletím v achátové misce, což vedlo k upravení velikostní distribuce částic prekurzoru v rozmezí od 1 do 5 mm. Navážka práškového prekurzoru byla 1200 mg a chemická reakce probíhala po dobu 1 hodiny. Postupným zahříváním došlo k rozkladu milimetrových částic prekurzoru na nanometrové částice  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  fáze s průměrnou velikostí 15 nm. V důsledku toho jsme zavrhlí možnost aproximace hysterézních smyček Brillouinovou funkcí (1), která je vhodná pouze pro vzorky nanomateriálových sloučenin s průměrem menším než 10 nm, a zaměřili jsme se výhradně na práci s Langevinovou funkcí (2). Měřící proces byl opět realizován přístrojem SQUID na množině 141 ekvidistantně rozmístěných bodů  $X = \{70, 69, \dots, -69, -70\}$  kOe reprezentujících intenzitu vnějšího magnetického pole.

Užitím MNČ se ukázalo, že definovaný tvar Langevinovy funkce (2) není k aproximaci naměřených dat dostatečný a model nabývá vysoké hodnoty reziduálního součtu čtverců (RSC). Podrobnou analýzou jsme zjistili, že měření této fáze představuje mnohem komplikovanější problém. U nanomateriálových sloučenin  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  fáze může docházet k asymetrii mezi horní a dolní větví hysterézní smyčky, v dů-

sledku čehož bylo nutné definovat nový parametr  $\theta_4$ , který má ekvivalentní charakter jako parametr  $\theta_3$ , avšak přísluší pouze dolní větvi hysterézní smyčky. Do dalších úvah proto bylo nutné zahrnout obě větve hysterézní smyčky současně. Další komplikací se ukázal být samotný syntetický proces přípravy  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  fáze, neboť je často doprovázen souběžným vznikem nežádoucí příměsy  $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$  fáze, kterou je velice obtížné identifikovat [37] a často ji nelze ani zcela separovat od požadované  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  fáze. Příměs  $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$  fáze nevykazuje žádnou magnetizaci, tedy nevytváří žádnou hysterézi a projevem její přítomnosti v konkrétním nanomateriálu je protažení hysteréze  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  fáze. Vzniklou situaci jsme konzultovali s odborníky z oboru fyzikální chemie a společně jsme navrhli řešení ve formě přidání lineárního členu  $\theta_5 \cdot x_i$  k původnímu modelu, kde neznámý parametr  $\theta_5$  reprezentuje zastoupení příměsy  $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$  fáze ve vzorku nanosloučeniny  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  fáze. Tím jsme původní model (2) rozšířili o další dva neznámé parametry  $\theta_4$  a  $\theta_5$ . Zároveň byl navýšen počet bodů měření v intervalu  $\langle +20, -20 \rangle$  kOe pro potřeby získání odhadu parametru  $S(\boldsymbol{\theta})$ . Nově tedy uvažujeme množinu 157 bodů

$$X_0 = \{70, 69, \dots, 2, 1.9, 1.8, \dots, -1.8, -1.9, -2, \dots, -69, -70\} \text{ kOe},$$

ke které definujeme množinu experimentálních bodů  $X$  jako uspořádané dvojice

$$\begin{aligned} X &= \underbrace{X_0 \times \{1\}}_{X_H} \cup \underbrace{X_0 \times \{0\}}_{X_D} = \\ &= \left\{ (70, 1), \dots, (2, 1), (1.9, 1), \dots, (-1.9, 1), (-2, 1), \dots, (-70, 1), \right. \\ &\quad \left. (-70, 0), \dots, (-2, 0), (-1.9, 0), \dots, (1.9, 0), (2, 0), \dots, (70, 0) \right\}, \end{aligned}$$

kde  $x_i = (v_i, \delta_i)$ , pro  $i = 1, \dots, 314$  je tvořena proměnnými  $v_i$ , představujícími intenzitu vnějšího magnetického pole a proměnnými  $\delta_i \in \{0, 1\}$  definujícími příslušnost bodu měření k horní větvi (tj.  $\delta_i = 1$ ) nebo dolní větvi (tj.  $\delta_i = 0$ ) hysterézní smyčky.

Měřicí proces pak můžeme zapsat ve tvaru nelineárního regresního modelu

$$\begin{aligned}
y_i &= \eta(x_i, \boldsymbol{\theta}) + \epsilon_i \\
&= \theta_1 \cdot \{ \delta_i \cdot h(\theta_2(v_i + \theta_3)) + (1 - \delta_i) \cdot h(\theta_2(v_i - \theta_4)) \} + \theta_5 \cdot v_i + \epsilon_i, \\
&= \theta_1 \cdot \{ \delta_i \cdot h(z_i^+) + (1 - \delta_i) \cdot h(z_i^-) \} + \theta_5 \cdot v_i + \epsilon_i, \quad i = 1, \dots, s, \quad (4.1)
\end{aligned}$$

kde hodnoty  $y_i$  odpovídají měřené magnetizaci. I v tomto případě platí, že chyby měření  $\epsilon_i$  jsou nezávislé se  $E[\epsilon_i] = 0$  a hodnotou  $\text{Var}[\epsilon_i] = 0.002$  převzatou z protokolu měřícího přístroje. Takto inovovaný model dosahuje nejen výrazně menší hodnoty RSCĚ, ale má i své fyzikální opodstatnění. Neznámý vektorový parametr  $\boldsymbol{\theta} = (\theta_1, \theta_2, \theta_3, \theta_4, \theta_5)^T$  tak zahrnuje jak neznámé parametry  $\theta_1, \theta_2, \theta_3, \theta_4$  hysterézní smyčky  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  fáze, tak neznámý parametr  $\theta_5$  příměsy  $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$  fáze. O parametru  $\boldsymbol{\theta}$  předpokládáme, že leží v parametrickém prostoru  $\Theta = \Theta_1 \times \Theta_2 \times \Theta_3 \times \Theta_4 \times \Theta_5$ . V uvedeném modelu (4.1) reprezentuje  $h$  diferencovatelnou sigmoidální funkci, která má tvar

$$h(z) = \coth \left[ \frac{z}{k_B \cdot T} \right] - \frac{k_B \cdot T}{z}, \quad z \in \mathbb{R},$$

kde  $k_B = 1.38 \cdot 10^{-23}$  J/K a  $T = 300$  K.

Stanovení co možná nejpřesnějšího odhadu neznámého vektorového parametru  $\boldsymbol{\theta}$  bylo stejně jako v případě  $\epsilon\text{-Fe}_2\text{O}_3$  fáze založeno na  $D$ -kriteriální funkci optimality. Pro naplnění druhého požadavku této aplikace, tedy stanovení co možná nejpřesnějšího odhadu parametru  $S(\boldsymbol{\theta})$  (plocha mezi horní a dolní větví hysterézní smyčky), jsme použili kriteriální funkci  $c$ -optimality. Pro normovanou informační matici modelu (4.1) platí

$$\mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta}) = \sum_{x \in X} \nabla \eta(x, \boldsymbol{\theta}) \nabla^T \eta(x, \boldsymbol{\theta}) \xi(x),$$

kde gradient funkce  $\eta(x, \cdot) : \Theta \rightarrow \mathbb{R}$  definovaný v bodě  $\theta = (\theta_1, \theta_2, \theta_3, \theta_4, \theta_5)^T \in \Theta$  má tvar

$$\nabla \eta(x, \theta) = \begin{pmatrix} \delta h(z^+) + (1 - \delta)h(z^-) \\ \delta \theta_1 h'(z^+)(v + \theta_3) + (1 - \delta)\theta_1 h'(z^-)(v - \theta_4) \\ \delta \theta_1 \theta_2 h'(z^+) \\ -(1 - \delta)\theta_1 \theta_2 h'(z^-) \\ v \end{pmatrix}, \quad (4.2)$$

pro:  $z^+ = \theta_2(v + \theta_3), \quad z^- = \theta_2(v - \theta_4) \quad \text{a} \quad x = (v, \delta).$

Symbol  $h'$  vyskytující se v (4.2) reprezentuje derivaci funkce  $h$ , tedy

$$h'(z) = \frac{-1}{k_B \cdot T \cdot \sinh^2 \left[ \frac{z}{k_B \cdot T} \right]} + \frac{k_B \cdot T}{[z]^2}, \quad z \in \mathbb{R}.$$

V předchozí situaci (u analýzy  $\epsilon$ - $\text{Fe}_2\text{O}_3$  fáze) jsme ukázali, že pro všechna  $\theta = (\theta_1, \theta_2, \theta_3)^T$  a všechny  $\xi \in \Xi$  je  $D$ -optimální návrh nezávislý na hodnotě parametru  $\theta_1$ . K obdobným závěrům dospějeme i v případě analýzy  $\gamma$ - $\text{Fe}_2\text{O}_3$  fáze. V kapitole 5.3 je prokázáno, že při platnosti modelu (4.1) je  $D$ -optimální návrh měření nezávislý nejen na hodnotě parametru  $\theta_1$ , ale neovlivňuje ho ani hodnota parametru  $\theta_5$ . Proto můžeme tvrdit, že  $D$ -optimální návrh je při užití modelu (4.1) závislý pouze na hodnotách parametrů  $\theta_2, \theta_3$  a  $\theta_4$ .

Identická situace nastává i v případě užití kritéria  $c$ -optimality v modelu (4.1), jak je dokázáno v kapitole 5.4. Tedy ani  $c$ -optimální návrh měření nezávisí na hodnotách parametrů  $\theta_1$  a  $\theta_5$ . To je velká výhoda, neboť parametr  $\theta_5$  neovlivňuje velikost plochy vzniklé mezi horní a dolní větví hysterézní smyčky a následně je i odhad plochy na tomto parametru nezávislý. Z hlediska optimalizace experimentu je proto postačující uvažovat parametrický prostor ve tvaru  $\{1\} \times \Theta_2 \times \Theta_3 \times \Theta_4 \times \{1\}$ , který je z výpočetních důvodů vhodné diskretizovat na konečný počet přípustných parametrů.

Optimalizovat proces měření definovaný modelem (4.1) je numericky velice obtížně řešitelný problém. Charakter této analýzy je zaměřen výhradně na medicínské

aplikace, kde se jako jediné vhodné jeví užití takových nanomateriálů  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  fáze, které mají symetrickou horní a dolní větev hysterézní smyčky. Právě takové vzorky nanomateriálů, které splňují podmínku  $\theta_3 = \theta_4$ , nevytváří nežádoucí aglomeráty (jejichž projevem je právě rozdílnost parametrů  $\theta_3$  a  $\theta_4$ ) a jsou schopné dostát zmíněným aplikačním požadavkům. Vzhledem k popsaným aspektům jsme se rozhodli problém zjednodušit tím způsobem, že experimentální návrh optimalizujeme v situaci  $\theta_3 = \theta_4$ . Ve spojitosti se získanými experimentálními poznatky pak můžeme definovat tzv. přípustný parametrický prostor  $\Theta_N$  velikosti  $1 \times 50 \times 50$  jako

$$\begin{aligned}\Theta_N &= \{1\} \times \Theta_{2_N} \times \Theta_{3_N} = \\ &= \{1\} \times \{1 \cdot 10^{-18}, 1.18 \cdot 10^{-18}, \dots, 9.69 \cdot 10^{-18}, 9.87 \cdot 10^{-18}\} \times \\ &\quad \times \{40, 80, \dots, 1960, 2000\}.\end{aligned}$$

Popsanými kroky se nám podařilo docílit redukce námi analyzovaného problému na ekvivalentní optimalizační úlohy dvourozměrného parametrického prostoru. Je patrné, že tímto zjednodušením úlohy budou námi vypočtené optimální návrhy měření skutečně optimální jen v případě symetrie mezi horní a dolní větví hysterézní smyčky. Z realizovaných experimentů je však možné předpokládat, že v situaci, kdy nejsou větve měřených vzorků nanosloučenin  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  fáze zcela symetrické, jsou téměř symetrické. Proto by námi vypočtené optimální návrhy měření neměly být příliš vzdáleny od optimálních návrhů měření mírně asymetrických hysterézních smyček.

## 4.2. Výpočetní algoritmus „Anny“

Během analýzy synteticky připravených vzorků nanomateriálů  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  fáze, které nám poskytlo RCPTM, jsme dále dospěli k poznatku, že vícečetná měření v bodech  $x_i$  množiny experimentálních bodů  $X$  nepřináší žádný efekt ve smyslu zpřesnění odhadu neznámého vektorového parametru  $\theta$ . Příčinou je závislost měření opakovaných v jednom bodě  $x_i \in X$ , kdy nedochází k resetu systému a narůstá tak

systematická chyba měření. Navíc fluktuace vyskytující se mezi opakovaným měřením je zanedbatelná ve srovnání s fluktuací samotného modelu (4.1). Proto jsme se po dohodě s odborníky z RCPTM rozhodli definovat následující podmínky ohraničení:

- Omezit maximální počet měření, které předpisuje návrh  $\xi$  v bodě  $x_i$  na hodnotu 1, tj.  $N(x_i) \in \{0, 1\}$ .
- Stanovit celkový počet měření na hodnotu  $N = 60$  tak, že

$$\sum_{x \in X_H} N(x) = 30 \quad \text{a současně} \quad \sum_{x \in X_D} N(x) = 30.$$

Přes existenci vypočetních algoritmů s možností definovat ohraničení úlohy se jako nejvhodnější řešení ukázalo vytvořit specifický výpočetní algoritmus, který jsme nazvali Anny <sup>1</sup>. Vycházeli jsme přitom z výměnného algoritmu autora V.V. Fedorov [14] v kombinaci s KL výměnným algoritmem autorů A.C. Atkinson a A.N. Donev [4] při zařazení definovaných ohraničení. Anny je iterativní algoritmus, který vytváří posloupnost návrhů  $\xi_1, \xi_2, \dots$ . Nechť  $\xi_r$  je návrh po  $r$ -tém kroku algoritmu, který splňuje podmínky ohraničení kladené na experiment. Popíšeme, jak z návrhu  $\xi_r$  dostaneme návrh  $\xi_{r+1}$ , kdy začneme s horní větví smyčky a následně přejdeme k dolní větví hysterézní smyčky. Pro tyto účely zavedeme značení:

$$\text{sup}_H(\xi_r) = \left\{ x \in X_H : \xi_r(x) = \frac{1}{N} \right\} \quad \text{a} \quad \text{nsup}_H(\xi_r) = \{x \in X_H : \xi_r(x) = 0\},$$

kde  $S_H$  značí počet prvků množiny  $\text{sup}_H$  a  $NS_H$  značí počet prvků množiny  $\text{nsup}_H$ . Obdobně platí:

$$\text{sup}_D(\xi_r) = \left\{ x \in X_D : \xi_r(x) = \frac{1}{N} \right\} \quad \text{a} \quad \text{nsup}_D(\xi_r) = \{x \in X_D : \xi_r(x) = 0\},$$

---

<sup>1</sup>Algoritmus je pojmenován na počest mé fenky výmarského ohaře Anny z Kunětic, která mi nečekaně uhynula v období jeho vzniku.

kde  $S_D$  značí počet prvků množiny  $sup_D$  a  $NS_D$  značí počet prvků množiny  $nsup_D$ .  
Dále necht'  $K$  a  $L$  jsou přirozená čísla vyjadřující parametry algoritmu a splňující podmínky:

$$K \leq S_H, \text{ resp. } K \leq S_D \quad \text{a} \quad L \leq NS_H, \text{ resp. } L \leq NS_D.$$

1. Nastavme podmínku pro ukončení iteračního procesu  $fin = TRUE$ .  
Výpočetní proces pro horní větev hysterézní smyčky:
2. Definujme funkci lokálního zlepšení  $\phi^+ : nsup_H(\xi_r) \rightarrow R$ , respektive  $\phi^- : sup_H(\xi_r) \rightarrow R$  jako

$$\phi^+(x) = \Phi [\mathbf{M}(\xi_r^{+x})],$$

kde  $\xi_r^{+x}$  je návrh, který vznikne z  $\xi_r$  přidáním pokusu v bodě  $x \in X$ , respektive

$$\phi^-(x) = \Phi [\mathbf{M}(\xi_r^{-x})],$$

kde  $\xi_r^{-x}$  je návrh, který vznikne z  $\xi_r$  odebráním pokusu v bodě  $x \in X$ .

3. Určeme uspořádání  $x_1^+, x_2^+, \dots, x_{NS_H}^+$  bodů z množiny  $nsup_H(\xi_r)$  tak, že

$$\phi^+(x_1^+) \geq \phi^+(x_2^+) \geq \dots \geq \phi^+(x_{NS_H}^+).$$

4. Určeme uspořádání  $x_1^-, x_2^-, \dots, x_{S_H}^-$  bodů z množiny  $sup_H(\xi_r)$  tak, že

$$\phi^-(x_1^-) \geq \phi^-(x_2^-) \geq \dots \geq \phi^-(x_{S_H}^-).$$

5. Najděme dvojici bodů  $(\tilde{x}^+, \tilde{x}^-)$  dle pravidla

$$(\tilde{x}^+, \tilde{x}^-) = \arg \max_{\substack{x^+ \in \{x_1^+, \dots, x_{NS_H}^+\} \\ x^- \in \{x_1^-, \dots, x_{S_H}^-\}}} \Phi [\mathbf{M}(\xi_r^{x^+, x^-})],$$

kde  $\xi_r^{x^+, x^-}$  vznikne z  $\xi_r$  vzájemnou výměnou bodů  $x^- \in \text{sup}_H(\xi_r)$  za  $x^+ \in \text{nsup}_H(\xi_r)$ .

6. Jestliže  $\Phi \left[ \mathbf{M} \left( \xi_r^{\tilde{x}^+, \tilde{x}^-} \right) \right] > \Phi [\mathbf{M}(\xi_r)]$ , potom  $\zeta_r = \xi_r^{\tilde{x}^+, \tilde{x}^-}$  a  $\text{fin} = \text{FALSE}$ . V opačném případě nechť  $\zeta_r = \xi_r$ .

Výpočetní proces pro dolní větev hysterézní smyčky:

7. Změňme definiční obor funkce lokálního zlepšení ve smyslu

$$\phi^+ : \text{nsup}_D(\zeta_r) \rightarrow R, \quad \text{respektive} \quad \phi^- : \text{sup}_D(\zeta_r) \rightarrow R.$$

8. Určeme uspořádání  $x_1^+, x_2^+, \dots, x_{NS_D}^+$  bodů z množiny  $\text{nsup}_D(\zeta_r)$  tak, že

$$\phi^+(x_1^+) \geq \phi^+(x_2^+) \geq \dots \geq \phi^+(x_{NS_D}^+).$$

9. Určeme uspořádání  $x_1^-, x_2^-, \dots, x_{SD}^-$  bodů z množiny  $\text{sup}_D(\zeta_r)$  tak, že

$$\phi^-(x_1^-) \geq \phi^-(x_2^-) \geq \dots \geq \phi^-(x_{SD}^-).$$

10. Najděme dvojici bodů  $(\tilde{x}^+, \tilde{x}^-)$  dle pravidla

$$(\tilde{x}^+, \tilde{x}^-) = \arg \max_{\substack{x^+ \in \{x_1^+, \dots, x_L^+\} \\ x^- \in \{x_1^-, \dots, x_K^-\}}} \Phi \left[ \mathbf{M} \left( \zeta_r^{x^+, x^-} \right) \right],$$

kde  $\zeta_r^{x^+, x^-}$  vznikne ze  $\zeta_r$  vzájemnou výměnou bodů  $x^- \in \text{sup}_D(\zeta_r)$  za  $x^+ \in \text{nsup}_D(\zeta_r)$ .

11. Jestliže  $\Phi \left[ \mathbf{M} \left( \zeta_r^{\tilde{x}^+, \tilde{x}^-} \right) \right] > \Phi [\mathbf{M}(\zeta_r)]$ , potom  $\xi_{r+1} = \zeta_r^{\tilde{x}^+, \tilde{x}^-}$  a  $\text{fin} = \text{FALSE}$ .

V opačném případě nechť  $\xi_{r+1} = \zeta_r$ .



12. Pokud  $fin = TRUE$  (tj. neproběhla vzájemná výměna bodů v žádné z větví hysterézní smyčky) výpočetní proces je zastaven.

Algoritmus Anny není založen na předpokladu diferencovatelnosti optimalizované funkce a proto je použitelný pro jakékoliv konkávní kritérium optimality. Protože v případě optimalizace měřícího procesu nanosloučenin  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  fáze měly množiny  $X_H$  a  $X_D$  přijatelnou velikost, stanovili jsme proměnné  $K+L$  na maximálně přípustné hodnoty, tj.  $K = 30$  a  $L = 157 - 30 = 127$ .

### 4.3. Lokálně optimální návrhy experimentu

Užitím algoritmu Anny jsme se zabývali stanovením lokálně optimálních návrhů pro vybrané  $\boldsymbol{\theta}^0 \in \Theta_N$ . Nejdříve jsme hledali lokálně  $D$ -optimální návrh  $\xi_{\boldsymbol{\theta}^0}^{*D}$  maximalizující determinant informační matice vypočtený v bodě  $\boldsymbol{\theta}^0$

$$\xi_{\boldsymbol{\theta}^0}^{*D} \in \arg \max_{\xi \in \Xi_E} [\mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta}^0)]^{1/5}$$

a následně lokálně  $c$ -optimální návrh  $\xi_{\boldsymbol{\theta}^0}^{*c}$  maximalizující inverzi variance odhadu vypočteného v bodě  $\boldsymbol{\theta}^0$  ve smyslu

$$\xi_{\boldsymbol{\theta}^0}^{*c} \in \arg \max_{\xi \in \Xi_E} [\mathbf{c}^T \mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta}^0)^{-1} \mathbf{c}]^{-1},$$

kde vektor  $\mathbf{c}$  je lineární kombinace parametrů  $\boldsymbol{\theta}$ . Příslušnou funkcí parametrů je lineární aproximace obsahu plochy  $S(\boldsymbol{\theta})$  nacházejícího se mezi horní a dolní větví hysterézní smyčky, který můžeme pomocí integrálního počtu (výpočet uveden v kapitole 5.5) vyjádřit jako

$$S(\boldsymbol{\theta}) = 2\theta_1 (\theta_3 + \theta_4).$$

Funkce  $S(\boldsymbol{\theta})$  je nelineární v parametrech, proto ji rozvojem v Taylorovu řadu linearizujeme v bodě  $\boldsymbol{\theta}^0$ , který je identický s bodem linearizace nelineárního regresního

modelu (4.1). Vektor  $\mathbf{c}$  potom reprezentuje gradient nelineární funkce  $S(\boldsymbol{\theta})$  tvaru

$$\mathbf{c}^T = \nabla S(\boldsymbol{\theta}) = \frac{\partial S(\boldsymbol{\theta}^0)}{\partial \boldsymbol{\theta}^0} = (2(\theta_3 + \theta_4), 0, 2\theta_1, 2\theta_1, 0).$$

Hledáním lokálně optimálních návrhů v náhodně zvolených bodech  $\boldsymbol{\theta}^0 \in \Theta_N$  jsme ověřili funkčnost výpočetního algoritmu Anny, který jsme následně použili pro všechny další výpočetní procesy spojené s analyzovanou  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> fází. Z numerických selhání algoritmu Anny v některých bodech  $\boldsymbol{\theta}^0$  parametrického prostoru  $\Theta_N$  vyplynulo, že námi užívaný model (4.1) je velice špatně podmíněn. Museli jsme proto vykonat níže popsaná opatření, abychom zajistili numerickou stabilitu výpočtu, respektive definovaného modelu (4.1).

## 4.4. Numerická stabilita modelu

Příčinou patrných numerických komplikací byly markantní rozdíly mezi hodnotami parametrů  $\theta_2$ ,  $\theta_3$  a  $\theta_4$ , které v krajních bodech parametrického prostoru  $\Theta_N$  dosahovaly hodnot až  $10^{21}$ . Z tohoto důvodu jsme navrhli provést reparametrizaci modelu (4.1) ve smyslu lineární transformace  $\tilde{\theta}_2 = \frac{\theta_2}{k_B \cdot T}$ , jejíž výsledkem je reparametrizovaný model

$$\begin{aligned} y_i &= \eta(w_i, x_i, \tilde{\boldsymbol{\theta}}) + \epsilon_i \\ &= \theta_1 \cdot \left\{ w_i \cdot h(\tilde{\theta}_2(x_i + \theta_3)) + (1 - w_i) \cdot h(\tilde{\theta}_2(x_i - \theta_4)) \right\} + \theta_5 \cdot x_i + \epsilon_i, \\ &= \theta_1 \cdot \left\{ w_i \cdot h(\tilde{z}_i^+) + (1 - w_i) \cdot h(\tilde{z}_i^-) \right\} + \theta_5 \cdot x_i + \epsilon_i, \quad i = 1, \dots, s, \end{aligned} \quad (4.3)$$

s diferencovatelnou sigmoidální funkcí  $h$  ve tvaru

$$h(\tilde{z}) = \coth[\tilde{z}] - \frac{1}{\tilde{z}}, \quad \tilde{z} \in \mathbb{R}.$$

Toto opatření se ukázalo jako dostatečné pro optimalizaci experimentu při použití  $D$ -kriteriální funkce. K zajištění numerické stability v procesu optimalizace experi-

mentu při použití  $c$ -kriteriální funkce to však nestačilo. Proto jsme speciálně u kriteriální funkce  $c$ -optimality navíc provedli lineární transformaci definované kriteriální funkce užitím matice

$$\mathbf{A} = \mathbf{M}^{-1/2}(\xi_{ME}^{*D}, \boldsymbol{\theta}) + 10^{-8} \cdot \mathbf{I}, \quad (4.4)$$

kde  $\xi_{ME}^{*D}$  je maximin  $D$ -efektivní návrh měření magnetizace  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> fáze (jeho konkrétní podoba je uvedena dále v textu na obrázku 4.5) a  $10^{-8} \cdot \mathbf{I}$  je přidaná konstanta ve formě diagonální matice. Volba maximin  $D$ -efektivního návrhu měření  $\xi_{ME}^{*D}$  je opodstatněná jeho univerzálností vzhledem k přípustnému parametrickému prostoru  $\Theta_N$ . Matici  $\mathbf{M}^{-1/2}(\xi_{ME}^{*D}, \boldsymbol{\theta}) + 10^{-8} \cdot \mathbf{I}$  získáme z takzvané Schurovy dekompozice matice  $\mathbf{M}^{-1}(\xi_{ME}^{*D}, \boldsymbol{\theta})$ , kdy platí

$$\begin{aligned} \mathbf{M}^{-1}(\xi_{ME}^{*D}) &= \mathbf{U} \boldsymbol{\Lambda}^{-1} \mathbf{U}^T, \\ \mathbf{M}^{-1/2}(\xi_{ME}^{*D}) &= \mathbf{U} \boldsymbol{\Lambda}^{-1/2} \mathbf{U}^T, \end{aligned}$$

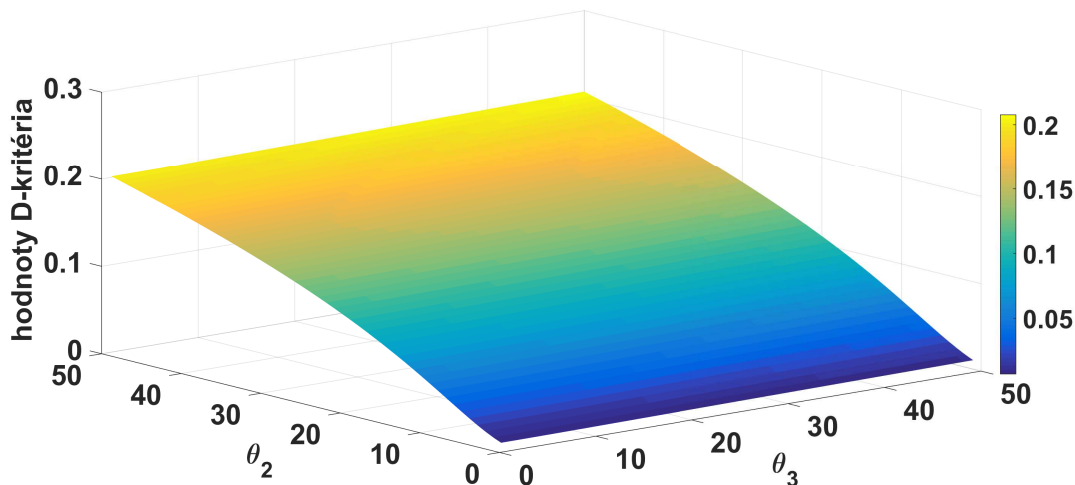
přičemž  $\mathbf{U}$  je unitární (v našem případě ortogonální) matice a  $\boldsymbol{\Lambda}^{-1}$  je diagonální matice, která má na diagonále vlastní čísla matice  $\mathbf{M}^{-1}(\xi_{ME}^{*D}, \boldsymbol{\theta})$ .  $C$ -kriteriální funkci jsme tedy přepsali jako

$$\begin{aligned} (\mathbf{c}^T \mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta})^{-1} \mathbf{c})^{-1} &= \left[ (\mathbf{A} \mathbf{c})^T (\mathbf{A}^{T-1} \mathbf{M}^{-1}(\xi, \boldsymbol{\theta}) \mathbf{A}^{-1}) (\mathbf{A} \mathbf{c}) \right]^{-1} = \\ &= \left[ (\mathbf{A} \mathbf{c})^T (\mathbf{A} \mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta}) \mathbf{A}^T)^{-1} (\mathbf{A} \mathbf{c}) \right]^{-1}, \end{aligned}$$

v důsledku čehož jsme docílili lepších numerických vlastností invertované matice a následně numerické stability modelu (4.3) i v případě  $c$ -kriteriální optimalizace experimentu.

Pomocí algoritmu Anny jsme vypočetli lokálně  $D$ -optimální a lokálně  $c$ -optimální návrhy pro všechny  $\boldsymbol{\theta}^0 \in \Theta_N$ . Připomínáme, že výpočet lokálně  $c$ -optimálních návrhů bylo z výše popsaných důvodů (4.4) možné zrealizovat až po nalezení maximin  $D$ -efektivního návrhu měření  $\xi_{ME}^{*D}$ . Na obrázku 4.2 jsou uvedeny hodnoty lokálně

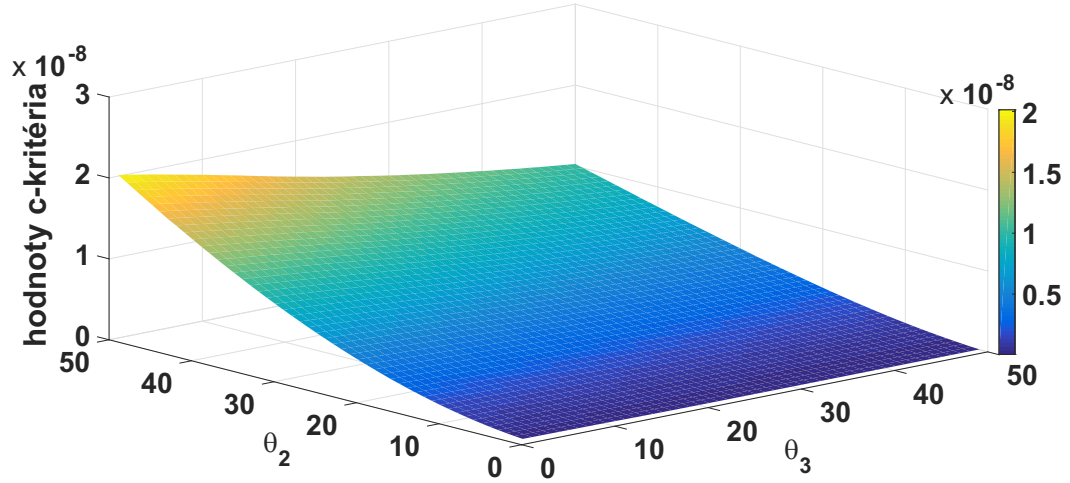
$D$ –optimálních návrhů vypočtených ve všech 2500-ti bodech  $\theta^0$  parametrického prostoru  $\Theta_N$ .



Obrázek 4.2: Hodnoty  $D$ –kriteriální funkce lokálně optimálních návrhů v modelu 4.3. S klesající hodnotou parametru  $\theta_2$  rapidně klesá hodnota kriteriální funkce, což vede k nárůstu variance odhadů  $\hat{\theta}$  u těchto hodnot parametrů  $\theta_2$  a to i za předpokladu užití lokálně  $D$ –optimálních návrhů. Naopak skutečná hodnota parametru  $\theta_3$  má na přesnost odhadu  $\hat{\theta}$  založeného na lokálně  $D$ –optimálním návrhu minimální vliv.

Hodnoty lokálně  $c$ –optimálních návrhů vypočtených ve všech 2500-ti bodech  $\theta^0$  parametrického prostoru  $\Theta_N$  jsou uvedeny na obrázku 4.3.

Tak jako u analýzy  $\epsilon$ – $\text{Fe}_2\text{O}_3$  fáze i nyní se ukázalo, že v situaci, kdy je skutečný parametr  $\theta^*$  příliš vzdálený od hodnoty  $\theta^0$ , je efektivnost lokálně  $D$ –optimálního návrhu  $\xi_{\theta^0}^{*D}$  (a stejně tak lokálně  $c$ –optimálního návrhu  $\xi_{\theta^0}^{*c}$ ) velice nízká vzhledem k lokálně  $D$ –optimálním (resp. lokálně  $c$ –optimálním) návrhům vypočteným pro všechny body  $\theta^0$  prostoru  $\Theta_N$ . Lokálně optimální návrhy proto nelze doporučit jako univerzální prostředek pro měření magnetizace nanomateriálů  $\gamma$ – $\text{Fe}_2\text{O}_3$  fáze a budou opět sloužit především jako pomocné návrhy při hledání maximálně efektivních návrhů.



Obrázek 4.3: Hodnoty  $c$ –kriteriální funkce lokálně optimálních návrhů v modelu 4.3. Opět můžeme pozorovat, jak hodnota parametru  $\theta_2$  výrazně ovlivňuje hodnotu kriteriální funkce, kdy s klesající hodnotou parametru  $\theta_2$  dochází k nárůstu variance odhadů  $\hat{\theta}$  i při užití lokálně  $D$ –optimálních návrhů. Hodnota parametru  $\theta_3$  má ve srovnání s parametrem  $\theta_2$  jen malý vliv na přesnost odhadu  $\hat{\theta}$  založeného na lokálně  $c$ –optimálním návrhu experimentu.

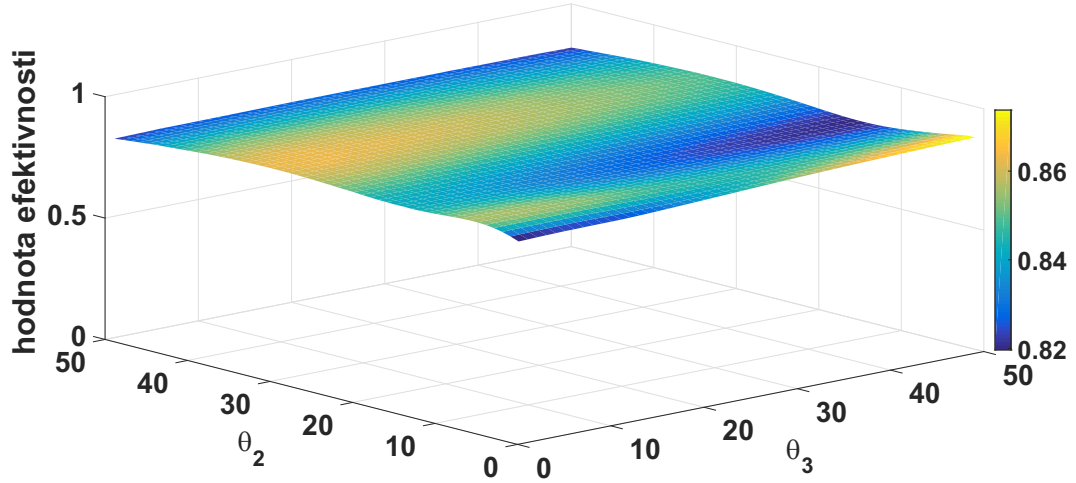
## 4.5. Maximin efektivní návrhy experimentu

Naším prvotním cílem bylo nalezení maximin  $D$ –efektivního návrhu měření  $\xi_{ME}^{*D}$  o rozsahu  $N = 60$  pro model (4.3) v parametrickém prostoru  $\Theta_N$  ve smyslu

$$\xi_{ME}^{*D} \in \arg \max_{\xi \in \Xi_E} \left\{ \min_{\theta \in \Theta} \left[ \frac{\det [\mathbf{M}(\xi, \theta)]^{1/5}}{\max_{\mu \in \Xi_E} \det [\mathbf{M}(\mu, \theta)]^{1/5}} \right] \right\}.$$

Opakovaným spuštěním algoritmu Anny jsme našli  $D$ –efektivní návrh s hodnotou minimální efektivity 0,815. Tuto hodnotu jsme se pokusili zvýšit, proto jsme výsledný návrh použili jako startovací návrh v RC algoritmu [17], který využívá odlišnou metodu optimalizace než algoritmus Anny. Výsledkem byl  $D$ –efektivní návrh měření, jehož hodnota minimální efektivity byla 0,819. Ten jsme vložili zpět jako

startovací návrh v algoritmu Anny, který jsme opakovaně spustili a potvrdili tak stabilitu dosažených výstupů. Výsledný maximin  $D$ –efektivní návrh měření nabývá hodnoty 0,820 minimální efektivity (obrázek 4.4) a koresponduje s návrhem měření uvedeným na obrázku 4.5.

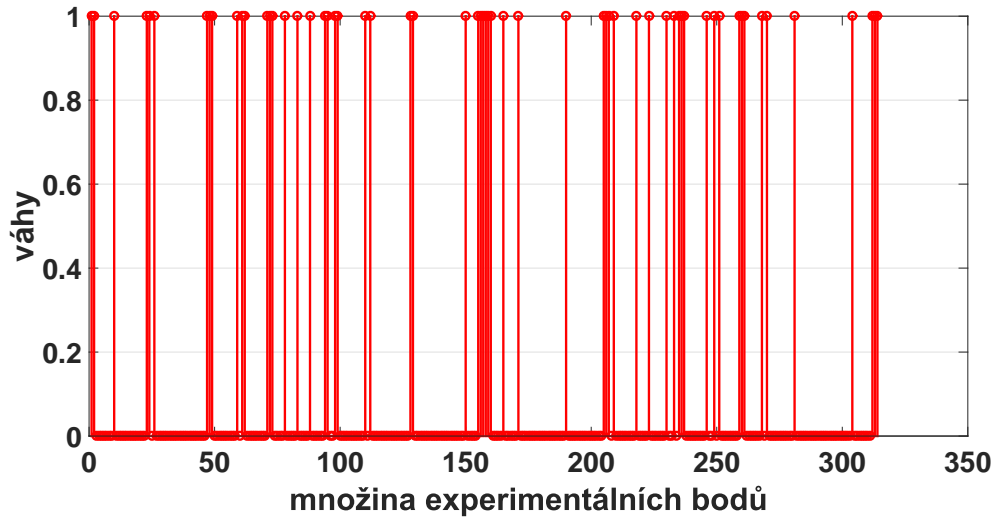


Obrázek 4.4: Závislost efektivity maximin  $D$ –efektivního návrhu měření  $\xi_{ME}^{*D}$  na skutečné hodnotě parametru  $\theta^*$ . Efektivnost dosahuje vysokých hodnot a zároveň je dostatečně stabilní pro všechny hodnoty skutečného parametru  $\theta^*$ .

Pomocí maximin  $D$ –efektivního návrhu měření  $\xi_{ME}^{*D}$  jsme nejdříve zpětně dopočítali hodnoty lokálně  $c$ –optimálních návrhů ve všech bodech  $\theta^0$  parametrického prostoru  $\Theta_N$  (viz. obrázek 4.3). Následně jsme se zaměřili na hledání maximin  $c$ –efektivního návrhu měření  $\xi_{ME}^{*c}$  o rozsahu  $N = 60$  pro model (4.3) v parametrickém prostoru  $\Theta_N$  ve smyslu

$$\xi_{ME}^{*c} \in \arg \max_{\xi \in \Xi_E} \left\{ \min_{\theta \in \Theta} \left[ \frac{(\mathbf{c}^T \mathbf{M}(\xi, \theta)^{-1} \mathbf{c})^{-1}}{\max_{\mu \in \Xi_E} (\mathbf{c}^T \mathbf{M}(\mu, \theta)^{-1} \mathbf{c})^{-1}} \right] \right\}.$$

Postupovali jsme obdobným způsobem jako v případě  $D$ –kriteriální funkce. Návrh

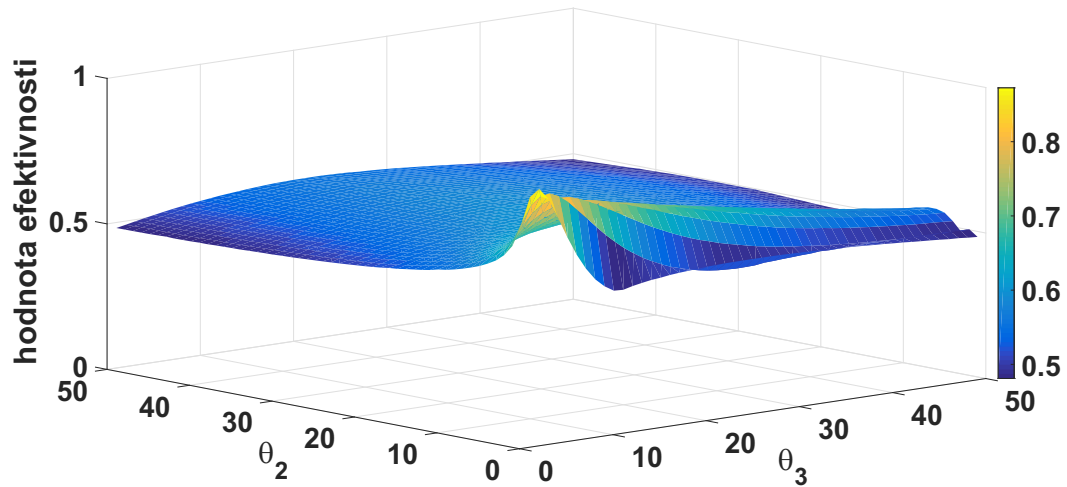


Obrázek 4.5: Exaktní maximin  $D$ –efektivní návrh měření  $\xi_{ME}^{*D}$  korespondující s modelem (4.3). Rozsah návrhu byl pevně stanoven na hodnotu  $N = 60$  s možností vykonat maximálně jeden pokus v každém bodě měření.

měření s nejvyšší hodnotou minimální efektivity 0,478 získaný opakovaným spuštěním algoritmu Anny jsme vložili v roli startovacího návrhu do RC algoritmu. Výsledný  $c$ –efektivní návrh dosáhl hodnoty minimální efektivity 0,481 a byl zpětně použit jako startovací návrh v algoritmu Anny. Přes opakovaná spuštění algoritmu Anny se nám již nepodařilo tuto hodnotu zvýšit, proto můžeme návrh (obrázek 4.7) s hodnotou minimální efektivity 0,481 (obrázek 4.6) považovat za maximin  $c$ –efektivní návrh měření  $\xi_{ME}^{*c}$ .

Numerické zpracování úlohy je podloženo realizací velkého množství experimentů. Proto i v tomto případě můžeme nalezené maximin efektivní návrhy měření považovat za rozumnou aproximaci teoreticky nejlepšího maximin  $D$ –efektivního a maximin  $c$ –efektivního návrhu měření Langevinovy funkce definované modelem (4.3).

Nabízí se otázka, zda existuje jediný (univerzální) návrh měření magnetizace nanomateriálů  $\gamma$ – $\text{Fe}_2\text{O}_3$  fáze takový, jenž bude dostatečně efektivní vzhledem k oběma



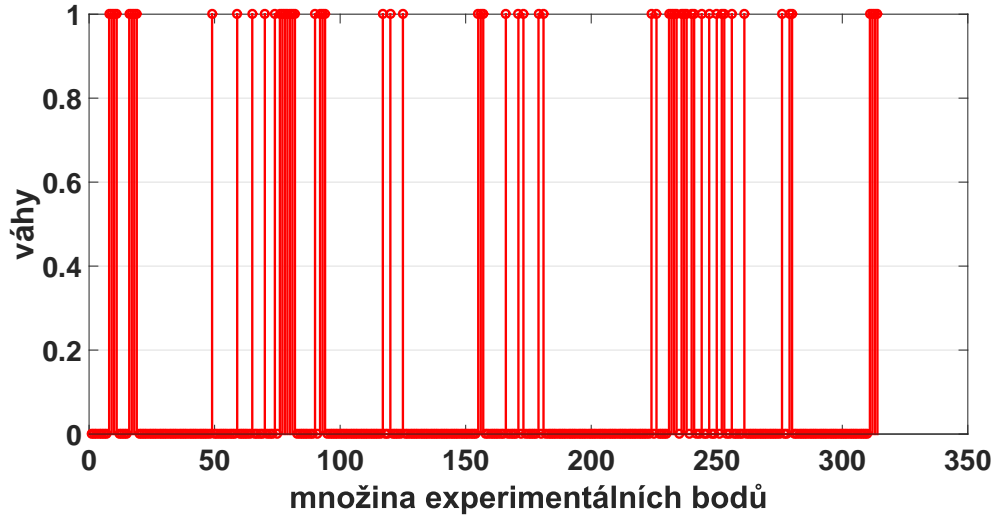
Obrázek 4.6: Závislost efektivity maximin  $c$ -efektivního návrhu měření  $\xi_{ME}^{*c}$  na skutečné hodnotě parametru  $\theta^*$ . Efektivnost považujeme za přijatelně vysokou a dostatečně stabilní pro všechny hodnoty skutečného parametru  $\theta^*$ .

kritériálním funkcím, tedy vzhledem ke kritériu  $D$ -optimality i  $c$ -optimality. Tuto hypotézu ověříme vzájemným srovnáním získaných maximin efektivních návrhů a posouzením jejich robustnosti.

## 4.6. Robustnost návrhů

Nejdříve jsme posuzovali vhodnost užití maximin  $c$ -efektivního návrhu měření pro získání odhadu neznámého vektorového parametru  $\hat{\theta}$ . Jinými slovy jsme stanovili hodnotu minimální efektivity maximin  $c$ -efektivního návrhu měření vzhledem k lokálně  $D$ -optimálním návrhům vypočteným pro všechny body  $\theta^0$  prostoru  $\Theta_N$ . Návrh  $\xi_{ME}^{*c}$  dosáhl hodnoty minimální efektivity 0,659 což je výrazně méně než hodnota 0,820, které nabývá maximin  $D$ -efektivní návrh měření  $\xi_{ME}^{*D}$ . Přesto můžeme návrh  $\xi_{ME}^{*c}$  považovat za dostatečně robustní ve smyslu možnosti jeho užití za





Obrázek 4.7: Exaktní maximin  $c$ –efektivní návrh měření  $\xi_{ME}^{*c}$  korespondující s modelem (4.3). Rozsah návrhu byl pevně stanoven na hodnotu  $N = 60$  s možností vykonat maximálně jeden pokus v každém bodě měření.

účelem stanovení odhadu neznámého vektorového parametru  $\hat{\theta}$ .

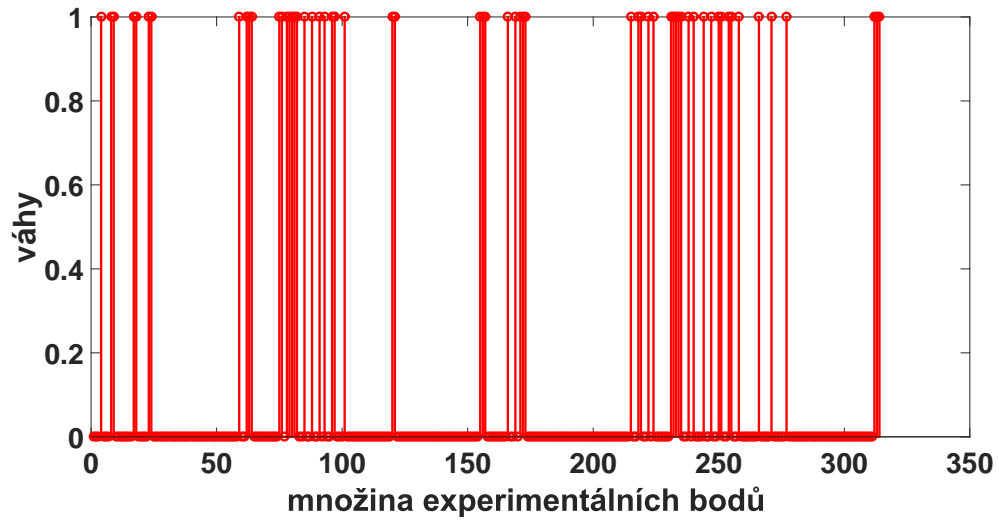
Dále nás zajímalo, nakolik by bylo vhodné užít maximin  $D$ –efektivní návrh měření pro získání odhadu neznámého parametru  $S(\theta)$  (obsah plochy vytvořený hysterézní smyčkou). Vypočetli jsme tedy hodnotu minimální efektivity maximin  $D$ –efektivního návrhu měření vzhledem k lokálně  $c$ –optimálním návrhům vypočteným pro všechny body  $\theta^0$  prostoru  $\Theta_N$ . Návrh  $\xi_{ME}^{*D}$  dosáhl hodnoty minimální efektivity 0,262, což je téměř o polovinu méně než hodnota 0,481, které dosáhl maximin  $c$ –efektivní návrh měření  $\xi_{ME}^{*c}$ . Tento ukazatel svědčí o nízké robustnosti návrhu  $\xi_{ME}^{*D}$  vzhledem k definovanému kritériu  $c$ –optimality, proto nedoporučujeme jeho užití za účelem získání odhadu neznámého parametru  $S(\theta)$ .

Navzdory dostatečné robustnosti návrhu  $\xi_{ME}^{*c}$  jsme stále chtěli najít takový návrh, který by byl uspokojivý vzhledem k oběma kritériálním funkcím současně. Vytvořit konvexní kombinaci maximin efektivních návrhů  $\xi_{ME}^{*c}$  a  $\xi_{ME}^{*D}$ , tak jako jsme to pro-

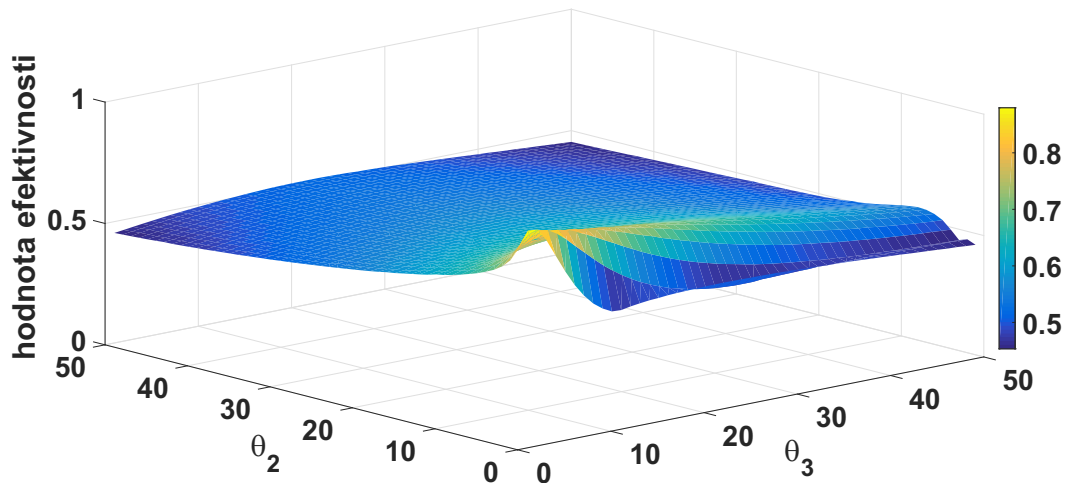
vedli u analýzy nanomateriálů  $\epsilon\text{-Fe}_2\text{O}_3$  fáze, bylo z důvodu definovaných podmínek ohraničení úlohy jen stěží realizovatelné. Proto jsme v tomto případě postupovali jinak. Formulovali jsme složené kritérium optimality jako maximin  $cD$ –efektivní návrh měření  $\xi_{ME}^{*cD}$ , který musí splňovat

$$\xi_{ME}^{*cD} \in \arg \max_{\xi \in \Xi} \left\{ \min \left\{ \min_{\boldsymbol{\theta} \in \Theta} \left[ \frac{(\mathbf{c}^T \mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta})^{-1} \mathbf{c})^{-1}}{\max_{\mu \in \Xi_E} (\mathbf{c}^T \mathbf{M}(\mu, \boldsymbol{\theta})^{-1} \mathbf{c})^{-1}} \right], \right. \right. \\ \left. \left. \min_{\boldsymbol{\theta} \in \Theta} \left[ \frac{\det [\mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta})]^{1/5}}{\max_{\mu \in \Xi_E} \det [\mathbf{M}(\mu, \boldsymbol{\theta})]^{1/5}} \right] \right\} \right\}.$$

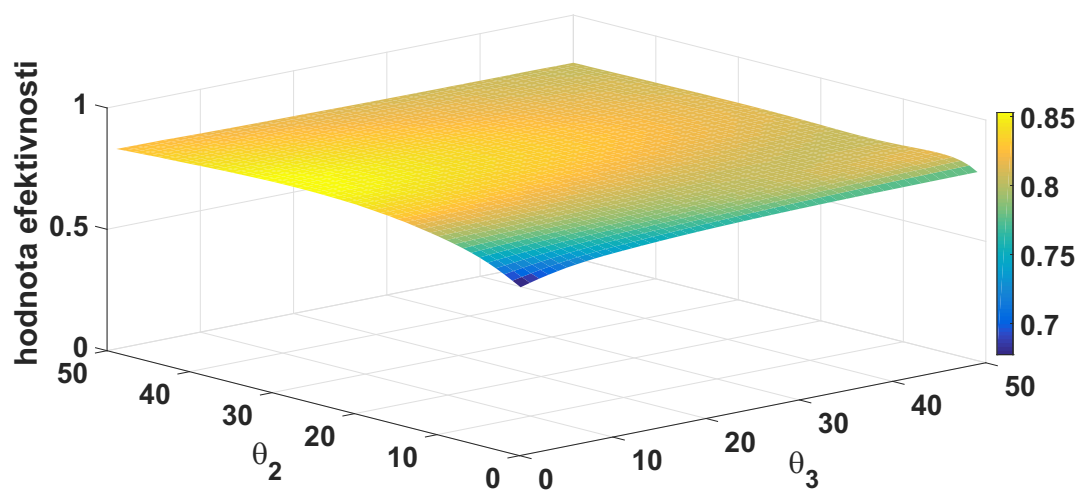
Výsledkem optimalizace je maximin  $cD$ –efektivní návrh měření  $\xi_{ME}^{*cD}$  uvedený na obrázku 4.8, který dosahuje hodnoty minimální efektivity 0,453 vzhledem ke kritériu  $c$ –optimality (obrázek 4.9) a hodnoty minimální efektivity 0,677 vzhledem ke kritériu  $D$ –optimality (obrázek 4.10). Přestože maximin  $cD$ –efektivní návrh měření  $\xi_{ME}^{*cD}$  vykazuje dostatečnou robustnost vzhledem k oběma uvažovaným kritériím optimality, ve srovnání s maximin  $c$ –efektivním návrhem měření  $\xi_{ME}^{*c}$  dosahuje nižších hodnot minimální efektivity. Proto se jako nejlepší možný návrh ukazuje zvolit právě jmenovaný maximin  $c$ –efektivní návrh měření  $\xi_{ME}^{*c}$ , neboť ten je nejvíce robustní nejen ve vztahu ke kritériu  $c$ –optimality, ale také vzhledem ke kritériu  $D$ –optimality.



Obrázek 4.8: Exaktní maximin  $cD$ –efektivní návrh měření  $\xi_{ME}^{*cD}$  korespondující s modelem (4.3). Rozsah návrhu byl pevně stanoven na hodnotu  $N = 60$  s možností vykonat maximálně jeden pokus v každém bodě měření.



Obrázek 4.9: Závislost efektivity maximin  $cD$ –efektivního návrhu měření  $\xi_{ME}^{*cD}$  na skutečné hodnotě parametru  $\theta^*$  vypočtená vzhledem ke kritériu  $c$ –optimality. Návrh je dostatečně robustní pro všechny hodnoty skutečného parametru  $\theta^*$ .



Obrázek 4.10: Závislost efektivity maximin  $cD$ –efektivního návrhu měření  $\xi_{ME}^{*cD}$  na skutečné hodnotě parametru  $\theta^*$  vypočtená vzhledem ke kritériu  $D$ –optimality. Návrh je dostatečně robustní pro všechny hodnoty skutečného parametru  $\theta^*$ .

# ZÁVĚR

Předkládaná disertační práce je vyústěním dlouhodobé mezioborové spolupráce zabývající se aplikací statistických metod na průběh fyzikálních experimentů. Jádrem našeho výzkumu je optimalizace měřícího procesu magnetizace nanomateriálů, jehož výstupem jsou hysterézní smyčky. V počátcích této spolupráce jsme se zabývali takzvanými superparamagnetickými formami nanomateriálů [57, 58, 59], pro které jsme hledali lokálně  $D$ -optimální návrhy měření. Pokud byla přibližná hodnota  $\theta^0$  parametru  $\theta$  dostatečně blízko jeho skutečné hodnotě  $\theta^*$ , pak jsme dosáhli výrazného snížení časových i finančních nákladů experimentu. Tato skutečnost nás motivovala k rozšíření popsaného přístupu i na měřící proces nesuperparamagnetických forem nanomateriálů a jejich různých fází.

Po celou dobu výzkumu jsme pracovali se dvěma konkurenčními nelineárními regresními modely (1) a (2), které jsou užívány k aproximaci hysterézních smyček všech typů nanomateriálových sloučenin. V práci jsme se zaměřili na dva zástupce nehydratovaných forem polymorfů oxidu železitého:  $\epsilon$ - $\text{Fe}_2\text{O}_3$  fázi a  $\gamma$ - $\text{Fe}_2\text{O}_3$  fázi. Charakter fyzikálních a chemických vlastností nanomateriálů těchto vybraných fází má vysoký potenciál pro jejich následné uplatnění v praxi. Během zpracování jsme brali v úvahu jen takové vzorky nanomateriálů, které jsou připravovány syntetickou cestou v laboratořích, kde je možné ovlivnit jejich výsledné fyzikální a chemické vlastnosti dle požadavků konkrétní aplikace. Přestože se jedná o nejčastěji analyzované fáze, ani u jedné z nich jsme neměli k dispozici informaci o apriorním rozdělení pravděpo-

dobnosti neznámého vektorového parametru  $\theta$ . Podařilo se nám alespoň stanovit intervaly přípustných hodnot pro jednotlivé neznámé parametry vektorového parametru  $\theta$  a pro numerické výpočty pak následně definovat přípustné parametrické prostory.

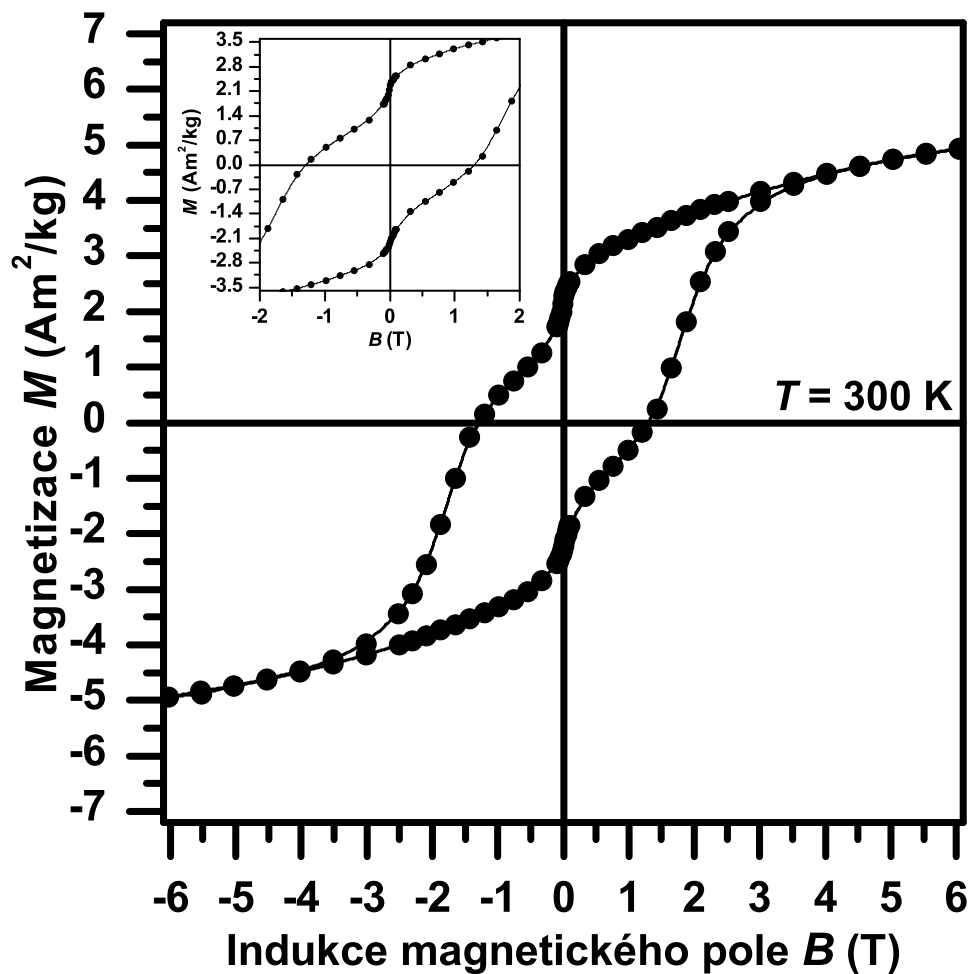
S ohledem na definované cíle fyzikální aplikace jsme v průběhu procesu optimalizace užívali základní kritériální funkce ( $D$ –optimální a  $c$ –optimální), ale také jejich konvexní kombinace ( $cD$ –optimalita). Nejdříve jsme se zabývali hledáním lokálně optimálních návrhů měření. Dle očekávání se ukázalo, že v situaci, kdy je přibližná hodnota  $\theta^0$  parametru  $\theta$  příliš vzdálena od jeho skutečné hodnoty  $\theta^*$ , dosahují lokálně optimální návrhy velice nízké efektivity. Po vyloučení možnosti užití Bayesovského přístupu k nalezení optimálního návrhu měření v situaci nelineárního regresního modelu jsme přistoupili k metodě třístupňové vnořené optimalizace v podobě maximin efektivních návrhů experimentu. Takto získané návrhy dosahovaly přijatelných hodnot efektivity a současně byly dostatečně robustní vzhledem ke konkrétnímu přípustnému parametrickému prostoru. Úspěšnost numerického zpracování takto komplikované optimalizační úlohy byla podmíněna několika poznatky, které se nám podařilo v průběhu analýzy vyzorovat či analyticky odvodit. K těm nejdůležitějším jmenovitě patří: nezávislost  $D$ –optimálního návrhu na hodnotě parametru  $\theta_1$  v modelu (3.1); nezávislost  $D$ –optimálního i  $c$ –optimálního návrhu měření na hodnotě parametrů  $\theta_1$  a  $\theta_5$  v modelu (4.3); předpoklad rovnosti parametrů  $\theta_3 = \theta_4$  v důsledku symetrie horní a dolní větve hysterézní smyčky u obou analyzovaných modelů (3.1) i (4.3); nepotřebnost vícečetných měření v jednotlivých bodech  $x_i \in X$ .

Při numerickém zpracování úlohy jsme použili několik odlišných typů výpočetních algoritmů, jejichž výsledkem byly jak exaktní, tak aproximativní návrhy měření. Zároveň jsme navrhli vlastní výpočetní algoritmus Anny, který zcela pokrýval potřeby naší aplikace ve smyslu možnosti stanovit optimalizační úloze definované modelem (4.3) podmínky ohraničení. V souvislosti s tímto modelem jsme se museli vypo-

řádat s numerickou náročností úlohy, která byla způsobena především diametrální rozdílností hodnot jednotlivých složek vektorového parametru  $\theta$ . Důsledkem špatné podmíněnosti úlohy u modelu (4.1) byl výskyt systematických chyb a častých numerických selhání výpočetního programu. Zavedením potřebných opatření se nám nakonec podařilo tyto chyby zcela eliminovat a stabilizovat tak výpočetní proces.

Cílem předkládané disertační práce bylo nalézt optimální návrhy pro měření magnetizace nanomateriálových sloučenin  $\epsilon$ - $\text{Fe}_2\text{O}_3$  fáze a  $\gamma$ - $\text{Fe}_2\text{O}_3$  fáze. Tohoto cíle se nám podařilo dosáhnout, když jsme ve výsledku navrhli funkční aparát sestávající se ze dvou maximin efektivních návrhů, které jsou vzhledem ke své robustnosti optimální pro měření magnetizace všech vzorků nanomateriálů  $\epsilon$  i  $\gamma$  fáze oxidu železitého. Konkrétně hovoříme o konvexním maximin efektivním návrhu  $\xi_{ME}^{*KONV}$  pro měření magnetizace nanomateriálů  $\epsilon$ - $\text{Fe}_2\text{O}_3$  fáze a maximin  $c$ - efektivním návrhu  $\xi_{ME}^{*c}$  pro měření magnetizace vzorků  $\gamma$ - $\text{Fe}_2\text{O}_3$  fáze. Dosažením tohoto výsledku bychom mohli celou problematiku považovat za uzavřenou. Ukazuje se však, že s tématem měření magnetizace nanomateriálů je spojeno několik dalších problémů, které by bylo vhodné řešit pomocí statistického aparátu optimálního návrhu experimentu. Jedná se například o analýzu takových vzorků nanomateriálů, jenž kromě dominantního zastoupení  $\epsilon$ - $\text{Fe}_2\text{O}_3$  fáze navíc obsahují příměsy jiných, často neidentifikovatelných fází. Projevem těchto nežádoucích sloučenin je výskyt takzvaných „zubů“ identifikovatelných v průběhu hysterézní smyčky (viz. obrázek 4.11).

Navrhnout experiment tak, aby bylo možné u konkrétního vzorku nanomateriálu kvantifikovat procentuální zastoupení  $\epsilon$ - $\text{Fe}_2\text{O}_3$  fáze a příměsí dalších, nežádoucích fází, představuje další cíl našeho výzkumu. Jsme přesvědčeni, že výstupy naší spolupráce mají informační hodnotu nejen pro nás samotné, ale také pro úzký okruh vědecké komunity zabývající se magnetizací nanomateriálů na bázi oxidu železitého. Proto je naší snahou v tomto duchu nadále pokračovat a přispívat tak nepatrným podílem k rozvoji vědeckého poznání nanosvěta.



Obrázek 4.11: Hysterézní smyčka sloučeniny několika fází nehydratovaných forem polymorfů oxidu železitého. Projevem tohoto stavu je patrný výskyt „zubů“ v průběhu hysterézní smyčky. Nezávisle proměnná  $x$  definuje intenzitu vnějšího magnetického pole, závisle proměnná  $y$  odpovídá měřené magnetizaci. Převzato z [54].



# Literatura

- [1] Arrott A. S. (2008): Aproximations to Brillouin functions for analytic descriptions of ferromagnetism. *J. Appl. Phys.*, 103, 07C715.
- [2] Atkinson A. C., Donev A. N. and Tobias R. D. (2007): *Optimum Experimental Designs, with SAS*. Oxford University Press.
- [3] Atkinson A. C. and Fedorov V. V. (1975): The design of experiments for discriminating between two rival models. *Biometrika*, 62, 57–70.
- [4] Atkinson A. C. and Donev A. N. (1989): The Construction of Exact  $D$ –optimum Experimental Designs with Application to Blocking Response Surface Designs. *Biometrika*, 76(3), 515–526.
- [5] Bates D. M. and Watts D. G. (2007): *Nonlinear Regression Analysis and Its Application*. Wiley-Interscience.
- [6] Blundell S. (2003): *Magnetism in Condensed Matter*. Oxford University Press, Oxford.
- [7] Böhning D. (1986): A vertex-exchange-method in  $D$ –optimal design theory. *Metrika*, 33(1), 337–347.
- [8] Cook R. D. and Fedorov V. (1995): Constrained optimization of experimental design. *Statistics*, 26, 129–178.
- [9] Craik D. J. (1995): *Magnetism: Principles and Applications*. John Wiley and Sons, New York.
- [10] Dette H. and Biedermann S. (2003): Robust and efficient designs for the Michaelis–Menten model. *Journal of the American Statistical Association*, 98, 679–686.
- [11] Dette H. and Pepelyshev A. (2008): Efficient experimental designs for sigmoidal growth models. *Journal of Statistical Planning and Inference*, 138, 2–17.

- [12] Dette H., Haines M. and Imhof L. A. (2007): Maximin and Bayesian optimal designs for regression models. *Statistica Sinica* 17, 463–480.
- [13] Elfving E. G. (1952): Optimum allocation in linear regression theory. *Annals of Mathematical Statistics*, 23, 255–262.
- [14] Fedorov V. V. (1972): *Theory of Optimal Experiments*. Academic Press New York.
- [15] Haines L. M. and Clark A. E. (2014): The construction of optimal designs for dose-escalation studies. *Statistics and Computing*, Volume 24, Issue 1, 101–109.
- [16] Haines L. M. (1987): The Application of the Annealing Algorithm to the Construction of Exact Optimal Designs for Linear Regression Models. *Technometrics*, 29, 439–447.
- [17] Harman R., Bachratá A. and Filová L. (2016): Construction of efficient experimental designs under multiple resource constraints. *Applied Stochastic Models in Business and Industry*, Volume 32, 3–17.
- [18] Harman R. and Jurík T. (2008): Computing  $c$ -optimal experimental designs using the simplex method of linear programming. *Computational Statistics and Data Analysis*, Volume 53, Issue 2, 247–254.
- [19] Harman R. and Filová L. (2014): Computing efficient exact designs of experiments using integer quadratic programming. *Computational Statistics and Data Analysis*, Volume 71, 1159–1167.
- [20] Harman R. and Benková E. (2017): Barycentric algorithm for computing  $D$ -optimal size- and cost-constrained designs of experiments. *Metrika*, Volume 80, 201–225.
- [21] Hocking R. R. (2003): *Methods and Applications of Linear Models*. Wiley.
- [22] Hotelling H. (1944): On some improvements in weighing and other experimental techniques. *Annals of Mathematical Statistics*, 15, 297–306.
- [23] Chaloner K. and Verdinelli I. (1995): Bayesian Experimental Design: A Review. *Statistical Science*, Vol. 10, No. 3, 273–304.
- [24] Chernoff H. (1953): Locally optimal designs for estimating parameters. *Annals of Mathematical Statistics*, 24, 586–602.

- [25] Imhof L.A. (2001): Maximin designs for exponential growth models and heteroscedastic polynomial models. *Annals of Statistics*, 29 (2), 561–576.
- [26] Jiles D. (1997): *Introduction to Magnetism and Magnetic Materials, Second Edition*. Chapman and Hall, London.
- [27] Jin J., Ohkoshi S. and Hashimoto K. (2004): Giant coercive field of nanometer-sized iron oxide. *Adv. Mater.* 16, 48–51.
- [28] Kiefer J. C. (1959): Optimum experimental designs. *Journal of the Royal Statistical Society*, Series B, 21, 272–319.
- [29] King J. and Wong W.-K. (2000): Minimax  $D$ -optimal Designs for the Logistic Model. *Biometrics*, Volume 56, Issue 4, 1263–1267.
- [30] Kubáček L. and Kubáčková L. (2000): *Statistika a metrologie*. Univerzita Palackého v Olomouci.
- [31] Machala L., Tuček J. and Zbořil R. (2011): Polymorphous Transformations of Nanometric Iron(III) Oxide: A Review. *Chemistry of Materials*, Volume 23, 3255–3272.
- [32] Martín-Martín R., Torsney B. and López-Fidalgo J. (2007): Construction of marginally and conditionally restricted designs using multiplicative algorithms. *Computational Statistics and Data Analysis*, Volume 51, Issue 12, 5547–5561.
- [33] Montgomery D. C. (1997): *Design and analysis of Experiments, 5th Edition*. Wiley, New York.
- [34] Mood A. M. (1946): On Hotelling’s weighing problem. *Annals of Mathematical Statistics*, 17, 432–446.
- [35] Müller Ch. H. and Pázman A. (1998): Applications of necessary and sufficient conditions for maximin efficient designs. *Metrika*, 48, 1–19.
- [36] O’Handley R. C. (1999): *Modern Magnetic Materials: Principles and Applications*. John Wiley and Sons, New York.
- [37] Pankhurst Q. A. and Pollard R. J. (1993): In Mössbauer Spectroscopy Applied to Magnetism and Materials Science. *Plenum Press*, New York, 77–113.
- [38] Pázman A. (1986): *Foundations of Optimum Experimental Design*. Reidel, Dordrecht.

- [39] Pázman A. (1993): *Nonlinear Statistical Models*. Springer Netherlands.
- [40] Pázman A. and Lacko V. (2012): *Přednášky z regresných modelov*. Univerzita Komenského v Bratislavě.
- [41] Poole Ch. P. and Owens F. J. (2003): *Introduction to Nanotechnology*. John Wiley a Sons, New York.
- [42] Pronzato L. and Pázman A. (2013): *Design of Experiments in Nonlinear Models*. Springer, New York.
- [43] Pukelsheim F. (1993): *Optimal Design of Experiments*. Wiley, New York.
- [44] Pukelsheim F. and Rieder S. (1992): Efficient rounding of approximate designs. *Biometrika*, 79, 4, 763–770.
- [45] Rao C. R. (2002): *Linear Statistical Inference and its Applications, 2nd Edition*. Wiley.
- [46] Ryan E. G., Drovandi CH. C., McGree J. M. and Pettitt A. N. (2016): A Review of Modern Computational Algorithms for Bayesian Optimal Design. *International Statistical Review*, 84, 1, 128–154.
- [47] Sagnol G. and Harman R. (2015): Computing exact D-optimal designs by mixed integer second-order cone programming. *The Annals of Statistics*, Volume 43, 2198–2224.
- [48] Seber G. A. F. and Wild C. J. (2003): *Nonlinear Regression*. Wiley.
- [49] Seber G. A. F. and Lee A. J. (2003): *Linear Regression Analysis, 2nd Edition*. Wiley.
- [50] Schneider J. J. and Kirkpatrick S. (2006): *Stochastic Optimization*. Springer.
- [51] Silvey S.D, Titterington D.M. and Torsney B. (1978): An algorithm for optimal designs on a finite design space. *Commun. Stat. Theory Methods* 14, 1379–1389.
- [52] Smith K. (1918): On the standard deviations of adjusted and interpolated values of an observed polynomial function and its constants and the guidance they give towards a proper choice of the distribution of observations. *Biometrika*, 12, 1–85.
- [53] Torsney B. and Martín-Martín R. (2009): Multiplicative algorithms for computing optimum designs. *Journal of Statistical Planning and Inference* 139, 3947–3961.

- [54] Tuček J., Tuček P., Čuda J., Filip J., Pechoušek J., Machala L. and Zbořil R. (2012): Iron(III) Oxide Polymorphs and Their Manifestations in In-Field Fe-57 Mossbauer Spectra. *AIP Conference Proceedings*, Volume 1489, 56–74.
- [55] Tuček J. (2008): *Magnetismus nanočástic oxidů železa a dvojného peroskitu typu SrRuFe<sub>2</sub>O<sub>6</sub>*. Disertační práce, Univerzita Palackého v Olomouci.
- [56] Tuček J., Zbořil R., Namai A. and Ohkoshi S. (2010):  $\epsilon$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>; An advanced nanomaterial exhibiting giant coercive field, millimeter-wave ferromagnetic resonance, and magnetoelectric coupling. *Chem. Mater.* 22, 6483–6505.
- [57] Tuček P., Tučková M., Fišerová E., Tuček J. and Kubáček L. (2012): Design of experiment for measurement of Langevin function. *Measurement Science Review* 12, 121–127.
- [58] Tučková M., Tuček P., Tuček J. and Kubáček L. (2011): Search for Optimal Way to Precisely Evaluate Magnetic Response of Iron-Oxide-Based Nanomaterials - A New Statistically-Based Approach. *Sborník z konference NANOCON 2010*, 2nd International Conference, 478–484.
- [59] Tučková M., Tuček P., Tuček J. and Kubáček L. (2012): Experiment Design of Hysteresis Loop Measurements of Nanosized  $\epsilon$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> – A Statistically – based Approach Towards Precise Evaluation of  $\epsilon$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Hysteresis Loop. *Sborník z konference NANOCON 2011*, 3rd International Conference, 218–225.
- [60] Tučková M., Harman R., Tuček P. and Tuček J. (2014): Design of Experiment for Hysteresis Loops Measurement. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, Volume 368, 64–69.
- [61] Vandenberghe L., Boyd S. and Wu S. P. (1998): Determinant maximization with linear matrix inequality constraints. *SIAM Journal on Matrix Analysis and Applications*, 19 (2), 499–533.
- [62] Wald A. (1943): On the efficient design of statistical investigations. *Annals of Mathematical Statistics*, 14, 134–140.
- [63] Welch W. J. (1982): Branch-and-Bound Search for Experimental Designs Based on D Optimality and Other Criteria. *Technometrics*, Volume 24, No. 1, 41–48.
- [64] Wiens D. P. (2015): *Robustness of Design, Chapter 20 of Handbook of Design and Analysis of Experiments*. Chapman and Hall/CRC.

- [65] Wong W. K., Chen R. B., Huang Ch. Ch. and Wang W. (2015): A Modified Particle Swarm Optimisation Technique for Finding Optimal Design for Mixture Models. *PLos One*, 10 (6):e0124720.
- [66] Wu C. F. and Wynn H. P. (1978): General step-length algorithms for optimal design criteria. *Annals of Statistics*, 6, 1273–1285.
- [67] Wynn H. P. (1985): Jack Kiefer’s contributions to experimental design. *Jack Carl Kiefer Collected Papers III*, Wiley, xvii-xxiv, New York.
- [68] Wynn H. P. (1970): The sequential generation of  $D$ -optimal experimental designs. *Annals of Mathematical Statistics*, 41, 1055–1064.
- [69] Yu Y. (2011):  $D$ -optimal designs via a cocktail algorithm. *Statistics and Computing*, 21, 475–481.

# Kapitola 5

## PŘÍLOHY

### 5.1. Příloha 1

Důkaz tvrzení, že Langevinova funkce je limitním případem funkce Brillouinovy v případě, kdy  $J = \infty$ . Nyní obě funkce uvažujme v jejich základním tvaru [6].

$$B_J(x) = \frac{2J+1}{2J} \coth\left(\frac{2J+1}{2J}x\right) - \frac{1}{2J} \coth\left(\frac{1}{2J}x\right)$$
$$\lim_{J \rightarrow \infty} B_J(x) = \lim_{J \rightarrow \infty} \left[ \frac{2J+1}{2J} \coth\left(\frac{2J+1}{2J}x\right) \right] - \lim_{J \rightarrow \infty} \left[ \frac{1}{2J} \coth\left(\frac{1}{2J}x\right) \right]$$

Potom pro první část platí

$$\lim_{J \rightarrow \infty} \left[ \frac{2J+1}{2J} \coth\left(\frac{2J+1}{2J}x\right) \right] = \lim_{J \rightarrow \infty} \left[ \frac{\frac{2J+1}{J}}{\frac{2J}{J}} \coth\left(\frac{\frac{2J+1}{J}}{\frac{2J}{J}}x\right) \right] =$$
$$= \lim_{J \rightarrow \infty} \left[ \frac{2 + \frac{1}{J}}{2} \coth\left(\frac{2 + \frac{1}{J}}{2}x\right) \right] = \frac{2}{2} \coth\left(\frac{2}{2}x\right) = \coth(x)$$

a v druhé části aplikujeme již definovaný rozvoj v řadu, kdy následně získáme

$$\lim_{J \rightarrow \infty} \left[ \frac{1}{2J} \coth\left(\frac{1}{2J}x\right) \right] = \lim_{J \rightarrow \infty} \frac{1}{2J} \cdot \frac{2 + \frac{x^2}{4J^2} + \dots}{\frac{2x}{2J} + \frac{x^3}{24J^3} + \dots} = \lim_{J \rightarrow \infty} \frac{2 + \frac{x^2}{4J^2} + \dots}{2x + \frac{x^3}{12J^2} + \dots} = \frac{1}{x}.$$

Společně potom dostáváme:  $\lim_{J \rightarrow \infty} B_J(x) = \coth(x) - \frac{1}{x} = L(x)$ .

## 5.2. Příloha 2

Důkaz nezávislosti  $D$ -optimálního návrhu na hodnotě parametru  $\theta_1$  při užití modelu (3.1). Mějme  $\mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta}) = \sum_{x \in X} \nabla \eta(x, \boldsymbol{\theta}) \nabla^T \eta(x, \boldsymbol{\theta}) \xi(x)$ , kde

$$\nabla \eta(x, \boldsymbol{\theta}) = \begin{pmatrix} h(z) \\ \theta_1 h'(z)(x + \theta_3) \\ \theta_1 \theta_2 h'(z) \end{pmatrix}, \quad z = \theta_2(x + \theta_3),$$

kde  $h$  je sigmoidální funkce tvaru (3.2), respektive (3.3) a  $h'$  je derivace této funkce. Očividně  $\mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta})$  se dá zapsat ve tvaru  $\mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta}) = \sum_{x \in X} \xi(x) \mathbf{f}(x) \mathbf{f}^T(x)$ , kde  $\mathbf{f}(x) = (a(x), \theta_1 b(x), \theta_1 c(x))^T$ , přičemž  $a(x) = h(z)$ ,  $b(x) = h'(z)(x + \theta_3)$  a  $c(x) = \theta_2 h'(z)$ . Potom  $\mathbf{f}(x) = G \mathbf{g}(x)$ , kde  $G$  je diagonální matice s prvky  $1, \theta_1, \theta_1$  na diagonále a  $\mathbf{g}(x) = (a(x), b(x), c(x))^T$ . Pro determinant informační matice plyne:  $\det [\mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta})] =$

$$\begin{aligned} &= \det \left( \sum_{x \in X} \xi(x) \mathbf{f}(x) \mathbf{f}(x)^T \right) = \det \left( \sum_{x \in X} \xi(x) (G \mathbf{g}(x) \mathbf{g}(x)^T G^T) \right) = \\ &= \det \left( G \left( \sum_{x \in X} \xi(x) \mathbf{g}(x) \mathbf{g}(x)^T \right) G^T \right) = \\ &= (\det(G))^2 \det \left( \sum_{x \in X} \xi(x) \mathbf{g}(x) \mathbf{g}(x)^T \right) = \\ &= \theta_1^4 \det \left( \sum_{x \in X} \xi(x) \mathbf{g}(x) \mathbf{g}(x)^T \right). \end{aligned}$$

Předchozí výpočet implikuje

$$\det (\mathbf{M}(\xi, \theta_1, \theta_2, \theta_3)) = \theta_1^4 \det (\mathbf{M}(\xi, 1, \theta_2, \theta_3)),$$

tedy pro všechny nenulové  $\theta_1$  určuje kritérium  $D$ -optimality stejné uspořádání návrhů. Tím je dokázáno, že v uvažovaném modelu (3.1) je  $D$ -optimální návrh nezávislý na hodnotě parametru  $\theta_1$ .



### 5.3. Příloha 3

Důkaz nezávislosti  $D$ -optimálního návrhu na hodnotách parametrů  $\theta_1$  a  $\theta_5$  při užití modelu (4.1). Pro tento případ uvažujeme informační matici ve tvaru  $\mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta}) = \sum_{x \in X} \nabla \eta(w, x, \boldsymbol{\theta}) \nabla^T \eta(w, x, \boldsymbol{\theta}) \xi(x)$ , kde

$$\nabla \eta(w, x, \boldsymbol{\theta}) = \begin{pmatrix} wh(z^+) + (1-w)h(z^-) \\ w\theta_1 h'(z^+)(x + \theta_3) + (1-w)\theta_1 h'(z^-)(x - \theta_4) \\ w\theta_1 \theta_2 h'(z^+) \\ -(1-w)\theta_1 \theta_2 h'(z^-) \\ x \end{pmatrix},$$

$$z^+ = \theta_2(x + \theta_3), \quad z^- = \theta_2(x - \theta_4),$$

kde  $h$  je diferencovatelná sigmoidální funkce tvaru  $h(\tilde{z}) = \coth[\tilde{z}] - \frac{1}{\tilde{z}}$ ,  $\tilde{z} \in \mathbb{R}$  a  $h'$  je derivace této funkce. Opět díky zápisu informační matice  $\mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta})$  v podobě  $\mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta}) = \sum_{x \in X} \xi(x) \mathbf{f}(x) \mathbf{f}^T(x)$ , kde  $\mathbf{f}(x) = (a(x), \theta_1 b(x), \theta_1 c(x), \theta_1 d(x), e(x))^T$  s konkrétními proměnnými:  $a(x) = wh(z^+) + (1-w)h(z^-)$ ,  $b(x) = wh'(z^+)(x + \theta_3) + (1-w)h'(z^-)(x - \theta_4)$ ,  $c(x) = \theta_2 wh'(z^+)$ ,  $d(x) = -(1-w)\theta_2 h'(z^-)$  a  $e(x) = x$  můžeme dále psát  $\mathbf{f}(x) = G \mathbf{g}(x)$ , kde  $G$  reprezentuje diagonální matici s prvky  $1, \theta_1, \theta_1, \theta_1, 1$  na diagonále a  $\mathbf{g}(x) = (a(x), b(x), c(x), d(x), e(x))^T$ . Potom pro determinant informační

matice plyne

$$\begin{aligned}
\det [\mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta})] &= \det \left( \sum_{x \in X} \xi(x) \mathbf{f}(x) \mathbf{f}(x)^T \right) = \\
&= \det \left( \sum_{x \in X} \xi(x) (G \mathbf{g}(x) \mathbf{g}(x)^T G^T) \right) = \\
&= \det \left( G \left( \sum_{x \in X} \xi(x) \mathbf{g}(x) \mathbf{g}(x)^T \right) G^T \right) = \\
&= (\det(G))^2 \det \left( \sum_{x \in X} \xi(x) \mathbf{g}(x) \mathbf{g}(x)^T \right) = \\
&= \theta_1^6 \det \left( \sum_{x \in X} \xi(x) \mathbf{g}(x) \mathbf{g}(x)^T \right).
\end{aligned}$$

Z provedeného výpočtu plyne

$$\det (\mathbf{M} (\xi, \theta_1, \theta_2, \theta_3, \theta_4, \theta_5)) = \theta_1^6 \det (\mathbf{M} (\xi, 1, \theta_2, \theta_3, \theta_4, 1)),$$

tedy kritérium  $D$ –optimality určuje stejné uspořádání návrhů pro všechny nenulové  $\theta_1$  a  $\theta_5$ . Je tedy evidentní, že i v modelu (3.1) je  $D$ –optimální návrh nezávislý na hodnotě parametru  $\theta_1$ , zároveň však nezávisí ani na hodnotě parametru  $\theta_5$ .

## 5.4. Příloha 4

Důkaz nezávislosti  $c$ -optimálního návrhu měření na hodnotách parametrů  $\theta_1$  a  $\theta_5$  v modelu (4.1). Mějme informační matici  $\mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta}) = \sum_{x \in X} \nabla \eta(w, x, \boldsymbol{\theta}) \nabla^T \eta(w, x, \boldsymbol{\theta}) \xi(x)$ ,

kde

$$\nabla \eta(w, x, \boldsymbol{\theta}) = \begin{pmatrix} wh(z^+) + (1-w)h(z^-) \\ w\theta_1 h'(z^+)(x + \theta_3) + (1-w)\theta_1 h'(z^-)(x - \theta_4) \\ w\theta_1 \theta_2 h'(z^+) \\ -(1-w)\theta_1 \theta_2 h'(z^-) \\ x \end{pmatrix},$$

$$z^+ = \theta_2(x + \theta_3), \quad z^- = \theta_2(x - \theta_4),$$

kde  $h$  představuje diferencovatelnou sigmoidální funkci  $h(\tilde{z}) = \coth[\tilde{z}] - \frac{1}{\tilde{z}}$ ,  $\tilde{z} \in \mathbb{R}$  a  $h'$  derivaci této funkce. Zapišeme-li informační matici jako  $\mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta}) = \sum_{x \in X} \xi(x) \mathbf{f}(x) \mathbf{f}^T(x)$ ,

kde  $\mathbf{f}(x) = (a(x), \theta_1 b(x), \theta_1 c(x), \theta_1 d(x), e(x))^T$ , pak pro jednotlivé proměnné platí  $a(x) = wh(z^+) + (1-w)h(z^-)$ ,  $b(x) = wh'(z^+)(x + \theta_3) + (1-w)h'(z^-)(x - \theta_4)$ ,  $c(x) = \theta_2 wh'(z^+)$ ,  $d(x) = -(1-w)\theta_2 h'(z^-)$  a  $e(x) = x$ . Potom můžeme dále psát  $\mathbf{f}(x) = G \mathbf{g}(x)$ , kde  $G$  je diagonální matice s prvky  $1, \theta_1, \theta_1, \theta_1, 1$  na diagonále a  $\mathbf{g}(x) = (a(x), b(x), c(x), d(x), e(x))^T$ . Funkci parametrů  $S(\boldsymbol{\theta})$ , více v příloze 5.5, po linearizaci zapišeme jako  $\mathbf{c}^T = \nabla S(\boldsymbol{\theta}) = \frac{\partial S(\boldsymbol{\theta}^0)}{\partial \boldsymbol{\theta}^0} = (2(\theta_3 + \theta_4), 0, 2\theta_1, 2\theta_1, 0)$ . V dů-

$$\begin{aligned}
& \text{sledku toho pak pro } c\text{-kriteriální funkci dostáváme: } [\mathbf{c}^T \mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta})^{-1} \mathbf{c}]^{-1} = \\
& = (2(\theta_3 + \theta_4), 0, 2\theta_1, 2\theta_1, 0) \left( \sum_{x \in X} \xi(x) \mathbf{f}(x) \mathbf{f}(x)^T \right)^{-1} (2(\theta_3 + \theta_4), 0, 2\theta_1, 2\theta_1, 0)^T = \\
& = (2(\theta_3 + \theta_4), 0, 2\theta_1, 2\theta_1, 0) \left[ G \left( \sum_{x \in X} \xi(x) \mathbf{g}(x) \mathbf{g}(x)^T \right) G^T \right]^{-1} \\
& \quad (2(\theta_3 + \theta_4), 0, 2\theta_1, 2\theta_1, 0)^T = \\
& = (2(\theta_3 + \theta_4), 0, 2\theta_1, 2\theta_1, 0) \begin{pmatrix} 1 & & & & \\ & \theta_1^{-1} & & & \\ & & \theta_1^{-1} & & \\ & & & \theta_1^{-1} & \\ & & & & 1 \end{pmatrix} \underbrace{\left( \sum_{x \in X} \xi(x) \mathbf{g}(x) \mathbf{g}(x)^T \right)^{-1}}_{\text{nezávisí na } \theta_1 \text{ ani } \theta_5} \\
& \quad \begin{pmatrix} 1 & & & & \\ & \theta_1^{-1} & & & \\ & & \theta_1^{-1} & & \\ & & & \theta_1^{-1} & \\ & & & & 1 \end{pmatrix} (2(\theta_3 + \theta_4), 0, 2\theta_1, 2\theta_1, 0)^T = \\
& = (2(\theta_3 + \theta_4), 0, 2, 2, 0) \underbrace{\left( \sum_{x \in X} \xi(x) \mathbf{g}(x) \mathbf{g}(x)^T \right)^{-1}}_{\text{nezávisí na } \theta_1 \text{ ani } \theta_5} (2(\theta_3 + \theta_4), 0, 2, 2, 0)^T.
\end{aligned}$$

Z toho jasně plyne nezávislost kritéria  $c$ -optimality na hodnotách parametrů  $\theta_1$  a  $\theta_5$  a tedy i nezávislost  $c$ -optimálního návrhu na hodnotách parametrů  $\theta_1$  a  $\theta_5$ .

## 5.5. Příloha 5

Výpočet obsahu plochy vzniklé mezi horní a dolní větví hysterézní smyčky ve vztahu k modelu (4.1) lze vyjádřit jako:

$$\begin{aligned}
 S &= \int_{-\infty}^{+\infty} \underbrace{\theta_1 \left\{ \coth \left[ \frac{\theta_2(x + \theta_3)}{k_B T} \right] - \frac{k_B T}{\theta_2(x + \theta_3)} \right\}}_{\text{horní}} dx \\
 &\quad - \int_{-\infty}^{+\infty} \underbrace{\theta_1 \left\{ \coth \left[ \frac{\theta_2(x - \theta_4)}{k_B T} \right] - \frac{k_B T}{\theta_2(x - \theta_4)} \right\}}_{\text{dolní}} dx \\
 &= \lim_{x \rightarrow +\infty} \left( \int \text{horní } dx - \int \text{dolní } dx \right) - \lim_{x \rightarrow -\infty} \left( \int \text{horní } dx - \int \text{dolní } dx \right).
 \end{aligned}$$

Tedy

$$\begin{aligned}
 \int \text{horní } dx - \int \text{dolní } dx &= \frac{\theta_1 k_B T}{\theta_2} \left\{ \ln \left[ \frac{\sinh \frac{\theta_2(x + \theta_3)}{k_B T}}{x + \theta_3} \right] - \ln \left[ \frac{\sinh \frac{\theta_2(x - \theta_4)}{k_B T}}{x - \theta_4} \right] \right\} \\
 &= \frac{\theta_1 k_B T}{\theta_2} \cdot \ln \left[ \underbrace{\frac{x - \theta_4}{x + \theta_3}}_A \cdot \underbrace{\frac{\sinh \frac{\theta_2(x + \theta_3)}{k_B T}}{\sinh \frac{\theta_2(x - \theta_4)}{k_B T}}}_B \right].
 \end{aligned}$$

A:

$$\lim_{x \rightarrow +\infty} \frac{x - \theta_4}{x + \theta_3} = \lim_{x \rightarrow -\infty} \frac{x - \theta_4}{x + \theta_3} \stackrel{\text{rH}}{=} \lim_{x \rightarrow +\infty} \frac{1}{1} = 1$$

B:

$$\begin{aligned}
\lim_{x \rightarrow +\infty} \frac{\sinh \frac{\theta_2(x+\theta_3)}{k_B T}}{\sinh \frac{\theta_2(x-\theta_4)}{k_B T}} &= \text{sub: } \frac{\theta_2}{k_B T} = \alpha \rightarrow \lim_{x \rightarrow +\infty} \frac{\sinh(\alpha x + \alpha \theta_3)}{\sinh(\alpha x - \alpha \theta_4)} \\
&= \lim_{x \rightarrow +\infty} \frac{(e^{\alpha x + \alpha \theta_3} - e^{-(\alpha x + \alpha \theta_3)}) \cdot 2}{(e^{\alpha x - \alpha \theta_4} - e^{-(\alpha x - \alpha \theta_4)}) \cdot 2} \\
&= \lim_{x \rightarrow +\infty} \frac{e^{\alpha x} (e^{\alpha \theta_3} - e^{-2\alpha x - \alpha \theta_3})}{e^{\alpha x} (e^{-\alpha \theta_4} - e^{-2\alpha x + \alpha \theta_4})} \\
&= \lim_{x \rightarrow +\infty} \frac{e^{\alpha \theta_3} - e^{-2\alpha x - \alpha \theta_3}}{e^{-\alpha \theta_4} - e^{-2\alpha x + \alpha \theta_4}} = \frac{e^{\alpha \theta_3} - 0}{e^{-\alpha \theta_4} - 0} = \frac{e^{\frac{\theta_2 \theta_3}{k_B T}}}{e^{\frac{-\theta_2 \theta_4}{k_B T}}} \\
\lim_{x \rightarrow -\infty} \frac{\sinh \frac{\theta_2(x+\theta_3)}{k_B T}}{\sinh \frac{\theta_2(x-\theta_4)}{k_B T}} &= \lim_{x \rightarrow -\infty} \frac{e^{\alpha \theta_3} - e^{-2\alpha x - \alpha \theta_3}}{e^{-\alpha \theta_4} - e^{-2\alpha x + \alpha \theta_4}} = \frac{-\infty}{-\infty} \stackrel{\text{IH}}{=} \lim_{x \rightarrow -\infty} \frac{-e^{-2\alpha x - \alpha \theta_3}}{-e^{-2\alpha x + \alpha \theta_4}} \\
&= \lim_{x \rightarrow -\infty} \frac{-e^{-2\alpha x} e^{-\alpha \theta_3}}{-e^{-2\alpha x} e^{+\alpha \theta_4}} = \frac{e^{-\alpha \theta_3}}{e^{+\alpha \theta_4}} = \frac{e^{\frac{-\theta_2 \theta_3}{k_B T}}}{e^{\frac{\theta_2 \theta_4}{k_B T}}}.
\end{aligned}$$

Po dosazení pak dostáváme:

$$\begin{aligned}
S &= \frac{\theta_1 k_B T}{\theta_2} \cdot \ln \left[ \frac{e^{\frac{\theta_2 \theta_3}{k_B T}}}{e^{\frac{-\theta_2 \theta_4}{k_B T}}} \right] - \frac{\theta_1 k_B T}{\theta_2} \cdot \ln \left[ \frac{e^{\frac{-\theta_2 \theta_3}{k_B T}}}{e^{\frac{\theta_2 \theta_4}{k_B T}}} \right] \\
&= \frac{\theta_1 k_B T}{\theta_2} \cdot \left\{ \ln(e^{\frac{\theta_2 \theta_3}{k_B T}}) - \ln(e^{\frac{-\theta_2 \theta_4}{k_B T}}) \right\} - \frac{\theta_1 k_B T}{\theta_2} \cdot \left\{ \ln(e^{\frac{-\theta_2 \theta_3}{k_B T}}) - \ln(e^{\frac{\theta_2 \theta_4}{k_B T}}) \right\} \\
&= \frac{\theta_1 k_B T}{\theta_2} \cdot \left( \frac{\theta_2 \theta_3}{k_B T} + \frac{\theta_2 \theta_4}{k_B T} \right) - \frac{\theta_1 k_B T}{\theta_2} \cdot \left( \frac{-\theta_2 \theta_3}{k_B T} - \frac{\theta_2 \theta_4}{k_B T} \right) = 2\theta_1(\theta_3 + \theta_4).
\end{aligned}$$

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI  
PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA

**AUTOREFERÁT K DISERTAČNÍ PRÁCI**

Optimální návrh experimentu pro měření hysterézních  
smyček



**Katedra matematické analýzy a aplikací matematiky**

Školitel: doc. Mgr. Radoslav Harman, Ph.D.,

prof. RNDr. Ing. Lubomír Kubáček, DrSc., Dr.h.c.

Autor: Mgr. Michaela Tučková

Studijní program: P1104 Aplikovaná matematika

Studijní obor: Aplikovaná matematika

Forma studia: prezenční

Rok odevzdání: 2017

Disertační práce byla provedena v rámci prezenčního doktorského studijního programu Aplikovaná matematika, studijní obor Aplikovaná matematika, na Katedře matematické analýzy a aplikací matematiky na Přírodovědecké fakultě Univerzity Palackého v Olomouci.

**Autor:**           **Mgr. Michaela Tučková**  
Katedra matematické analýzy a aplikací matematiky  
Přírodovědecká fakulta  
Univerzita Palackého v Olomouci

**Školitelé:**       **doc. Mgr. Radoslav Harman, Ph.D.**  
Katedra aplikovanéj matematiky a štatistiky  
Fakulta matematiky, fyziky a informatiky  
Univerzita Komenského, Bratislava, Slovenská republika

**prof. RNDr. Ing. Lubomír Kubáček, DrSc., Dr.h.c.**  
Katedra matematické analýzy a aplikací matematiky  
Přírodovědecká fakulta  
Univerzita Palackého v Olomouci

**Oponenti:**       **doc. Mgr. Marián Grendár, Ph.D.**  
Ústav merania SAV  
Slovenská akadémia vied  
Bratislava, Slovenská republika

**doc. RNDr. Zdeněk Hlávka, Ph.D.**  
Katedra pravděpodobnosti a matematické statistiky  
Matematicko-fyzikální fakulta  
Univerzita Karlova v Praze

Autoreferát k disertační práci byl odeslán dne .....

Obhajoba disertační práce proběhne dne ..... na Katedře matematické analýzy a aplikací matematiky před komisí doktorského studijního programu Aplikovaná matematika na Přírodovědecké fakultě Univerzity Palackého v Olomouci, místnost ....., 17. listopadu 12, Olomouc.

Celý text disertační práce je dostupný na Studijním oddělení Přírodovědecké fakulty Univerzity Palackého v Olomouci.



# Obsah

<b>Abstrakt</b>	<b>4</b>
<b>1 Úvod</b>	<b>5</b>
<b>2 Současný stav</b>	<b>6</b>
2.1 Fyzikální motivace . . . . .	6
2.2 Současný stav řešené problematiky . . . . .	8
<b>3 Cíle práce</b>	<b>8</b>
<b>4 Teoretické podklady</b>	<b>9</b>
4.1 Analýza $\epsilon$ -fáze oxidu železitého . . . . .	10
4.1.1 Popis modelu . . . . .	10
4.2 Analýza $\gamma$ -fáze oxidu železitého . . . . .	12
4.2.1 Popis modelu . . . . .	13
<b>5 Originální výsledky</b>	<b>16</b>
5.1 Maximin efektivní návrhy měření $\epsilon$ -fáze oxidu železitého . . . . .	16
5.2 Maximin efektivní návrhy měření $\gamma$ -fáze oxidu železitého . . . . .	17
5.3 Výpočetní algoritmus „Anny“ . . . . .	18
<b>6 Závěr</b>	<b>21</b>
<b>Seznam publikací</b>	<b>23</b>
<b>Seznam konferencí</b>	<b>24</b>
<b>Literatura</b>	<b>25</b>

## Abstrakt

Nanomateriálové sloučeniny na bázi oxidů železa disponují aplikačně žadanými fyzikálními, chemickými a biochemickými vlastnostmi. Jejich magnetické vlastnosti, především pak veličina magnetizace, jsou měřeny pomocí magnetizačních přístrojů. Výstupem měřícího procesu je hysterézní smyčka, k jejíž aproximaci jsou užívány známé nelineární funkce Brillouin a Langevin. V disertační práci se zabýváme návrhem metodologie a algoritmů výpočtu optimálních návrhů měření hysterézní smyčky reprezentující  $\gamma$ -fázi a  $\epsilon$ -fázi oxidu železitého. Zvolené kritérium optimality návrhů je takzvaná maximin efektivnost, která zaručuje dostatečnou robustnost návrhů, sestavených v souladu s tímto kritériem optimality, vzhledem k rozsahu množiny fyzikálních parametrů měřených nanomateriálových sloučenin. Pro potřeby této aplikace jsme vytvořili specifický výpočetní algoritmus, pojmenovaný Anny, umožňující definovat podmínky a ohraničení optimalizační úlohy. Současně jsme vyvinuli nový nelineární regresní model, odrážející přítomnost nežádoucích příměsí dalších fází v analyzovaném vzorku.

**Klíčová slova** hysterézní smyčka, Langevinova funkce, Brillouinova funkce, maximin efektivní návrh experimentu, kritéria:  $c$ -optimality,  $D$ -optimality.

# 1. Úvod

Experimentem nazýváme organizovaný soubor činností, který umožňuje získat informaci o zkoumaném objektu prostřednictvím měření. Vzhledem k obsahové variabilitě zkoumaných objektů a díky rozdílnosti užitých měřících technik, uvažujeme různé typy experimentů (například fyzikální, chemické, biologické, psychologické aj.). Jejich společným pojítkem je existence zákonitostí, které lze matematicky formulovat. Přes jasné definování experimentů spolu s monitoringem veškerých okolních vlivů není možné zcela eliminovat výskyt náhodných chyb v procesu měření. Tím vzniká prostor pro uplatnění statistických metod ve všech fázích procesu (tj. sestavení teoretického modelu, volba metodiky zpracování, optimalizace organizace experimentu a vyhodnocení získaných dat). Nárůst popularity teorie optimálního navrhování experimentů má původ v rozvoji mezioborové spolupráce (především v oblasti přírodních věd, lékařství, ale i mnoha technických oborů), vývoji v oblasti měřících zařízení produkujících velké množství dat a také v rozvoji výpočetní techniky, která v současnosti umožňuje optimalizovat mnohem větší spektrum experimentů než tomu bylo v minulosti.

V současnosti přicházejí impulzy na rozvoj problematiky optimálního navrhování experimentů především z praxe, kde roste potřeba řešit úkoly různorodého charakteru. Přestože původním záměrem bylo uplatnění teorie v oblasti biologie či zemědělství, brzy se díky svému aplikačnímu potenciálu rozšířila i do fyzikálních a chemických disciplín. Tyto skutečnosti inicializovaly také vznik námi prezentované práce. Jejím hlavním cílem bylo optimalizovat konkrétní fyzikální měřící proces a vytěžit z něj maximální množství potřebných informací. V souvislosti s tím je práce neformálně rozdělena do dvou hlavních částí. V první části nejdříve uvádíme fyzikální aparát představující zkoumanou problematiku, na který dále navazují teoretická tvrzení z oblasti regresních modelů a především pak optimálního navrhování experimentů [1]. Druhá část práce je věnována dvěma praktickým aplikacím z oblasti fyzikálního měření nanostrukturních látek, při jejichž analýze se nám podařilo vypočítat několik zajímavých poznatků. Všechny výpočetní operace prezentované v této práci byly realizovány v programu MATLAB R2014b.

## 2. Současný stav

S problematikou studia magnetického chování nanostrukturních látek mě seznámil můj kolega a dobrý přítel doc. Mgr. Jiří Tuček, Ph.D. Od té chvíle je naší společnou snahou uplatnit matematické metody nejen při tvorbě samotných experimentů, ale i při jejich následné analýze, za účelem maximalizace informačního zisku a dosažení efektivnosti v měření.

### 2.1. Fyzikální motivace

Nanostrukturní materiály lze charakterizovat jako jedno, dvou nebo třídídimenzionálně vymezené prostorové útvary se specifickými magnetickými vlastnostmi [18]. Z řady teoretických a experimentálních studií se ukazuje, že zmenšuje-li se rozměr magnetického materiálu, jeho magnetické vlastnosti se téměř nemění až do doby, kdy některý z jeho rozměrů neklesne pod určitou kritickou charakteristickou hodnotu, nejčastěji v rozmezí 1 – 100 nm. V tu chvíli dochází k radikální změně jeho magnetického chování, kdy fyzikální jevy, které ovlivňují makroskopické magnetické vlastnosti objemových materiálů, nejsou u nanostrukturních protějšků dominantní anebo se u nich vůbec nevyskytují [11]. Současně se však mohou objevit jevy nové, které nebylo možné pozorovat u makroskopických protějšků a které mohou pozitivně ovlivnit magnetické vlastnosti nanostrukturního materiálu ve smyslu jeho aplikačního využití. Podle toho, kolik dimenzí původního objektu je zmenšováno, dělí se nanostrukturní materiály na kvantové jámy (pouze jeden rozměr je v intervalu 1 – 100 nm), kvantové dráty (dva rozměry jsou zmenšovány do řádu nanometrů) a kvantové tečky (všechny tři dimenze jsou prostorově omezeny na nanometrovou úroveň). Typickými zástupci právě kvantových teček jsou nanočástice, jejichž statistická charakterizace a popis magnetických vlastností jsou hlavním zájmem této disertační práce. Jádrem našeho studia a bádání se staly nanomateriály oxidů železa, které disponují aplikačně žádanými fyzikálními, chemickými a biochemickými vlastnostmi [4] a [15]. Jako minerály v horninách a zeminách se běžně vyskytují v přírodě. Mimo to je však možné tyto materiály připravit synteticky, což do jisté míry umožňuje kontrolovat nejen jejich velikost, ale také morfologické, strukturní a magnetické vlastnosti.

Magnetické vlastnosti nanostrukturálních látek jsou řízeny dvěma faktory a to: jevy povrchovými a jevy spojenými s konečným rozměrem částic [3]. Magnetické vlastnosti, především magnetizace, jsou měřeny pomocí magnetizačních přístrojů tzv. magnetometrů. Existuje několik experimentálních metod, jak magnetizaci materiálu měřit. V našem případě bylo k měření použito supravodivé kvantové interferenční zařízení (tj. **S**uperconducting **Q**Uantum **I**nterference **D**evice - SQUID) pracující na základě elektromagnetické indukce. Výsledkem měřicího procesu získáme hysterézní smyčku, která je obecně považována za základní magnetickou charakteristiku zkoumaného materiálu. V předložené práci jsme se zabývali analýzou dvou významných oblastí: nejdříve  $\epsilon$ -fází a dále pak  $\gamma$ -fází, potažmo sloučeninami  $\gamma$ -fáze a  $\alpha$ -fáze. Přestože jsou aplikační možnosti i vlastnosti jednotlivých modifikací nanomateriálů oxidu železitého odlišné, k aproximaci naměřených hodnot magnetizace, respektive k aproximaci hysterézních smyček všech fází se používají identické funkce: Brillouinova a Langevinova, jež svým analytickým průběhem spadají do kategorie sigmoidálních funkcí.

Brillouinova funkce je v obecném tvaru dána funkčním předpisem

$$B(x, \boldsymbol{\theta}) = \theta_1 \cdot \frac{2J+1}{2J} \cdot \coth \left[ \frac{(2J+1) \cdot g_J \cdot J \cdot \theta_2 \cdot (x \pm \theta_3)}{2J \cdot k_B \cdot T} \right] - \theta_1 \cdot \frac{1}{2J} \cdot \coth \left[ \frac{g_J \cdot J \cdot \theta_2 \cdot (x \pm \theta_3)}{2J \cdot k_B \cdot T} \right], \quad (1)$$

a obecný tvar Langevinovy funkce je dán funkčním předpisem

$$L(x, \boldsymbol{\theta}) = \theta_1 \cdot \coth \left[ \frac{\theta_2 \cdot (x \pm \theta_3)}{k_B \cdot T} \right] - \theta_1 \cdot \frac{k_B \cdot T}{\theta_2 \cdot (x \pm \theta_3)}, \quad (2)$$

kde proměnná  $(x + \theta_3)$ , respektive  $(x - \theta_3)$  reprezentuje horní, respektive dolní větev hysterézní smyčky. Dále  $B(x, \boldsymbol{\theta})$ , resp.  $L(x, \boldsymbol{\theta})$  je měřená magnetizace, proměnná  $x$  představuje intenzitu vnějšího magnetického pole, neznámý vektorový parametr  $\boldsymbol{\theta} = (\theta_1, \theta_2, \theta_3)^T$  odpovídající fyzikálním konstantám,  $k_B$  je Boltzmannova konstanta,  $T$  je teplota,  $J$  je celkový moment hybnosti magneticky aktivního atomu/iontu a  $g_J$  je Landeho faktor.

## 2.2. Současný stav řešené problematiky

Optimální návrh experimentu pro sigmoidální funkce nepatří k výrazně probádaným oblastem. Tématiku optimálního návrhu experimentu u vybraných růstových funkcí je možné najít například v [5], [10] a [13], kde je často zohledňována i robustnost a efektivnost takového návrhu vzhledem k variabilitě neznámých nelineárních parametrů konkrétního modelu. Ve většině případů se autoři zaobírají  $D$ -kriteriální funkcí, jakožto nejčastěji užívaným kritériem optimality. Svou podstatou je našemu výzkumu relativně příbuzná práce [6], ve které se autoři zaměřili na vzájemné porovnání růstových funkcí z vybrané třídy růstových regresních modelů definovaných na intervalu  $X = [0, t]$ . První dvojici tvoří exponenciální regresní model, který je porovnáván s Weibullovým regresním modelem

$$\eta(x, \boldsymbol{\theta}) = a - be^{(-\lambda x)} + \epsilon, \quad \text{vs.} \quad \eta(x, \boldsymbol{\theta}) = a - be^{(-\lambda x)^h} + \epsilon,$$

kde  $\eta(x, \boldsymbol{\theta})$  je známá nelineární funkce proměnné  $x$ ,  $\boldsymbol{\theta} = (a, b, \lambda)^T$ , respektive  $\boldsymbol{\theta} = (a, b, \lambda, h)^T$  je neznámý vektorový parametr a  $\epsilon$  je neznámá chyba měření. Druhou dvojici růstových funkcí pak zastupuje logistický regresní model, jenž je srovnávám s Richardsoým regresním modelem

$$\eta(x, \boldsymbol{\theta}) = \frac{a}{1 + be^{(-\lambda x)}} + \epsilon, \quad \text{vs.} \quad \eta(x, \boldsymbol{\theta}) = \frac{a}{1 + be^{(-\lambda x)^h}} + \epsilon.$$

Cílem práce [6] je konstrukce takového optimálního návrhu experimentu, který: umožní pro výše uvedené modely testovat hypotézy o potřebnosti parametru  $h$ ; bude efektivní pro odhad parametrů ve všech uvažovaných modelech; bude robustní ve smyslu variability nelineárních parametrů v regresních modelech.

## 3. Cíle práce

Prvním cílem statistické analýzy je navrhnout optimální návrh měření magnetizace (hysterézních smyček) nanomateriálů  $\epsilon$ - $\text{Fe}_2\text{O}_3$  fáze, s cílem co nejpřesněji odhadnout neznámý vektorový parametr  $\boldsymbol{\theta}$  vystupující v definovaných aproximačních funkcích (1)

a (2). Rozhodnutí o užití Brillouinovy nebo Langevinovy funkce k následné aproximaci naměřených hodnot je podmíněno přítomností kvantově-mechanických jevů (nanomateriály s rozměrem  $< 10$  nm), kdy v případě jejich výskytu je užitá funkce (1) a při jejich absenci je použita funkce (2).

Druhým cílem práce je navrhnout optimální návrh měření magnetizace nanomateriálů  $\gamma$ - $\text{Fe}_2\text{O}_3$  fáze tak, aby bylo možné: odhadnout neznámý vektorový parametr  $\boldsymbol{\theta}$ , který charakterizuje magnetické vlastnosti zkoumaného nanomateriálu a současně odhadnout parametr  $S(\boldsymbol{\theta})$  reprezentující obsah plochy vzniklé mezi horní a dolní větví hysterézní smyčky. Plocha  $S(\boldsymbol{\theta})$  reflektuje míru magnetické tvrdosti nanomateriálu a je spojena s jeho hysterézními (tepelnými) ztrátami ve smyslu - čím je plocha hysterezní smyčky větší, tím více tepla nanomateriál generuje při zmagnetování střídavým vnějším magnetickým polem [20]. V tomto případě jsme s ohledem na velikost nanometrových částic (přibližně 15 nm) pracovali výhradně s funkcí Langevin (2).

## 4. Teoretické podklady

Existuje několik možností, jak přistupovat k optimálnímu navrhování experimentu v nelineárním regresním modelu. Protože jsme v námi analyzovaných případech neměli k dispozici znalost apriorní pravděpodobnostní míry  $\pi(\cdot)$ , nemohli jsme k hledání optimálního návrhu experimentu přistupovat v Bayesovském pojetí [9]. Postupovali jsme proto klasickým přístupem, kdy jsme se nejdříve zaměřili na hledání lokálně optimálních návrhů experimentu a následně jsme zvolili efektivnější a robustnější přístup v podobě stanovení maximin efektivních návrhů experimentu [14]. V případě nelineárního modelu je efektivnost návrhu  $\xi$  dána vztahem

$$\Psi(\xi, \boldsymbol{\theta}) = \frac{\Phi[\mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta})]}{\max_{\mu \in \Xi} \Phi[\mathbf{M}(\mu, \boldsymbol{\theta})]},$$

tedy závisí na hodnotě neznámého parametru  $\boldsymbol{\theta}$ . Maximalizací minimální efektivity vzhledem ke všem parametrům dostáváme maximin efektivní návrh  $\xi_{ME}^* \in \Xi$ , který

splňuje

$$\xi_{ME}^* \in \arg \max_{\xi \in \Xi} \left\{ \min_{\theta \in \Theta} \frac{\Phi [\mathbf{M}(\xi, \theta)]}{\Phi [\mathbf{M}(\xi_{\theta}^*, \theta)]} \right\}, \quad (3)$$

kde  $\Phi [\mathbf{M}(\xi, \theta)]$  je dané kritérium optimality a  $\xi_{\theta}^*$  je lokálně optimální návrh pro libovolné  $\theta \in \Theta$ . Tedy  $\Phi [\mathbf{M}(\xi_{\theta}^*, \theta)] = \max_{\mu \in \Xi} \Phi [\mathbf{M}(\mu, \theta)]$  je kritériální hodnota lokálně optimálního návrhu experimentu vzhledem k danému kritériu optimality.

## 4.1. Analýza $\epsilon$ -fáze oxidu železitého

Fáze  $\epsilon$ - $\text{Fe}_2\text{O}_3$  je vzácný a velice metastabilní polymorf oxidu želaza, jejíž existence byla prokázána pouze v podobě nanomateriálů. Jejím hlavním zdrojem je laboratorní proces syntézy [21], protože v přírodě se tato fáze vyskytuje jen vyjimečně (například v kořenech jistých rostlin nebo v jílových materiálech bohatých na železo). Ve skutečnosti jde o náročný proces, jehož obtížnost roste s nutností zajistit růst nanočástic v jeho průběhu (toho lze dosáhnout mírou aglomerace nanočástic prekuzoru nebo využitím nosných matic). V současnosti je její praktické aplikační využití limitováno několika faktory: relativně nízkými výtěžky chemických syntéz, nemožností přesně řídit velikost finálních produktů a nežádoucí přítomností jiných polymorfů oxidu železitého v syntetizovaných vzorcích [21, 12].

### 4.1.1. Popis modelu

Měření magnetizace lze vykonat na množině 141 ekvidistantně rozmístěných experimentálních bodů  $X = \{70, 69, \dots, -69, -70\}$  kOe reprezentujících intenzitu vnějšího magnetického pole. Celý měřicí proces je rozdělen do dvou fází. V první fázi je intenzita vnějšího magnetického pole nastavena na maximální hodnotu +70 kOe a postupně snižována k minimální hodnotě -70 kOe, výsledkem čehož je horní větev hysterézní smyčky. Druhá fáze naopak začíná při minimální hodnotě -70 kOe a je postupným navyšováním intenzity vnějšího magnetického pole zakončena na maximální hodnotě +70 kOe, z čehož



hož získáme dolní větev hysterézní smyčky. Formou nelineárního regresního modelu [17] proces zapíšeme jako

$$y_i = \eta(x_i, \boldsymbol{\theta}) + \varepsilon_i = \theta_1 \cdot h(\theta_2(x_i + \theta_3)) + \varepsilon_i = \theta_1 \cdot h(z_i) + \varepsilon_i, \quad i = 1, \dots, s, \quad (4)$$

kde hodnoty  $y_i$  odpovídají měřené magnetizaci a  $x_i \in X$  představují intenzitu vnějšího magnetického pole. Nepozorovatelné chyby měření  $\varepsilon_i$  jsou nezávislé se  $E[\varepsilon_i] = 0$  a  $\text{Var}[\varepsilon_i] = 0.002$  převzatou z protokolu měřícího přístroje. O vektoru  $\boldsymbol{\theta} = (\theta_1, \theta_2, \theta_3)^T$  neznámých parametrů hysterézní smyčky předpokládáme, že leží v parametrickém prostoru  $\Theta = \Theta_1 \times \Theta_2 \times \Theta_3$ . V definovaném modelu 4 představuje  $h$  diferencovatelnou sigmoidální funkci, která má v případě Brillouinovy funkce (1) tvar

$$h(z) = \frac{2J+1}{2J} \cdot \coth \left[ \frac{(2J+1) \cdot g_J \cdot J \cdot z}{2J \cdot k_B \cdot T} \right] - \frac{1}{2J} \cdot \coth \left[ \frac{g_J \cdot J \cdot z}{2J \cdot k_B \cdot T} \right],$$

$$z \in \mathbb{R}, \quad (5)$$

kde  $J = 5/2$  (pro  $\epsilon\text{-Fe}_2\text{O}_3$  fázi s pouhými  $\text{Fe}^{3+}$  ionty,  $S = 5/2$ ,  $L = 0$  and  $J = L + S = 5/2$ ),  $g_J = 2$  (pevné pro  $\epsilon\text{-Fe}_2\text{O}_3$  fázi),  $k_B = 1.38 \cdot 10^{-23}$  J/K a  $T = 300$  K. U hysterézní smyčky Langevinovy funkce (2) nabývá sigmoidální funkce  $h$  tvar

$$h(z) = \coth \left[ \frac{z}{k_B \cdot T} \right] - \frac{k_B \cdot T}{z}, \quad z \in \mathbb{R}, \quad (6)$$

kde  $k_B = 1.38 \cdot 10^{-23}$  J/K a  $T = 300$  K.

V další práci využijeme symetrie horní a dolní větve hysterézní smyčky a zaměříme se pouze na analýzu horní větve smyčky v souladu se zavedeným modelem (4). Dosažené výsledky je možné analogicky aplikovat na dolní větev smyčky.

Optimalizace experimentu byla založena na  $D$ -kriteriální funkci optimality. Normovaná informační matice korespondující s modelem (4) má podobu

$$\mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta}) = \sum_{x \in X} \nabla \eta(x, \boldsymbol{\theta}) \nabla^T \eta(x, \boldsymbol{\theta}) \xi(x),$$

kde gradient  $\nabla\eta(x, \boldsymbol{\theta})$  funkce  $\eta(x, \cdot) : \Theta \rightarrow \mathbb{R}$  v bodě  $\boldsymbol{\theta} = (\theta_1, \theta_2, \theta_3)^T \in \Theta$  je

$$\nabla\eta(x, \boldsymbol{\theta}) = \begin{pmatrix} h(z) \\ \theta_1 h'(z)(x + \theta_3) \\ \theta_1 \theta_2 h'(z) \end{pmatrix}, \quad z = \theta_2(x + \theta_3). \quad (7)$$

Dále  $h'$  vystupující v (7) označuje derivaci funkce  $h$ , která je v případě Brillouinovy funkce (5)

$$h'(z) = \frac{-(2J+1)^2 \cdot g_J \cdot J}{2J^2 \cdot k_B \cdot T \cdot \sinh^2 \left[ \frac{(2J+1) \cdot g_J \cdot J \cdot z}{2J \cdot k_B \cdot T} \right]} + \frac{g_J \cdot J}{2J^2 \cdot k_B \cdot T \cdot \sinh^2 \left[ \frac{g_J \cdot J \cdot z}{2J \cdot k_B \cdot T} \right]}, \quad z \in \mathbb{R}$$

a v situaci funkce Langevinovy (6)

$$h'(z) = \frac{-1}{k_B \cdot T \cdot \sinh^2 \left[ \frac{z}{k_B \cdot T} \right]} + \frac{k_B \cdot T}{z^2}, \quad z \in \mathbb{R}. \quad (8)$$

V námi analyzovaném případě platí (příloha 2 disertační práce)

$$\det [\mathbf{M}(\xi, \theta_1, \theta_2, \theta_3)] = \theta_1^4 \det [\mathbf{M}(\xi, 1, \theta_2, \theta_3)] \quad (9)$$

pro všechna  $\boldsymbol{\theta} = (\theta_1, \theta_2, \theta_3)^T$  a všechny  $\xi \in \Xi$ .  $D$ -optimální návrh tedy závisí pouze na hodnotách parametrů  $\theta_2$  a  $\theta_3$ , nikoliv na hodnotě parametru  $\theta_1$ , proto můžeme dále předpokládat  $\theta_1 = 1$ . Potom skutečný parametrický prostor  $\Theta$  je obdelník  $\{1\} \times \Theta_2 \times \Theta_3$ , u kterého je z výpočetních důvodů vhodné užít diskretizaci na konečný počet přípustných parametrů. Na základě teoretických znalostí a experimentálně získaných poznatků jsme pro obě funkce, (1) a (2), definovali tzv. přípustný parametrický prostor velikosti  $1 \times 100 \times 191$ .

## 4.2. Analýza $\gamma$ -fáze oxidu železitého

Maghemit, neboli  $\gamma$ - $\text{Fe}_2\text{O}_3$  fáze oxidu železitého, je nejčastěji zkoumaný materiál, který nabývá jak makroskopických tak nanometrických rozměrů [20]. Přestože se běžně vyskytuje v přírodě, existuje i celá řada syntetických cest vedoucích k přípravě fází s požadovanou velikostí, morfologií nanočástic a fyzikálně-chemickými vlastnostmi [3].

Jestliže průměr nanočástic  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  klesne pod hodnotu přibližně 30 nm dochází ke změně magnetických vlastností, kdy lze pozorovat nástup superparamagnetického chování se silnou magnetickou odezvou ve vnějších magnetických polích. Takové magnetické chování je spolu s biochemickými vlastnostmi (tj. relativně nízká toxicita, možnost přirozeného odbourání v živém organismu, biokompatibilita) velice příhodné pro aplikace v odvětvích technologie (například magnetické kapaliny, senzory plynu, součástky v magnetooptických zařízeních apod.) a medicíny (například kontrastní látky pro zobrazování pomocí nukleární magnetické rezonance, medicínská diagnostika, značení buněk a jejich separace, cílený transport léčiv, magnetickým polem indukovaná léčba nádorů pomocí hypertermie apod.).

#### 4.2.1. Popis modelu

Přestože je  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  fáze nejčastěji analyzovanou nehydratovanou formou oxidu železa, v oblasti medicínských aplikací je užití této fáze relativně novou záležitostí. V důsledku nižší míry dostupných znalostí jsme nejdříve ověřili správnost našich úvah na datech z měření magnetizace, poskytnutých výzkumným ústavem RCPTM. Užitím MNČ se ukázalo, že definovaný tvar Langevinovy funkce (2) není k aproximaci naměřených dat dostatečný a model nabývá vysoké hodnoty RSČ. Ukázalo se, že měření této fáze představuje mnohem komplikovanější problém. U nanomateriálových sloučenin  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  fáze může docházet k asymetrii mezi horní a dolní větví hysterézní smyčky, v důsledku čehož bylo nutné definovat nový parametr  $\theta_4$ , který má ekvivalentní charakter jako parametr  $\theta_3$ , avšak přísluší pouze dolní větvi hysterézní smyčky. Do dalších úvah proto bylo nutné zahrnout obě větve hysterézní smyčky současně. Další komplikací se ukázal být samotný syntetický proces přípravy  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  fáze, neboť je často doprovázen souběžným vznikem nežádoucí příměsy  $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$  fáze, kterou je velice obtížné identifikovat [16] a často ji nelze ani zcela separovat od požadované  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  fáze. Příměs  $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$  fáze nevykazuje žádnou magnetizaci, tedy nevytváří žádnou hysterézi a projevem její přítomnosti v konkrétním nanomateriálu je protažení hysteréze  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  fáze. Navrhli jsme řešení ve formě přidání lineárního členu  $\theta_5 \cdot x_i$  k původnímu modelu, kde neznámý parametr  $\theta_5$

reprezentuje zastoupení příměsy  $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$  fáze ve vzorku nanosloučeniny  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  fáze. Tím jsme původní model (2) rozšířili o další dva neznámé parametry  $\theta_4$  a  $\theta_5$ . Zároveň byl navýšen počet bodů měření v intervalu  $\langle +20, -20 \rangle$  kOe pro potřeby získání odhadu parametru  $S(\boldsymbol{\theta})$ . Nově tedy uvažujeme množinu 157 bodů

$$X_0 = \{70, 69, \dots, 2, 1.9, 1.8, \dots, -1.8, -1.9, -2, \dots, -69, -70\} \text{ kOe},$$

ke které definujeme množinu experimentálních bodů  $X$  jako uspořádané dvojice

$$\begin{aligned} X &= \underbrace{X_0 \times \{1\}}_{X_H} \cup \underbrace{X_0 \times \{0\}}_{X_D} = \\ &= \left\{ (70, 1), \dots, (2, 1), (1.9, 1), \dots, (-1.9, 1), (-2, 1), \dots, (-70, 1), \right. \\ &\quad \left. (-70, 0), \dots, (-2, 0), (-1.9, 0), \dots, (1.9, 0), (2, 0), \dots, (70, 0) \right\}, \end{aligned}$$

kde  $x_i = (v_i, \delta_i)$ , pro  $i = 1, \dots, 314$  je tvořena proměnnými  $v_i$ , představujícími intenzitu vnějšího magnetického pole a proměnnými  $\delta_i \in \{0, 1\}$  definujícími příslušnost bodu měření k horní větvi (tj.  $\delta_i = 1$ ) nebo dolní větvi (tj.  $\delta_i = 0$ ) hysterézní smyčky. Měřící proces pak můžeme zapsat ve tvaru nelineárního regresního modelu

$$\begin{aligned} y_i &= \eta(x_i, \boldsymbol{\theta}) + \epsilon_i \\ &= \theta_1 \cdot \{ \delta_i \cdot h(\theta_2(v_i + \theta_3)) + (1 - \delta_i) \cdot h(\theta_2(v_i - \theta_4)) \} + \theta_5 \cdot v_i + \epsilon_i, \\ &= \theta_1 \cdot \{ \delta_i \cdot h(z_i^+) + (1 - \delta_i) \cdot h(z_i^-) \} + \theta_5 \cdot v_i + \epsilon_i, \quad i = 1, \dots, s, \end{aligned} \quad (10)$$

kde hodnoty  $y_i$  odpovídají měřené magnetizaci. I v tomto případě platí, že chyby měření  $\epsilon_i$  jsou nezávislé se  $E[\epsilon_i] = 0$  a hodnotou  $\text{Var}[\epsilon_i] = 0.002$  převzatou z protokolu měřícího přístroje. Neznámý vektorový parametr  $\boldsymbol{\theta} = (\theta_1, \theta_2, \theta_3, \theta_4, \theta_5)^T$  tak zahrnuje jak neznámé parametry  $\theta_1, \theta_2, \theta_3, \theta_4$  hysterézní smyčky  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  fáze, stejně tak jako neznámý parametr  $\theta_5$  příměsy  $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$  fáze. O parametru  $\boldsymbol{\theta}$  předpokládáme, že leží v parametrickém prostoru  $\Theta = \Theta_1 \times \Theta_2 \times \Theta_3 \times \Theta_4 \times \Theta_5$ .

V uvedeném modelu (10) reprezentuje  $h$  diferencovatelnou sigmoidální funkci, která má tvar (6). Stanovení co možná nejpřesnějšího odhadu neznámého vektorového parametru  $\boldsymbol{\theta}$  bylo stejně jako v případě  $\epsilon\text{-Fe}_2\text{O}_3$  fáze založeno na  $D$ -kriteriální funkci optimality. Pro naplnění druhého požadavku, tedy stanovení co možná nejpřesnějšího odhadu

parametru  $S(\boldsymbol{\theta}) = 2\theta_1(\theta_3 + \theta_4)$  (odvozeno v příloze 5 disertační práce), jsme použili kritériální funkci  $c$ -optimality. Pro normovanou informační matici modelu (10) platí

$$\mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta}) = \sum_{x \in X} \nabla \eta(x, \boldsymbol{\theta}) \nabla^T \eta(x, \boldsymbol{\theta}) \xi(x),$$

kde gradient funkce  $\eta(x, \cdot) : \Theta \rightarrow \mathbb{R}$  definovaný v bodě  $\boldsymbol{\theta} = (\theta_1, \theta_2, \theta_3, \theta_4, \theta_5)^T \in \Theta$  má tvar

$$\nabla \eta(x, \boldsymbol{\theta}) = \begin{pmatrix} \delta h(z^+) + (1 - \delta)h(z^-) \\ \delta \theta_1 h'(z^+)(v + \theta_3) + (1 - \delta)\theta_1 h'(z^-)(v - \theta_4) \\ \delta \theta_1 \theta_2 h'(z^+) \\ -(1 - \delta)\theta_1 \theta_2 h'(z^-) \\ v \end{pmatrix}, \quad (11)$$

$$\text{pro: } z^+ = \theta_2(v + \theta_3), \quad z^- = \theta_2(v - \theta_4) \quad \text{a} \quad x = (v, \delta).$$

Symbol  $h'$  vyskytující se v (11) reprezentuje derivaci funkce  $h$  a je tvaru (8). Prokázali jsme (příloha 3 disertační práce), že při platnosti modelu (10) je  $D$ -optimální návrh měření nezávislý nejen na hodnotě parametru  $\theta_1$ , ale neovlivňuje ho ani hodnota parametru  $\theta_5$ . Identická situace nastává i v případě užití kritéria  $c$ -optimality, jak je dokázáno v příloze 4 disertační práce. Tedy ani  $c$ -optimální návrh měření nezávisí na hodnotách parametrů  $\theta_1$  a  $\theta_5$ . Z hlediska optimalizace experimentu je proto postačující uvažovat parametrický prostor ve tvaru  $\{1\} \times \Theta_2 \times \Theta_3 \times \Theta_4 \times \{1\}$ , který je z výpočetních důvodů vhodné diskretizovat na konečný počet přípustných parametrů.

Charakter této analýzy je zaměřen výhradně na medicínské aplikace, kde se jako jediné vhodné jeví užití takových nanomateriálů  $\gamma$ - $\text{Fe}_2\text{O}_3$  fáze, které mají symetrickou horní a dolní větev hysterézní smyčky. Právě takové vzorky nanomateriálů, které splňují podmínku  $\theta_3 = \theta_4$ , nevytváří nežádoucí aglomeráty a jsou schopné dostát zmíněným aplikačním požadavkům. Ve spojitosti s těmito získanými experimentálními poznatky pak můžeme definovat tzv. přípustný parametrický prostor  $\{1\} \times \Theta_{2_N} \times \Theta_{3_N}$  velikosti  $1 \times 50 \times 50$ . Tímto jsme docílili redukce námi analyzovaného problému na ekvivalentní optimalizační úlohy dvourozměrného parametrického prostoru. Je patrné, že tímto zjednodušením úlohy budou námi vypočtené optimální návrhy měření skutečně optimální

jen v případě symetrie mezi horní a dolní větví hysterézní smyčky. Z realizovaných experimentů je však možné předpokládat, že v situaci, kdy nejsou větve měřených vzorků nanosloučenin  $\gamma$ - $\text{Fe}_2\text{O}_3$  fáze zcela symetrické, jsou téměř symetrické. Proto by námi vypočtené optimální návrhy měření neměly být příliš vzdáleny od optimálních návrhů měření mírně asymetrických hysterézních smyček.

## 5. Originální výsledky

Výstupem disertační práce je funkční aparát pro optimální návrh měření magnetizace všech nanomateriálových sloučenin  $\epsilon$ -fáze a  $\gamma$ -fáze oxidu železitého. Dalším stěžejním výsledkem této práce je vytvoření výpočetního algoritmu Anny.

### 5.1. Maximin efektivní návrhy měření $\epsilon$ -fáze oxidu železitého

Lokálně optimální návrhy dosahovaly nepřijatelných hodnot minimální efektivity. Proto jsme přistoupili ke konstrukci exaktních maximin  $D$ -efektivních návrhů měření o rozsahu  $N = 141$  pro modely (1) a (2) ve tvaru

$$\xi_{ME}^* \in \arg \max_{\xi \in \Xi_E} \left\{ \min_{\theta \in \Theta} \left[ \frac{\det [\mathbf{M}(\xi, \theta)]^{1/3}}{\max_{\mu \in \Xi} \det [\mathbf{M}(\mu, \theta)]^{1/3}} \right] \right\}.$$

Začali jsme s modelem Brillouin, kdy jsme kombinací výpočetních algoritmů simulovaného žíhání (při nastavení odmocninového poklesu teploty) a Hill-climbing našli maximin  $D$ -efektivní návrh  $\xi_{ME}^{*B}$  měření s hodnotou minimální efektivity 0,417 při lokalizaci ve 40-ti bodech  $x_i$  množiny  $X$ . Zcela identickým způsobem jsme pokračovali s hledáním exaktního maximin  $D$ -efektivního návrhu měření o rozsahu pro model Langevin. Získali jsme maximin  $D$ -efektivní návrh  $\xi_{ME}^{*L}$ , který je rozmístěn do 30-ti bodů množiny  $X$ . Pro úplnost jsme dále definovali několik konvexních kombinací maximin  $D$ -efektivních návrhů obou analyzovaných modelů a pro tyto konvexní kombinace jsme určili jejich hodnoty minimální efektivity ve vztahu k modelům (1) a (2). Patrně nejlepší konvexní

kombinací ve vztahu k robustnosti je návrh  $\xi_{ME}^{*KONV}$

$$\xi_{ME}^{*KONV} = 0,5 \cdot \xi_{ME}^{*B} + 0,5 \cdot \xi_{ME}^{*L},$$

který je lokalizován ve 46–ti bodech  $x_i \in X$  a dosahuje hodnoty minimální efektivity 0,412 v modelu Brillouin, respektive 0,352 v modelu Langevin. Přes exaktnost návrhů  $\xi_{ME}^{*B}$  a  $\xi_{ME}^{*L}$  je výsledný návrh  $\xi_{ME}^{*KONV}$  aproximativní. Za účelem jeho reálného užití v praxi bylo nutné návrh  $\xi_{ME}^{*KONV}$  pomocí zaokrouhlovacích metod [19] aproximovat. Získali jsme exaktní konvexní maximin  $D$ –efektivní návrh s hodnotami minimální efektivity 0,411 pro model Brillouinovy funkce, respektive 0,341 pro model Langevinovy funkce.

## 5.2. Maximin efektivní návrhy měření $\gamma$ –fáze oxidu železitého

Naším prvotním cílem bylo nalezení maximin  $D$ –efektivního návrhu měření  $\xi_{ME}^{*D}$  o rozsahu  $N = 60$  pro model (10) v parametrickém prostoru ve smyslu

$$\xi_{ME}^{*D} \in \arg \max_{\xi \in \Xi_E} \left\{ \min_{\theta \in \Theta} \left[ \frac{\det [\mathbf{M}(\xi, \theta)]^{1/5}}{\max_{\mu \in \Xi_E} \det [\mathbf{M}(\mu, \theta)]^{1/5}} \right] \right\}.$$

Kombinací výpočetního algoritmu RC [8] a námi navrženého výpočetního algoritmu Anny (více v kapitole 5.3) jsme našli maximin  $D$ –efektivní návrh měření, který nabývá hodnoty 0,820 minimální efektivity.

Následně jsme se zaměřili na hledání maximin  $c$ –efektivního návrhu měření  $\xi_{ME}^{*c}$  o rozsahu  $N = 60$  pro model (10) ve smyslu

$$\xi_{ME}^{*c} \in \arg \max_{\xi \in \Xi_E} \left\{ \min_{\theta \in \Theta} \left[ \frac{(\mathbf{c}^T \mathbf{M}(\xi, \theta)^{-1} \mathbf{c})^{-1}}{\max_{\mu \in \Xi_E} (\mathbf{c}^T \mathbf{M}(\mu, \theta)^{-1} \mathbf{c})^{-1}} \right] \right\},$$

kde vektor  $\mathbf{c}$  reprezentuje gradient nelineární funkce  $S(\theta)$  ve tvaru

$$\mathbf{c}^T = \nabla S(\theta) = \frac{\partial S(\theta^0)}{\partial \theta^0} = (2(\theta_3 + \theta_4), 0, 2\theta_1, 2\theta_1, 0).$$

Výsledný maximin  $c$ –efektivní návrh dosáhl hodnoty minimální efektivity 0,481 a k jeho nalezení jsme opět použili kombinaci výpočetních algoritmů RC a Anny.

Zajímalo nás, zda můžeme najít takový návrh, který by byl uspokojivý vzhledem k oběma kritériálním funkcím současně. Vytvořit konvexní kombinaci maximin efektivních návrhů  $\xi_{ME}^{*c}$  a  $\xi_{ME}^{*D}$ , tak jako jsme to provedli u analýzy nanomateriálů  $\epsilon\text{-Fe}_2\text{O}_3$  fáze, bylo z důvodu definovaných podmínek ohraničení úlohy jen stěží realizovatelné. Proto jsme formulovali složené kritérium optimality jako maximin  $cD$ –efektivní návrh měření  $\xi_{ME}^{*cD}$ , který musí splňovat

$$\xi_{ME}^{*cD} \in \arg \max_{\xi \in \Xi} \left\{ \min \left\{ \min_{\theta \in \Theta} \left[ \frac{(\mathbf{c}^T \mathbf{M}(\xi, \theta)^{-1} \mathbf{c})^{-1}}{\max_{\mu \in \Xi_E} (\mathbf{c}^T \mathbf{M}(\mu, \theta)^{-1} \mathbf{c})^{-1}} \right], \right. \right. \\ \left. \left. \min_{\theta \in \Theta} \left[ \frac{\det [\mathbf{M}(\xi, \theta)]^{1/5}}{\max_{\mu \in \Xi_E} \det [\mathbf{M}(\mu, \theta)]^{1/5}} \right] \right\} \right\}.$$

Výsledkem optimalizace je maximin  $cD$ –efektivní návrh měření  $\xi_{ME}^{*cD}$ , který dosahuje hodnoty minimální efektivity 0,453 vzhledem ke kritériu  $c$ –optimality a hodnoty minimální efektivity 0,677 vzhledem ke kritériu  $D$ –optimality.

### 5.3. Výpočetní algoritmus „Anny“

Během analýzy  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  fáze jsme dospěli k poznatku, že vícečetná měření v bodech  $x_i$  množiny experimentálních bodů  $X$  nepřináší žádný efekt ve smyslu zpřesnění odhadu neznámého vektorového parametru  $\theta$ . Příčinou je závislost měření opakovaných v jednom bodě  $x_i \in X$ , kdy nedochází k resetu systému a narůstá tak systematická chyba měření. Navíc fluktuace vyskytující se mezi opakovaným měřením je zanedbatelná ve srovnání s fluktuací samotného modelu (10). Proto jsme se po dohodě s odborníky z RCPTM rozhodli definovat následující podmínky ohraničení:

- Omezit maximální počet měření, které předpisuje návrh  $\xi$  v bodě  $x_i$  na hodnotu 1, tj.  $N(x_i) \in \{0, 1\}$ .
- Stanovit celkový počet měření na hodnotu  $N = 60$  tak, že

$$\sum_{x \in X_H} N(x) = 30 \quad \text{a současně} \quad \sum_{x \in X_D} N(x) = 30.$$



Přes existenci vypočetních algoritmů s možností definovat ohraničení úlohy se jako nejvhodnější řešení ukázalo vytvořit specifický výpočetní algoritmus, který jsme nazvali Anny. Vycházeli jsme přitom z výměnného algoritmu autora V.V. Fedorov [7] v kombinaci s KL výměnným algoritmem autorů A.C. Atkinson a A.N. Donev [2] při zařazení definovaných ohraničení. Anny je iterativní algoritmus, který vytváří posloupnost návrhů  $\xi_1, \xi_2, \dots$ . Nechť  $\xi_r$  je návrh po  $r$ -tém kroku algoritmu, který splňuje podmínky ohraničení kladené na experiment. Popíšeme, jak z návrhu  $\xi_r$  dostaneme návrh  $\xi_{r+1}$ , kdy začneme s horní větví smyčky a následně přejdeme k dolní větví hysterézní smyčky. Pro tyto účely zavedeme značení:

$$sup_H(\xi_r) = \left\{ x \in X_H : \xi_r(x) = \frac{1}{N} \right\} \quad \text{a} \quad nsup_H(\xi_r) = \{ x \in X_H : \xi_r(x) = 0 \},$$

kde  $S_H$  značí počet prvků množiny  $sup_H$  a  $NS_H$  značí počet prvků množiny  $nsup_H$ . Obdobně platí:

$$sup_D(\xi_r) = \left\{ x \in X_D : \xi_r(x) = \frac{1}{N} \right\} \quad \text{a} \quad nsup_D(\xi_r) = \{ x \in X_D : \xi_r(x) = 0 \},$$

kde  $S_D$  značí počet prvků množiny  $sup_D$  a  $NS_D$  značí počet prvků množiny  $nsup_D$ . Dále nechť  $K$  a  $L$  jsou přirozená čísla vyjadřující parametry algoritmu a splňující podmínky:

$$K \leq S_H, \text{ resp. } K \leq S_D \quad \text{a} \quad L \leq NS_H, \text{ resp. } L \leq NS_D.$$

1. Nastavme podmínku pro ukončení iteračního procesu  $fin = TRUE$ .

Výpočetní proces pro horní větev hysterézní smyčky:

2. Definujme funkci lokálního zlepšení  $\phi^+ : nsup_H(\xi_r) \rightarrow R$ , respektive  $\phi^- : sup_H(\xi_r) \rightarrow R$  jako

$$\phi^+(x) = \Phi [\mathbf{M}(\xi_r^{+x})],$$

kde  $\xi_r^{+x}$  je návrh, který vznikne z  $\xi_r$  přidáním pokusu v bodě  $x \in X$ , respektive

$$\phi^-(x) = \Phi [\mathbf{M}(\xi_r^{-x})],$$

kde  $\xi_r^{-x}$  je návrh, který vznikne z  $\xi_r$  odebráním pokusu v bodě  $x \in X$ .

3. Určeme uspořádání  $x_1^+, x_2^+, \dots, x_{NS_H}^+$  bodů z množiny  $nsup_H(\xi_r)$  tak, že

$$\phi^+(x_1^+) \geq \phi^+(x_2^+) \geq \dots \geq \phi^+(x_{NS_H}^+).$$

4. Určeme uspořádání  $x_1^-, x_2^-, \dots, x_{S_H}^-$  bodů z množiny  $sup_H(\xi_r)$  tak, že

$$\phi^-(x_1^-) \geq \phi^-(x_2^-) \geq \dots \geq \phi^-(x_{S_H}^-).$$

5. Najdeme dvojici bodů  $(\tilde{x}^+, \tilde{x}^-)$  dle pravidla

$$(\tilde{x}^+, \tilde{x}^-) = \arg \max_{\substack{x^+ \in \{x_1^+, \dots, x_L^+\} \\ x^- \in \{x_1^-, \dots, x_K^-\}}} \Phi \left[ \mathbf{M} \left( \xi_r^{x^+, x^-} \right) \right],$$

kde  $\xi_r^{x^+, x^-}$  vznikne z  $\xi_r$  vzájemnou výměnou bodů  $x^- \in sup_H(\xi_r)$  za  $x^+ \in nsup_H(\xi_r)$ .

6. Jestliže  $\Phi \left[ \mathbf{M} \left( \xi_r^{\tilde{x}^+, \tilde{x}^-} \right) \right] > \Phi \left[ \mathbf{M}(\xi_r) \right]$ , potom  $\zeta_r = \xi_r^{\tilde{x}^+, \tilde{x}^-}$  a  $fin = FALSE$ . V opačném případě nechtě  $\zeta_r = \xi_r$ .

Výpočetní proces pro dolní větev hysterézní smyčky:

7. Změňme definiční obor funkce lokálního zlepšení ve smyslu

$$\phi^+ : nsup_D(\zeta_r) \rightarrow R, \quad \text{respektive} \quad \phi^- : sup_D(\zeta_r) \rightarrow R.$$

8. Určeme uspořádání  $x_1^+, x_2^+, \dots, x_{NS_D}^+$  bodů z množiny  $nsup_D(\zeta_r)$  tak, že

$$\phi^+(x_1^+) \geq \phi^+(x_2^+) \geq \dots \geq \phi^+(x_{NS_D}^+).$$

9. Určeme uspořádání  $x_1^-, x_2^-, \dots, x_{S_D}^-$  bodů z množiny  $sup_D(\zeta_r)$  tak, že

$$\phi^-(x_1^-) \geq \phi^-(x_2^-) \geq \dots \geq \phi^-(x_{S_D}^-).$$

10. Najdeme dvojici bodů  $(\tilde{x}^+, \tilde{x}^-)$  dle pravidla

$$(\tilde{x}^+, \tilde{x}^-) = \arg \max_{\substack{x^+ \in \{x_1^+, \dots, x_L^+\} \\ x^- \in \{x_1^-, \dots, x_K^-\}}} \Phi \left[ \mathbf{M} \left( \zeta_r^{x^+, x^-} \right) \right],$$

kde  $\zeta_r^{x^+, x^-}$  vznikne ze  $\zeta_r$  vzájemnou výměnou bodů  $x^- \in sup_D(\zeta_r)$  za  $x^+ \in nsup_D(\zeta_r)$ .

11. Jestliže  $\Phi \left[ \mathbf{M} \left( \zeta_r^{\tilde{x}^+, \tilde{x}^-} \right) \right] > \Phi [\mathbf{M}(\zeta_r)]$ , potom  $\xi_{r+1} = \zeta_r^{\tilde{x}^+, \tilde{x}^-}$  a  $fin = FALSE$ . V opačném případě nechť  $\xi_{r+1} = \zeta_r$ .
12. Pokud  $fin = TRUE$  (tj. neproběhla vzájemná výměna bodů v žádné z větví hysterézní smyčky) výpočetní proces je zastaven.

Algoritmus Anny není založen na předpokladu diferencovatelnosti optimalizované funkce a proto je použitelný pro jakékoliv konkávní kritérium optimality.

## 6. Závěr

Dizertační práce je výsledkem dlouhodobé mezioborové spolupráce zabývající se aplikací statistických metod na průběh fyzikálních experimentů. Jádrem našeho výzkumu je optimalizace měřicího procesu magnetizace nanomateriálů, jehož výstupem jsou hysterézní smyčky. Pracovali jsme se dvěma konkurenčními nelineárními regresními modely (1) a (2), které jsou užívány k aproximaci hysterézních smyček všech typů nanomateriálů. Zaměřili jsme se na dva zástupce nehydratovaných forem polymorfů oxidu železitého:  $\epsilon$ - $\text{Fe}_2\text{O}_3$  fázi a  $\gamma$ - $\text{Fe}_2\text{O}_3$  fázi. Charakter fyzikálních a chemických vlastností nanomateriálů těchto fází má vysoký potenciál pro jejich následné uplatnění v praxi. Během zpracování jsme brali v úvahu jen takové vzorky, které jsou připravovány syntetickou cestou v laboratořích, kde je možné ovlivnit jejich výsledné fyzikální a chemické vlastnosti dle požadavků konkrétní aplikace. Přestože se jedná o nejčastěji analyzované fáze, neměli jsme k dispozici informaci o apriorním rozdělení pravděpodobnosti neznámého vektorového parametru  $\theta$ . Bylo možné stanovit jen intervaly „přípustných“ hodnot jednotlivých neznámých parametrů a pro numerické výpočty následně definovat přípustné parametrické prostory.

Ke stanovení optimálního návrhu měření jsme použili základní kritéria optimality ( $D$ -optimalita a  $c$ -optimalita) a jejich kombinace ( $cD$ -optimalita). Po vyloučení možnosti Bayesovského přístupu k nalezení optimálního návrhu měření jsme přešli k hledání lokálně optimálních návrhů měření. Dle očekávání se v důsledku nelinearity regresních modelů ukázalo, že lokálně optimální návrhy dosahují nízké efektivity v situaci, kdy

je přibližná hodnota  $\theta^0$  parametru  $\theta$  příliš vzdálená od jeho skutečné hodnoty  $\theta^*$ . Proto jsme přistoupili k třístupňové vnořené optimalizaci v podobě maximin efektivních návrhů experimentu. Takto získané návrhy dosahovali přijatelných hodnot efektivnosti a současně byly dostatečně robustní vzhledem ke konkrétnímu přípustnému parametrickému prostoru. Úspěšnost výpočetního zpracování této komplikované optimalizační úlohy byla podmíněna několika poznatky, které se nám podařilo v průběhu analýzy vypočítat či analyticky odvodit. K těm nejdůležitějším patří: nezávislost  $D$ -optimálního i  $c$ -optimálního návrhu na hodnotě parametrů  $\theta_1$  a  $\theta_5$ ; předpoklad rovnosti parametrů  $\theta_3 = \theta_4$  v důsledku symetrie horní a dolní větve hysterézní smyčky; nepotřebnost opakování měření v bodech  $x_i \in X$ .

Při numerickém zpracování úlohy jsme použili několik typů výpočetních algoritmů vedoucích k exaktním i aproximativním návrhům měření. Současně jsme navrhli vlastní výpočetní algoritmus, nazvaný Anny, který zcela pokrýval požadavky dané aplikace ve smyslu definování podmínek ohraničení optimalizační úlohy. Během výpočetního procesu se projevila numerická náročnost úlohy způsobená především diametrální rozdílností hodnot jednotlivých parametrů vektoru  $\theta$ . V důsledku špatné podmíněnosti úlohy, především v případě modelu (10), docházelo k výskytu systematických chyb a numerických selhání programu. Postupnými kroky a zavedením potřebných opatření se nám podařilo tyto chyby zcela eliminovat.

Navrhnout experiment tak, aby bylo možné u konkrétního vzorku nanomateriálu kvantifikovat procentuální zastoupení  $\epsilon$ - $\text{Fe}_2\text{O}_3$  fáze a příměsí dalších, nežádoucích fází, představuje další cíl našeho výzkumu. Jsme přesvědčeni, že výstupy naší spolupráce mají informační hodnotu nejen pro nás samotné, ale také pro úzký okruh vědecké komunity zabývající se magnetizací nanomateriálů na bázi oxidu železitého. Proto je naší snahou v tomto duchu nadále pokračovat a přispívat tak nepatrným podílem k rozvoji vědeckého poznání nanosvěta.

## Seznam publikací

- **Tučková M.**, Tuček P., Tuček J. and Kubáček L. (2011). Search for Optimal Way to Precisely Evaluate Magnetic Response of Iron-Oxide-Based Nanomaterials - A New Statistically-Based Approach. Log-ratio approach in curve fitting for concentration-response experiments. *Sborník z konference NANOCON 2010*, 2nd International Conference, 478–484.
- Tuček P., **Tučková M.**, Fišerová E., Tuček J. and Kubáček L. (2012). Design of experiment for measurement of Langevin function. *Measurement Science Review* **12**, 121–127.
- **Tučková M.**, Tuček P., Tuček J. and Kubáček L. (2012). Experiment Design of Hysteresis Loop Measurements of Nanosized  $\epsilon$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> – A Statistically – based Approach Towards Precise Evaluation of  $\epsilon$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Hysteresis Loop. *Sborník z konference NANOCON 2011*, 3rd International Conference, 218–225.
- **Tučková M.**, Harman R., Tuček P. and Tuček J. (2014). Design of Experiment for Hysteresis Loops Measurement. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, Volume 368, 64–69.

## Seznam publikací

- ROBUST, 9.–14.9.2012, Němčičky, Česká republika: Optimální návrh experimentu pro regresní modely s podmínkami typu I.; Poster
- LINSTAT, 16.–20.7.2012, Bedlewo, Polsko : Design of Experiment for Regression Models with Constraints; Poster
- NANOCON, 21.–23.9.2011, Brno, Česká republika: Experimental Design of Hysteresis Loop Measurements of Nanosized  $\epsilon\text{-Fe}_2\text{O}_3$  - A Statistically – Based Approach Towards Precise Evaluation of  $\epsilon\text{-Fe}_2\text{O}_3$  Hysteresis Loop Parameters; Přednáška
- PROBASTAT, 4.–8.7.2011, Smolenice Castle, Slovakia: Design of Experiment for Sigmoidal Functions: Measurement of Hysteresis Loops; Poster
- ODAM, 26.–28.1.2011, Olomouc, Česká republika: Statistical Processing and Design of Experiment of  $\epsilon\text{-Fe}_2\text{O}_3$  Hysteresis Loops; Poster
- NANOCON, 12.–14.10.2010, Olomouc, Česká republika: Search for Optimal Way to Precisely Evaluate Magnetic Response of Iron-Oxide-Based Nanomaterials - A New Statistically-Based Approach; Poster

## Reference

- [1] Atkinson A. C., Donev A. N. and Tobias R. D. (2007): *Optimum Experimental Designs, with SAS*. Oxford University Press.
- [2] Atkinson A. C. and Donev A. N. (1989): *The Construction of Exact D–optimum Experimental Designs with Application to Blocking Response Surface Designs*. *Biometrika*, 76(3), 515–526.
- [3] Blundell S. (2003): *Magnetism in Condensed Matter*. Oxford University Press, Oxford.
- [4] Craik D. J. (1995): *Magnetism: Principles and Applications*. John Wiley and Sons, New York.
- [5] Dette H. and Biedermann S. (2003): *Robust and efficient designs for the Michaelis – Menten model*. *Journal of the American Statistical Association*, 98, 679–686.
- [6] Dette H. and Pepelyshev A. (2008): *Efficient experimental designs for sigmoidal growth models*. *Journal of Statistical Planning and Inference*, 138, 2–17.
- [7] Fedorov V. V. (1972): *Theory of Optimal Experiments*. Academic Press New York.
- [8] Harman R., Bachratá A. and Filová L. (2016): *Construction of efficient experimental designs under multiple resource constraints*. *Applied Stochastic Models in Business and Industry*, Volume 32, 3–17.
- [9] Chaloner K. and Verdinelli I. (1995): *Bayesian Experimental Design: A Review*. *Statistical Science*, Vol. 10, No. 3, 273–304.
- [10] Imhof L.A. (2001): *Maximin designs for exponential growth models and heteroscedastic polynomial models*. *Annals of Statistics*, 29 (2), 561–576.
- [11] Jiles D. (1997): *Introduction to Magnetism and Magnetic Materials, Second Edition*. Chapman and Hall, London.

- [12] Jin J., Ohkoshi S. and Hashimoto K. (2004): *Giant coercive field of nanometer-sized iron oxide*. Adv. Mater. 16, 48–51.
- [13] King J. and Wong W.-K. (2000): *Minimax D-optimal Designs for the Logistic Model*. Biometrics, Volume 56, Issue 4, 1263–1267.
- [14] Müller Ch. H. and Pázman A. (1998): *Applications of necessary and sufficient conditions for maximin efficient designs*. Metrika, 48, 1–19.
- [15] O’Handley R. C. (1999): *Modern Magnetic Materials: Principles and Applications*. John Wiley and Sons, New York.
- [16] Pankhurst Q. A. and Pollard R. J. (1993): *In Mössbauer Spectroscopy Applied to Magnetism and Materials Science*. Plenum Press, New York, 77–113.
- [17] Pázman A. (1993): *Nonlinear Statistical Models*. Springer Netherlands.
- [18] Poole Ch. P. and Owens F. J. (2003): *Introduction to Nanotechnology*. John Wiley and Sons, New York.
- [19] Pukelsheim F. and Rieder S. (1992): *Efficient rounding of approximate designs*. Biometrika, 79, 4, 763–770.
- [20] Tuček J. (2008): *Magnetismus nanočástic oxidů železa a dvojného peroskitu typu  $SrRuFe_2O_6$* . Disertační práce, Univerzita Palackého v Olomouci.
- [21] Tuček J., Zbořil R., Namai A. and Ohkoshi S. (2010):  $\epsilon$ - $Fe_2O_3$ ; *An advanced nanomaterial exhibiting giant coercive field, millimeter-wave ferromagnetic resonance, and magnetoelectric coupling*. Chem. Mater. 22, 6483–6505.
- [22] Tuček P., Tučková M., Fišerová E., Tuček J. and Kubáček L. (2012): *Design of experiment for measurement of Langevin function*. Measurement Science Review 12, 121–127.



- [23] Tučková M., Tuček P., Tuček J. and Kubáček L. (2011): *Search for Optimal Way to Precisely Evaluate Magnetic Response of Iron-Oxide-Based Nanomaterials - A New Statistically-Based Approach*. Sborník z konference NANOCON 2010, 2nd International Conference, 478–484.
- [24] Tučková M., Tuček P., Tuček J. and Kubáček L. (2012): *Experiment Design of Hysteresis Loop Measurements of Nanosized  $\epsilon$ - $\text{Fe}_2\text{O}_3$  - A Statistically - based Approach Towards Precise Evaluation of  $\epsilon$ - $\text{Fe}_2\text{O}_3$  Hysteresis Loop*. Sborník z konference NANOCON 2011, 3rd International Conference, 218–225.
- [25] Tučková M., Harman R., Tuček P. and Tuček J. (2014): *Design of Experiment for Hysteresis Loops Measurement*. Journal of Magnetism and Magnetic Materials, Volume 368, 64–69.
- [26] Yu Y. (2011): *D-optimal designs via a cocktail algorithm*. Statistics and Computing, 21, 475–481.