

Doc. Ing. Pavel Nahodil, CSc.
Katedra kybernetiky
Fakulta elektrotechnická
ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE
121 35 Praha 2, Česká republika

Telefon: (+420) 224 357 353, FAX (+420) 224 357 385, E-mail: nahodil@fel.cvut.cz

POSUDEK OPONENTA

na doktorskou disertační práci Ing. Lucie Houdové

Metody měření a vyhodnocení experimentů výzkumu neurodegenerativních chorob se zaměřením na analýzu chyb

Úvod

Tento oponentský posudek jsem vypracoval na základě mého pověření děkanem Fakulty aplikovaných věd Doc. Ing. Františkem Vávrou, CSc, dopisem č. j. ZCU 0272132013 ze dne 27. 8. 2013 a to ve smyslu § 47, odst. 5, Zákona o vysokých školách č. 111 Sb. a v souladu s článkem 107 Studijního zkušebního řádu ZČU.

Aktuálnost zvoleného tématu a zhodnocení významu disertace pro obor

Tematicky je práce zaměřena na analýzu metodik měření a vyhodnocení tak, aby bylo jasné, jakých chyb se je možno dopustit při experimentech a při následné interpretaci jejich výsledků. Zde se jedná konkrétně o biologické experimenty a jejich chyby na zvířecích modelech. Aktuálnost zvoleného a zpracovaného dílčího tématu je nesporná. V evropském výzkumném prostoru bylo téma ještě posíleno, protože metody měření a vyhodnocování experimentů jsou součástí zaměření programu *Kognice, interakce a robotika v 7. rámcovém programu*. Doktorandkou v disertaci zpracovávají cíle a presentované řešení jsou aktuální. Zvolené téma je plně disetabilní.

Nasměrování disertační práce a dosažené přínosné výsledky doktorandky nesporně příznivě ovlivnil i její školitel doc. Ing. Eduard Janeček, CSc. Velkou předností práce je, že se vychází z požadavků praxe. Disertantka tak měla možnost zhodnotit poznatky lékařů (MUDr Jan Cendelin, CSc. aj.) a využívat data z konkrétních experimentů, prováděných v Ústavu patologické fyziologie LF UK v Plzni. Žádoucí hodnotný a společensky významný přínos výzkumu a vědecké práce doktorandky se i proto již nyní prokazuje (viz dál).

Vyjádření k postupu řešení problému a splnění stanovených cílů

Oponovaná práce je napsána česky na velmi dobré jazykové a stylistické úrovni. Disertační práce je na první pohled vypracována velmi systematicky, promyšleně, svědomitě a precizně i po stránce nejmenších detailů. Ani po grafické stránce nemá prakticky žádný nedostatek.

Práce má celkem 167 stran, včetně „Seznamu obrázků“ a „Seznamu tabulek“. Vlastní disertace, rozdělená do 9 kapitol má 116 stran, doplněných v závěru částmi „Literatura a použité zdroje“, „Vlastní publikace“, „Popis konkrétních experimentů a datového souboru“, „Laboratorní testování motorického učení“. Velmi oceňuji část „Matematický aparát“ i „Obsah příloženého CD“ se všemi grafy a tabulkami k jednotlivým experimentům. Užitečné jsou pro plné pochopení výkladu i „Vysvětlivky lékařských termínů“.

Stanovené cíle disertace byly splněny v plném rozsahu a na požadované odborné úrovni. Práce obsahuje původní, autorkou disertace ve značném rozsahu (33 publikací celkem v rozmezí 7 let) publikované výsledky jejího vědeckého výzkumu a aplikací, na nichž se aktivně podílela. Tím vším prokázala velmi dobré odborné znalosti a orientaci v náročném hraničním mezioboru a schopnost samostatně tvůrčí vědecké práce.

K metodám zpracování disertace a jejím výsledkům

Předkládaná práce se zabývá inovativními metodami postupu měření a vyhodnocení experimentů na zvířatech. Při behaviorálních a kognitivních experimentech s potkany jsou hlavní problémy v tom, že pokusy jsou

časově náročné a často je potřeba experimenty vyhodnocovat z menšího vzorku dat. Druhý problém je, že tyto experimenty jsou ovlivněny mnoha faktory (ať již se jedná o únavu potkana, dispozice, pohlaví apod). Je proto vhodné aby za těchto podmínek často vědci při vyhodnocování těchto experimentů postupovali co možná nevhodnějším způsobem. Takový postup by měl eliminovat (nebo identifikovat) hlavní faktory ovlivňující správnou interpretaci dat a pomoci k přesnějšímu přijetí/zamítnutí nulové hypotézy H.

Doktorandka ve své práci prezentuje doporučený inovativní přístup, jak při takovýchto experimentech postupovat a jak získaná data interpretovat. Předkládané metody nejen, že poskytují přesnější interpretaci dat, ale současně (pomocí informačního přínosu jednotlivých experimentů) pomáhají i identifikovat potřebný počet měření pro přijetí/zamítnutí hypotézy s danou statistickou významností.

Tato mezioborová disertační práce je stavěná "na zakázku praxe" pro LF UK v Plzni, kde vědce z medicínsko-biologického prostředí zajímala správnost jejich současných postupů při měření a vyhodnocování experimentů na potkanech. O tyto experimenty se práce opírá.

Vysoce proto oceňuji, že v závěrečných kapitolách práce zodpovídá i zcela konkrétní otázky vědců, jako například "Jak vhodná je současná metoda?", "Provádíme experimenty s dostatečným počtem potkanů?" apod. Nesporně cenným výstupem disertační práce a to nejen pro další výzkum na LF UK, ale pro praxi obecně je jistě velice užitečné a žádoucí *zhodnocení současných známých metod měření a interpretace dat i návrh jejich zlepšení.*

Doktorandka v závěru své práce navrhuje *dvě úrovně zlepšení současného postupu:*

- 1) s malým zásahem do současných metod
- 2) s velkým zásahem do současných metod

Disertační práce navrhuje především vyhodnocování pořadí experimentů, zapominání/učení potkanů, větší využití apriorní informace a analýzu vlivu jednotlivých faktorů na výsledky měření. Oprávněný předpoklad je, že výsledky této práce pomohou k používání těchto lepších metod při měření a vyhodnocování experimentů.

Pro doktory a vědce je to dle mého názoru velmi přínosný a cenný materiál. Proto bych doporučoval disertační práci jako celek, či alespoň vybrané kapitoly z ní vydat později i knižně.

Otázky oponenta k obhajobě disertační práce:

1. Disertační práce (vylepšení současných metod, lepší postupy vyhodnocení experimentů, příklady) je stavěná poměrně konkrétně na metody měření a vyhodnocování experimentů, zabývajících se zde neurodegenerativními chorobami. Předpokládám správně, že zde navržené metody je možné zobecnit na jiné experimenty?

2. Pokud ano, jaký předpokládáte rozsah aplikovatelnosti (užitečnosti) těchto metod? Tj.: vylepší vámi navrhované metody i například jiné (dejme tomu kognitivní) experimenty se zvířaty, nebo jsou aplikovatelné obecně na jakékoliv experimenty/měření, kde máme k dispozici málo dat a velkou škálu faktorů ovlivňujících měření?

3. Z chyb vypsanych v části disertační práce nazvané "Motivace", máte nějakou statistiku, jak časté jsou které chyby a jak závažné jsou (tedy jak moc zkresluji výsledek měření)?

4. Z textu v kapitole 4. "Metody měření a vyhodnocení biologických experimentů" plyne, že jedna z nejčastěji používaných metod vyhodnocení experimentálních dat je určení parametrů normálního rozdělení. Obrázek Obr. číslo 4.2 ukazuje příklad, kdy tato metoda není dostačující a data naopak velmi zkresluje. V další podkapitole proto vhodně nastiňujete možná vylepšení vyhodnocení takovýchto dat. Zkusila jste některá a s jakým úspěchem?

*5. Zvažovala jste i možnost použít „Gaussian Mixture Model“ (tj. více normálních rozdělení v jednom data-setu)? Viz graf Fig.1 „Comparison of distribution modeling“ v MIT publikaci:
http://www.ll.mit.edu/mission/communications/ist/publications/0802_Reynolds_Biometrics-GMM.pdf*

6. Závěrem prosím o drobné upřesnění: Neoznačuje se pohlaví u zvířat přece jenom jinak, než na straně 9 práce, u parametru g funkce (2.4), kde uvádíte: pohlaví myši - mužské a ženské?

Uváděné otázky jsou vesměs formálního charakteru a odbornou hodnotu disertační práce nikterak nesnižují.

Závěrem mohu tudíž opodstatněně konstatovat, že paní Ing. Lucie Houdové všechny cíle své disertační práce, které si na začátku vytýčila, splnila a to vesměs v nadstandardní kvalitě.

Závěr

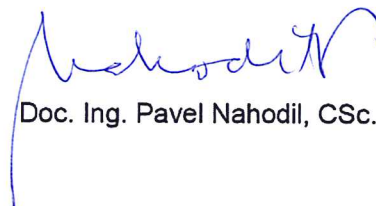
Konstatuji, že předložená dizertační práce splňuje nejen podmínky samostatné tvůrčí vědecké práce, ale i všechny další požadavky standardně kladené na disertační práce vysokoškolským zákonem a je i v souladu s čl. 107, odst. 8 Studijního a zkušebního řádu ZČU v Plzni. Na základě výše uvedených vyjádření

doporučuji

předloženou **disertační práci** paní ing. Lucie Houdové **k řádné obhajobě** a po jejím úspěšném průběhu a zodpovězení položených otázek, postoupit výsledky oponentního řízení (podle § 47, odst. 5, Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.) Vědecké radě FAV Západočeské university v Plzni k hlasování o udělení vědecké hodnosti

„D o k t o r“ (“Philosophicae Doctor” - P h D.)

Praha, 31. 10. 2013



Doc. Ing. Pavel Nahodil, CSc.

OPONENTSKÝ POSUDEK

Název: **Metody měření a vyhodnocení experimentů výzkumu neurodegenerativních chorob se zaměřením na analýzu chyb**

Autorka: **Ing. L. Houdová**

Disertace k získání titulu doktor v oboru KYBERNETIKA
FAV ZČU, Plzeň 2013

Obsahová stránka práce je kompaktní, čtivá i přehledná.

Práce je členěna do 9 kapitol. Na 112 stranách jasně formulovaného textu se autorka zabývá zhodnocením stávajících metod používaných při výzkumu poruch mozečku u laboratorního zvířete. Hodnotí je velmi detailně a přináší inovaci do celého výzkumu.

V úvodních 4 kapitolách autorka zhodnocuje smysl celého výzkumu neurodegenerativních onemocnění, popisuje dnes používané metody měření motorické a kognitivní výkonnosti zvířete, dokládá obrázky. Neurodegenerativní choroby by možná mohly být o odstavec více popsány, aby lépe vynikl význam celé práce.

Potom exaktně popisuje stávající statistické metody používané při vyhodnocování výsledků. Je jistě chvályhodné, že cituje a využívá i moderní teorii systémů, ke které autorsky přispěl prof. Žampa, emeritní učitel z pracoviště autorky.

Ke konci kapitoly 4 autorka začíná v práci svým vlastním vědeckým vkladem, kdy navrhuje inovaci stávajících metod zavedením korelační analýzy, analýzou rozptylu, posouzením normálnosti rozložení apod. Teoreticky dokládá výhodnost inovace při zavedení hodnocení pomocí distribuční funkce aj. aproximací teoretickým rozdělením, hodnocení v pravděpodobnosti, v jednotkách náhodné veličiny. Vždy metodu teoreticky popíše a jasně definuje její přínos a uvede i nevýhody.

V kapitole 5 se vyčerpávajícím způsobem zabývá teoretickou analýzou možných chyb, od nevhodné klasifikace dat, chybnou aproximací nevhodným rozdělením, chybou nedostatečného počtu měření, pomnutí apriori informace.

Od kapitoly 6 je práce věnována zpracování vlastních měření. Nejprve popisuje metody experimentu na zvířeti. Zde by bylo vhodné podrobněji popsat metodiku experimentu, kdy z textu zcela nevyplývá, co je to kontrolní skupina, není uveden ani odkaz na literaturu metodiku přesně definující. Autorka ale není autorem metodiky experimentů, jistě nenesou odpovědnost za jejich design.

Netradičně opačně je formulována hypotéza H_0 , která předpokládá souvislost mezi transplantací mozečku a obnovení koordinace – opět, autorka užívá zvyklostí experimentálních fyziologů.

V kapitole 6.2.3 jsou chybně přesnosti u ušlé dráhy, vyjadřujeme s přesností odpovídající měření – na mikrometry, jak autorka tvrdí, to vzhledem k velikosti paciček u myšiček měřit jistě nelze.

Od kapitoly 6.3 se autorka plně soustředí na nové metody pro vyhodnocování, které navrhuje. Dokládá, že zavedení korelační analýzy optimalizuje počet učicích experimentů. Zavádí

analýzu distribučních funkcí jednotlivých testů, ukazuje, že stávající metodika je nedostatečná v počtu testů.

Zavádí novou veličinu – vydatnost učení, pomocí ní hodnotí vývoj učení zvířat v čase v testech po sobě. Dokládá, že hodnocením analýzy experimentu dle vývoje vzdálenosti W_d a D_p je silnější tvrzení o zlepšení transplantovaných, na rozdíl od standardních testů.

Část práce věnuje analýze jiného než normálního rozdělení naměřených hodnot a ukazuje, že jiná rozložení jsou dokonce k popisu i vhodnější. Zároveň ale sebekriticky konstatuje, že zavedení rozdílných analýz pro rozdílná zobrazení lze u stávající odborné veřejnosti těžko očekávat. Zejména ve světle dnes užívaných a akceptovaných testů, se všemi jejich výše popsanými nevýhodami.

Pouze teoreticky se věnuje posouzení informační hodnoty různých jednotlivých testů, k čemuž, jak uvádí, nemá dostatek experimentálních dat.

V kapitole 6.4.2 a následně i v kapitole 7 odpovídá autorka na jasně předem položené otázky, a to odděleně pro hodnocení jeden experiment a pro všechny experimenty souhrnně, přiložené k práci na CD.

V závěrečné kapitole 7 autorka navrhuje vědeckým týmům hned dvě různé úrovně změny metodiky užívaných metod, s minimální změnou a se zásadním přehodnocením. Dokládá to empatií autorky pro ochotu týmů měnit metodiku.

Následuje 41 odkazů na literaturu, citace přesná, dle zvyklých norem.

Vlastní literatura autorky čítá přes 30 publikací, vč. publikací v angličtině. Je škoda, že autorka cílila pouze do zdrojů určených pro technickou odbornou veřejnost. Řada odborníků zabývajících se celoživotním výzkumem motorických i kognitivních testů by v závěrech této práce bezpochyby našla cenné náměty pro vylepšení jimi využívaných metodik, tak jak jsou ve stručnosti popsány v kapitole 7. To však v žádném případě nesnižuje význam této práce..

Závěrem obsahové části posudku lze konstatovat, že předkládaná práce zcela inovuje desítky let používané testy výzkumu vyšší nervové činnosti u zvířete. Stávající testy používají desítky (stovky) laboratoří světa, práce jim všem dává návod jak používanou metodiku zásadním způsobem vylepšit. Několik připomínek uvedených v textu výše je zcela okrajového významu. Z tohoto důvodu se jedná o práci zásadního významu.

Stanovené cíle jsou splněny, na předem formulované otázky nalezeny ucelené odpovědi – pokud je získaná data poskytovaly.

Formální úprava práce je excelentní, nebylo možné nalézt jedinou syntaktickou chybu, včetně citace literatury.

Práci lze jednoznačně doporučit k obhajobě.

V Plzni 28.8.2013

MUDr J Růžička. PhD.

